

CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №5, 2021

VOL. 23, No. 5, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии



Масляная кислота в схемах антибактериальной терапии



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты



Эффективность эзофагопротекции у пациентов с пищеводом Баррета



Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях желудочно-кишечного тракта



Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом



Тактика нутриционного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями



Междисциплинарный подход при лечении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями



Эндоскопическое стентирование при рефрактерных доброкачественных стриктурах пищевода



Пластика и круорография при хиатальных грыжах

CONSILIUM
MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Маев Игорь Вениаминович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный
медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №5

Минушкин Олег Николаевич,

д.м.н., профессор, Центральная
государственная медицинская
академия Управления делами
Президента РФ,
Москва, Россия

Парфёнов Асфольд Иванович,

д.м.н., профессор, Московский
клинический научно-практический
центр им. А.С. Логинова,
Москва, Россия

Пиманов Сергей Иванович,

д.м.н., профессор, Витебский
государственный медицинский
университет,
Витебск, Республика Беларусь

Дибиров Магомед Дибирович,

д.м.н., профессор, Московский
государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Кириенко Александр Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Андреев Дмитрий Николаевич,

к.м.н., доцент, Московский
государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consiliummedicum.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературный редактор-корректор:

Марина Витвицкая

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 5, 2021

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Igor V. Maev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 5

Oleg N. Minushkin,

M.D., Ph.D., Professor, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Asfold I. Parfenov,

M.D., Ph.D., Professor, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

Sergei I. Pimanov,

M.D., Ph.D., Professor, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Magomed D. Dibirov,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aleksandr I. Kirienko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Dmitrii N. Andreev,

Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106, Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science editors:
Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary Editor-proofreader:
Marina Vitvitskaya

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Черёмушкин	395
	ОБЗОР
Влияние адъювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, А.Н. Казюлин, И.В. Маев	402
	ОБЗОР
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика Г.Ю. Кнорринг, Ю.В. Седякина	407
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Особенности психоэмоционального статуса и расстройства пищевого поведения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением Г.Л. Юренев, Е.М. Миронова, Н.А. Сирота, Т.В. Юренева-Тхоржевская	412
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эффективность эзофагопротекции при коротких периодах отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с пищеводом Баррета Ю.А. Кучерявый, П.Р. Мовтаева, О.В. Зайратьянц, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров, Е.В. Баркалова, И.В. Маев	417
	ОБЗОР
Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: систематизация литературных данных Д.Н. Андреев, Е.В. Ульяновкина	422
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности В.В. Басина, А.А. Дземова, Н.А. Арсентьева, К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, А.А. Тотолян	428
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Новые подходы к определению тактики нутриционного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями Л.Н. Костюченко, Г.Г. Варванина, Н.Ю. Добровольская, А.Д. Круглов, А.Э. Лычкова	434
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Междисциплинарный подход – залог успеха лечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями А.В. Каграманова, О.В. Князев, Д.С. Кулаков, Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, Н.А. Савенкова, Г.В. Лукина, А.И. Парфенов	440
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Случай длительного этапного лечения пациента, страдающего пептической язвой гастродуоденальной зоны Д.Ю. Семенов, Е.С. Дид-Зурабова, З.Х. Османов, П.А. Панкова, Д.В. Куликов, Е.В. Полевая	444
	ОБЗОР
Эндоскопическое стентирование при рефрактерных доброкачественных стриктурах пищевода (обзор) А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров, А.Н. Чугунов, М.А. Назмеев, И.Т. Гатин, В.Б. Рахматуллин	448
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Пластика и круорография при хиатальных грыжах И.И. Розенфельд	453

Contents

REVIEW

Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology

Dmitrii N. Andreev, Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Sergei V. Cheremushkin

395

REVIEW

Effect of adjuvant therapy with butyric acid on the safety profile of oral antibiotic therapy: a meta-analysis of controlled studies

Dmitrii N. Andreev, Yury A. Kucheryavyy, Aleksandr N. Kaziulin, Igor V. Maev

402

REVIEW

Gastroesophageal reflux disease and alginates: diagnosis, treatment, prevention

German Ju. Knorring, Iuliia V. Sediakina

407

ORIGINAL ARTICLE

Features of psychoemotional status and eating disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity

Georgy L. Yurenev, Ekaterina M. Mironova, Natalia A. Sirota, Tamara V. Yureneva-Tkhorzhenskaya

412

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of esophagoprotection with short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus

Yury A. Kucheryavyy, Petimat R. Movtaeva, Oleg V. Zayratyants, Dmitrii N. Andreev, Rafik I. Shaburov, Elena V. Barkalova, Igor V. Maev

417

REVIEW

Increased epithelial permeability syndrome in organic diseases of the upper gastrointestinal tract: systematization of literature data

Dmitrii N. Andreev, Elena V. Ul'iankina

422

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity

Valentina V. Basina, Aleksandra A. Dzemova, Natalya A. Arsent'eva, Kseniya E. Novak, Elena V. Esaulenko, Areg A. Totolyan

428

ORIGINAL ARTICLE

New approaches to determining the nutritional treatment tactics in patients with malignant neoplasms

Liudmila N. Kostiuhenko, Galina G. Varvanina, Natalia Iu. Dobrovol'skaia, Artem D. Kruglov, Alla E. Lychkova

434

CASE REPORT

Interdisciplinary approach is a key of efficient treatment in patients with immunoinflammatory diseases

Anna V. Kagramanova, Oleg V. Knyazev, Dmitrii S. Kulakov, Elena V. Vinnitskaya, Iuliia G. Sandler, Nadezhda A. Savenkova, Galina V. Lukina, Asfold I. Parfenov

440

CASE REPORT

A case of long-term staged treatment of a patient suffering from a peptic ulcer of the gastroduodenal zone

Dmitry Yu. Semenov, Elena S. Did-Zurabova, Zeynur Kh. Osmanov, Polina A. Pankova, Dmitry V. Kulikov, Elizaveta V. Polevaya

444

REVIEW

Endoscopic stenting of refractory benign esophageal strictures (review)

Aleksej I. Ivanov, Vladimir A. Popov, Mihail V. Burmistrov, Alexandr N. Chugunov, Marat A. Nazmeev, Il'nar T. Gatin, Vadim B. Rahmatullin

448

ORIGINAL ARTICLE

Plastic and cruroraphy for chial hernia

Igor I. Rozenfel'd

453

Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии

Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый², С.В. Черёмушкин¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия

Аннотация

Микроскопический колит – это хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений. В настоящей обзорной статье рассмотрены современные представления о микроскопическом колите, включая его дефиницию, эпидемиологию, факторы риска, клиническую картину, критерии диагностики и тактику лечения через призму последних европейских клинических рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.).

Ключевые слова: микроскопический колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, диарея, водянистая диарея, будесонид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 395–401. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200888

REVIEW

Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology

Dmitrii N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹, Yury A. Kucheryavyy², Sergei V. Cheremushkin¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia

Abstract

Microscopic colitis is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology, characterized by chronic watery diarrhea, the absence of macroscopic signs of colon lesions in the presence of specific pathological changes. This review article presents the current view on microscopic colitis, including its definition, epidemiology, risk factors, clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment tactics according to the last European clinical guidelines UEG/EMCG (2021).

Key words: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, diarrhea, watery diarrhea, budesonide

For citation: Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 395–401. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200888

Введение

Микроскопический колит (МК) был впервые описан в середине 1970-х годов, и с тех пор представления об этом заболевании существенно эволюционировали [1]. В настоящий момент данная нозологическая единица среди других заболеваний кишечника является одной из наиболее актуальных точек пересечения интересов практической и фундаментальной медицины [2]. В 2010 г. с целью комплексного мультидисциплинарного изучения МК была образована Европейская группа по изучению микроскопического колита (European Microscopic Colitis Group – EMCG), результатом деятельности которой было создание первых клинических рекомендаций по диагностике и лечению этого заболевания, опубликованных в

2012 г. [3]. За прошедший почти 10-летний период экспертами EMCG перманентно проводилась актуализация текущих представлений о МК, включая его эпидемиологическую структуру, факторы риска, патофизиологические механизмы, диагностические критерии и принципы фармакотерапии с позиций доказательной медицины, учитывающей результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов [4]. Итогом этой большой работы стал пересмотр прошлых клинических рекомендаций, который в коллаборации с Обществом объединенной европейской гастроэнтерологии (United European Gastroenterology – UEG) был опубликован в 2021 г. [5]. В настоящей статье нами рассмотрены современные

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Черёмушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0982-2006

✉ **Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Sergei V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0982-2006

представления о МК через призму последних европейских клинических рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.).

Дефиниция

Согласно современным представлениям, МК – это хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений [5, 6]. Принято выделять две основные формы МК, сходные по клинической картине, однако различные по гистологическим критериям: коллагенозный колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК) [2, 5, 6].

В действующей системе Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая патология относится к группе K52.8 «Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты» и кодируется шифром K52.83 «Микроскопический колит» [4]. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения Всемирной организации здравоохранения, который должен вступить в действие 1 января 2022 г., включает в себя диагноз «микроскопический колит» под кодом DB33.1 и его подтипы: DB33.10 – КК; DB33.11 – ЛК.

Эпидемиология и факторы риска

Эпидемиологические данные за последние 15 лет свидетельствуют о неуклонном повышении показателей распространенности и заболеваемости МК, особенно в странах Северной Америки и Европы [7–9]. Согласно популяционным данным, приведенным в последних европейских клинических рекомендациях UEG/EMCG (2021 г.), обобщенная распространенность МК достигает 119,4 (95% доверительный интервал – ДИ 72,9–165,9) случая на 100 тыс. человек [5]. При этом общий показатель распространенности для КК составляет 50,1 (95% ДИ 13,69–76,5) случая на 100 тыс. человек, тогда как для ЛК – 61,7 (95% ДИ 48,2–75,3). Заболеваемость МК составляет 11,4 (95% ДИ 9,2–13,6) случая на 100 тыс. населения в год [5].

В многочисленных работах было показано, что заболевание чаще поражает лиц старше 60 лет [5, 9]. В последнем метаанализе медиана возраста на момент постановки диагноза составила 64,9 года для КК и 62,2 года для ЛК [9]. В одном из популяционных когортных исследований было показано, что возраст старше 65 лет является значимым фактором риска МК (относительный риск 5,25; 95% ДИ 3,81–7,24) [10]. Вместе с тем около 25% пациентов с МК моложе 45 лет, помимо этого описаны случаи данного КК у детей [11, 12].

МК в 2–3 раза чаще развивается у пациентов женского пола [2]. Такая гендерная специфичность особенно характерна для КК [2, 9]. В крупнейшем метаанализе было показано, что коэффициент заболеваемости КК у женщин в сравнении с мужчинами составляет 3,05 (95% ДИ 2,92–3,19), а ЛК – 1,92 (95% ДИ 1,53–2,31) [9]. Последний метаанализ, обобщивший результаты 19 исследований, также продемонстрировал, что женский пол является значимым фактором риска развития МК (отношение шансов – ОШ 2,52, 95% ДИ 2,28–2,79) [5].

На эпидемиологическом уровне было показано, что одним из главных факторов риска развития МК является курение [5, 13, 14]. В метаанализе V. Jaguvongvanich и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 7 исследований, было продемонстрировано, что у активных курильщиков риск развития МК значительно выше, чем у лиц, которые никогда не курили (ОШ 2,99, 95% ДИ 2,15–4,15) [13]. При этом у пациентов, которые бросили курить, также сохраняется высокий риск МК (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,37–1,94) [13].

Согласно данным недавно опубликованного метаанализа L. Al Momani и соавт. (2020 г.), объединившем результаты 8 исследований (1461 пациент), активное курение значимо ассоциировано с МК (ОШ 3,58, 95% ДИ 2,51–5,11) и его формами: КК (ОШ 4,43, 95% ДИ 2,68–7,32) и ЛК (ОШ 3,64, 95% ДИ 2,46–5,38) [14].

В ряде исследований была выявлена ассоциация развития МК с приемом лекарственных препаратов, что позволило некоторым авторам ввести понятие лекарственно-индуцированного МК [15, 16]. Последние метааналитические данные свидетельствуют, что риск развития МК достоверно ассоциирован с приемом ингибиторов протонной помпы (ОШ 2,95, 95% ДИ 1,82–4,80), особенно длительным – от 4 до 12 мес (ОШ 4,69, 95% ДИ 3,58–6,13), приемом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (ОШ 2,98, 95% ДИ 2,35–3,78), а также нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 2,40, 95% ДИ 1,99–2,89) [5].

У ряда пациентов с МК имеется по крайней мере одно сопутствующее аутоиммунное заболевание (синдром Шегрена, синдром Рейно, ревматоидный артрит, псориаз, целиакия и гипер- или гипотиреозидизм) [17]. Наиболее часто, в 10–20% случаев, существует связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и целиакией, выявляемой у 5–25% пациентов с МК [18–21].

Этиология и патогенез

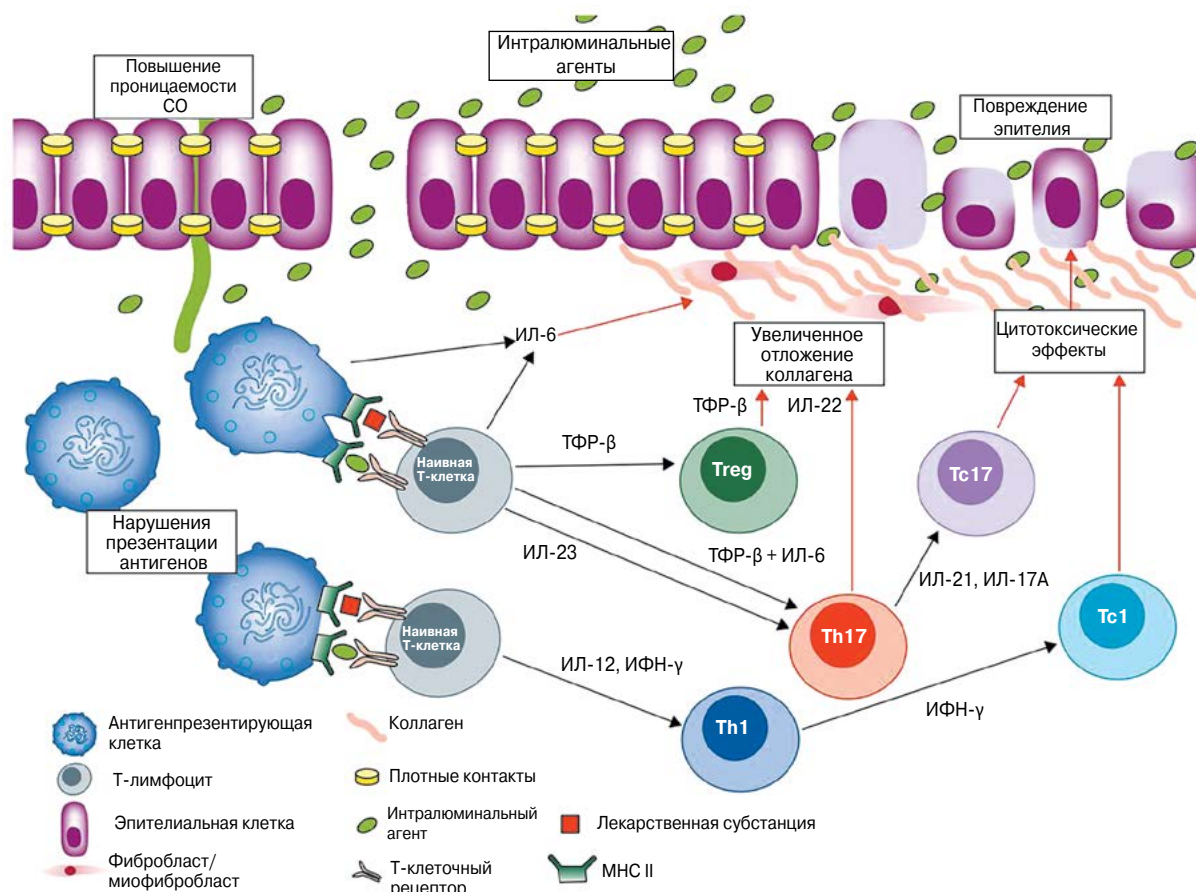
Этиология и патогенез МК до конца не изучены. В литературе обсуждаются разные механизмы, потенциально ассоциированные с развитием МК, среди которых: генетическая предрасположенность; нарушения эпителиальной проницаемости; инфекционные и иммунологические; нарушения метаболизма коллагена (для КК); мальабсорбция желчных кислот [2, 4, 6, 22].

По всей видимости, генетическая предрасположенность вносит свой вклад в этиопатогенез МК. В ряде исследований продемонстрировано, что заболеваемость ЛК выше у пациентов с генотипами HLA-A1 и HLA-DRW53, а заболеваемость КК ниже у пациентов с генотипом HLA-DQ2 [23, 24]. Согласно крупнейшему молекулярно-генетическому исследованию E. Stahl и соавт. (2020 г.), три аллеля HLA (HLA-B*08:01, HLA-DRB1*03:01 и HLA-DQB1*02:01), относящиеся к гаплотипу 8.1, значительно ассоциированы с повышенным риском КК [25].

В нескольких гистопатологических исследованиях у пациентов с МК были выявлены повышенная эпителиальная проницаемость и дезорганизация плотных контактов эпителиоцитов [26]. Аналогичные результаты при проведении спектроскопии продемонстрировали нарушение ионного транспорта и барьерной функции эпителиоцитов кишечника у пациентов с МК [27]. Помимо этого у пациентов с ЛК обнаружены альтерации экспрессии структурных белков плотных контактов – клаудинов 4, 5 и 8-го типов, индуцированные цитокинами (фактор некроза опухоли α и интерферон γ) [28]. В исследовании, опубликованном в 2018 г., у пациентов с МК были выявлены генетические полиморфизмы, снижающие экспрессию белковых структур плотных контактов. Так, обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм гена *PTEN* (rs1234224) и гена *MAGI1* (rs17417230) ассоциированы с МК (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,23–2,34, $p=0,001$; ОШ 1,58, 95% ДИ 1,14–2,19, $p=0,006$) [29].

На сегодняшний день обсуждается роль инфекционного фактора в генезе МК [30, 31]. В недавнем ретроспективном исследовании типа «случай–контроль» Н. Khalili и соавт. (2021 г.) было показано, что риск развития МК выше у лиц, перенесших инфекционный гастроэнтерит (ОШ 2,63, 95% ДИ 2,42–2,85). Среди специфических патогенов *Clostridioides difficile* (ОШ 4,39, 95% ДИ 3,42–5,63), норовирус (ОШ 2,87, 95% ДИ 1,66–4,87) и виды *Escherichia* (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,22–11,58) были ассоциированы с повышенным риском МК [31].

Рис. 1. Участие иммунологических механизмов в патогенезе МК (S. Miehleke и соавт., 2019 [22]).



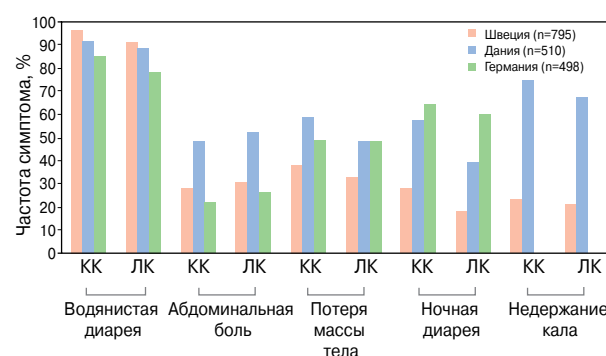
Скорее всего, МК является иммуноопосредованным заболеванием, в генез которого заметный вклад вносят адаптивная иммунная система и цитотоксические реакции [22]. Вероятно, воздействие определенных интралюминальных бактериальных антигенов, попадающих в собственную пластинку слизистой оболочки (СО), а также лекарственных препаратов, которые увеличивают проницаемость СО, запускает воспалительный каскад [4, 22]. Под действием генетических факторов (вариации HLA) нарушаются процессы презентации антигена иммуокомпетентными клетками в СО, что приводит к гиперактивации иммунного ответа по Th1- и Th17-типу с последующей реализацией цитотоксических эффектов, опосредованных Tc1- и Tc17-клетками (рис. 1) [22, 32, 33]. Повышенные концентрации профиброгенных цитокинов в СО, таких как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-22, по-видимому, в большей степени связаны с КК, чем с другими формами МК, и, вероятно, опосредуют субэпителиальное отложение коллагена, который является отличительным гистологическим признаком КК [22].

Клиническая картина и критерии диагностики

У всех пациентов, страдающих МК, доминирующим патогномичным симптомом является водянистая диарея без примеси крови, которая наблюдается у 84–100% пациентов [5]. Несколько реже болезнь проявляется абдоминальной болью, потерей массы тела, ночной диареей, а также недержанием кала (рис. 2) [2, 4, 22]. Кроме того, у пациентов с МК могут наблюдаться сильная усталость, тревога и депрессия [4, 34]. Важно отметить, что большинство пациентов могут испытывать симптомы заболевания на протяжении 2–3 лет до установления диагноза [35].

Причины потери массы тела при МК противоречивы. С одной стороны, МК определенно не является истожа-

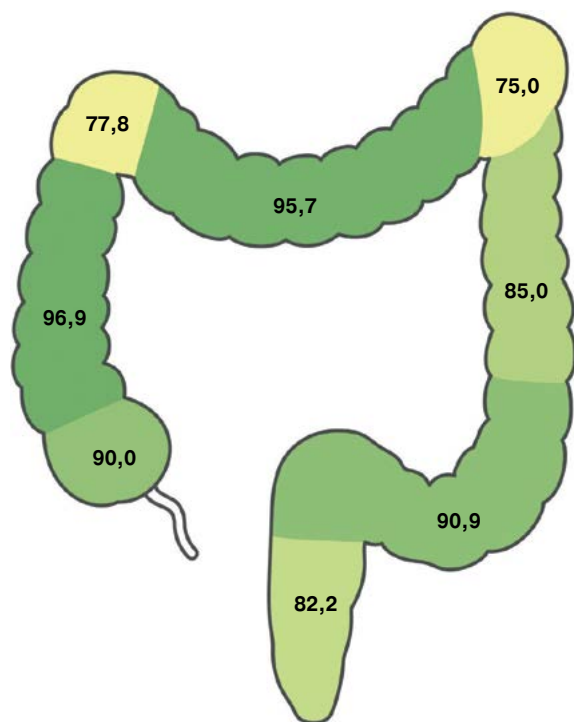
Рис. 2. Частота симптоматики МК в крупных когортных исследованиях [22].



ющим заболеванием, с другой – вследствие хронической водянистой диареи происходит постоянная потеря жидкости [2, 6]. Наконец, следует иметь в виду, что многие пациенты изменяют свое пищевое поведение и выбирают такую диету, которая позволяет снизить частоту дефекаций, однако может привести к потере массы тела [4].

Напервичном приеме задать следующие признаки МКВозможно при наличии у пациента следующих признаков: интермиттирующая или персистирующая, а также ночная водянистая диарея в течение нескольких недель (частота дефекации ≥ 3 в день) без примесей крови; возраст обычно старше 60 лет; преимущественно женский пол; жалобы на недержание кала; курение; сопутствующее лечение с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, блокаторов

Рис. 3. Доля положительных образцов биопсии, взятых из различных отделов толстой кишки, позволяющих верифицировать МК (%) [37].



гистаминовых H_2 -рецепторов, статинов, тиклопидина, карбамазепина; сопутствующая аутоиммунная патология (ревматоидный артрит, глютеновая энтеропатия, заболевания щитовидной железы, псориаз, синдром Шегрена, синдром Рейно) [4, 6, 34].

С целью подтверждения или исключения диагноза МК необходима дальнейшая диагностика с использованием илеоколоноскопии и биопсии толстой кишки для гистопатологического исследования. При проведении эндоскопического обследования пациента необходим тотальный осмотр толстой кишки с проведением биопсии из разных ее отделов. При этом большинством специалистов подчеркивается крайняя целесообразность сдачи материала биопсии на анализ осведомленным патоморфологам, способным дать наиболее квалифицированную гистологическую оценку биоптата [36].

Согласно положению клинических рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.) рекомендуется брать биопсию как минимум из восходящей и нисходящей ободочной кишки [5]. Ретроспективное исследование B. Virine и соавт. (2020 г.), анализировавшее чувствительность биопсии разных отделов толстой кишки в диагностике МК, показало, что доли фрагментов биопсии, которые позволяли верифицировать заболевание, были представлены следующим образом: слепая кишка – 90,0%; восходящая ободочная кишка – 96,9%; изгиб печени – 77,8%; поперечная ободочная кишка – 95,7%; селезеночный изгиб – 75,0%; нисходящая ободочная кишка – 85,0%; сигмовидная кишка – 90,9%; прямая кишка – 82,2% (рис. 3). Комбинация результатов биопсии восходящей и нисходящей ободочной кишки позволяла выявить МК в 100% случаев [37].

Диагностика МК базируется на данных гистологического исследования биоптатов, характерных для КК и ЛК (табл. 1), в отсутствие каких-либо макроскопических изменений при выполнении эндоскопического исследования [2, 4, 5, 38]. Согласно последним клиническим рекомендациям UEG/EMCG (2021 г.), основным гистологическим критерием диагностики КК является утолщение субэпите-

Таблица 1. Гистологические критерии основных форм МК (UEG/EMCG, 2021) [5]

Форма МК	Критерии
КК	Утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм)
	Увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО
ЛК	Повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов)
	Увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО
	Отсутствие выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки (<10 мкм)

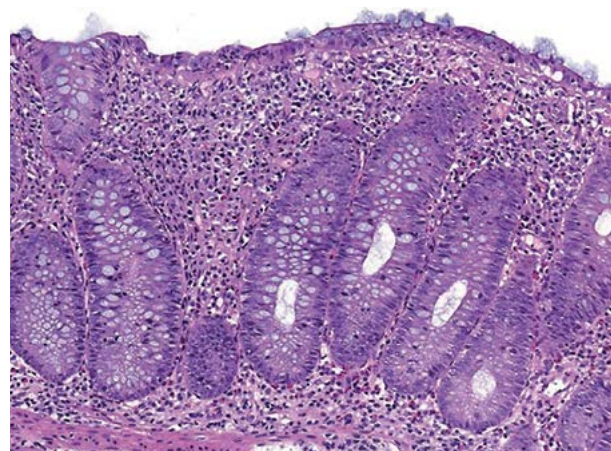
Рис. 4. Типичная гистологическая картина КК: утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) [22].



лиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО (рис. 4), а для ЛК – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО и отсутствием выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки (<10 мкм); рис. 5 [5]. Воспалительный инфильтрат в собственной пластинке может быть представлен не только лимфоцитами и плазмócитами, но и эозинофилами, тучными клетками, нейтрофилами. Данные критерии валидны при окраске препаратов гематоксилином и эозином [5].

В новых европейских рекомендациях UEG/EMCG (2021 г.) отдельно предлагается выделять неполные варианты МК. К ним относятся пациенты с убедительными клиническими признаками заболевания, гистопатология которых не полностью соответствует морфологическим критериям КК или ЛК. Неполный КК характеризуется утолщением субэпителиальной коллагеновой выстилки (>5 мкм, но <10 мкм), а неполный ЛК характеризуется повышенным количеством интраэпителиальных лимфоцитов (>10 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов, но <20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов) и отсутствием выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки. В обоих вариантах наблюдается небольшое увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО [5].

Рис. 5. Типичная гистологическая картина ЛК: значительно повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов в истонченном поверхностном эпителии с признаками дегенерации (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) [22].



В рамках верификации диагноза МК необходимо провести исключение ряда заболеваний, включая инфекционные колиты, другие воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и глютеную энтеропатию [34, 38].

Лечение

Базисными целями лечения МК являются индукция клинической ремиссии и улучшение или нормализация качества жизни пациента [2, 4, 5, 35, 38, 39]. В целом стоит отметить, что у части пациентов с МК возможна спонтанная ремиссия заболевания, особенно характерная для ЛК, однако существенная часть пациентов нуждаются в назначении терапии [40].

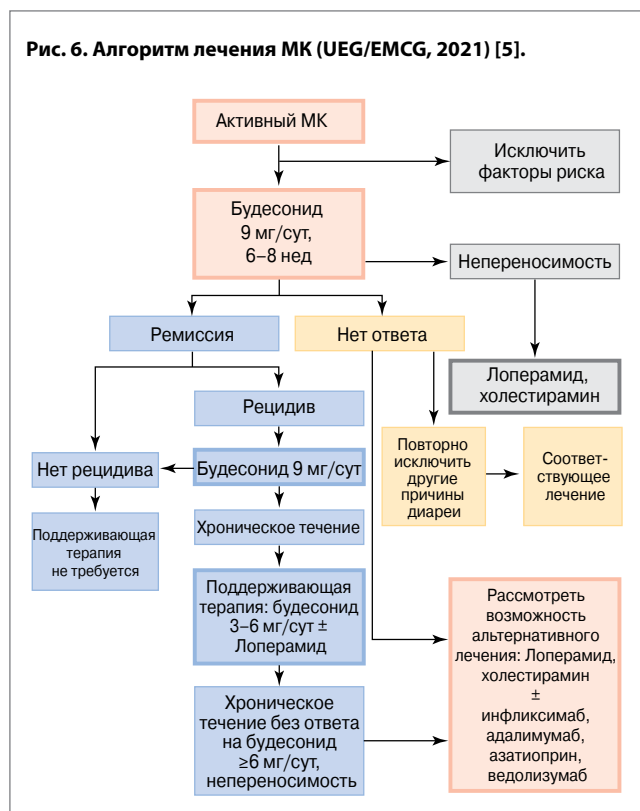
В настоящее время топический глюкокортикоид будесонид (Буденофальк) является единственным препаратом с существенной доказательной базой эффективности как с целью индукции, так и для поддержания ремиссии МК [4, 5, 39]. Согласно клиническим рекомендациям UEG/EMCG (2021 г.), будесонид является терапией 1-й линии для всех пациентов с МК [5].

Имеющиеся метаанализы демонстрируют, что индукция ремиссии при лечении МК будесонидом в дозе 9 мг/сут в

течение 6–8 нед составляет около 80% с показателем NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода) – 2 для КК и 3 для ЛК [41, 42]. Согласно последнему метаанализу S. Sebastian и соавт. (2019 г.), обобщившему результаты 9 рандомизированных контролируемых исследований, терапия будесонидом способствовала значимому достижению индукции ремиссии МК (ОШ 7,34, 95% ДИ 4,08–13,19) и ее поддержанию (ОШ 8,35, 95% ДИ 4,14–16,85) [43]. Частота гистологического ответа у пациентов, получавших будесонид, оказалась выше, чем у пациентов контроля, после индукции ремиссии (ОШ 11,52, 95% ДИ 5,67–23,40) и в фазу поддерживающей терапии (ОШ 5,88, 95% ДИ 1,90–18,17). Различий в побочных эффектах выявлено не было [43].

С учетом высокой частоты рецидивов после завершения индукционной терапии, которая составляет 60–80%, целесообразно рассматривать тактику назначения длительной поддерживающей терапии [2, 4]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что клиническая ремиссия в сочетании с гистологическим ответом может поддерживаться у большинства пациентов с КК при терапии будесонидом в дозе 6 мг/сут в течение 6 мес [44, 45]. Аналогичных исследований в рамках поддерживающей терапии ЛК нет, однако существенная разница в результатах не предполагается [17]. Несмотря на хороший профиль безопасности будесонида, целесообразно применение препаратов кальция и витамина D при назначении длительных курсов терапии [4].

Помимо будесонида для лечения пациентов с МК в клинической практике применяли широкий спектр лекарственных средств, часть из которых до сих пор используется интернистами [2]. Тем не менее на сегодняшний день место этих препаратов в терапии МК оценивается неоднозначно ввиду отсутствия существенной доказательной базы, основанной на результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [2]. Так, антидиарейные препараты, в частности Лоперамид, часто используются при симптоматическом лечении МК. В ретроспективных исследованиях была показана эффективность Лоперамида в дозировке от 2 до 16 мг/сут, однако стойкая клиническая ремиссия при его применении развивается редко [4, 35, 39]. Согласно клиническим рекомендациям UEG/EMCG (2021 г.), отдельным группам пациентов, резистентных к терапии будесонидом, рекомендуется применение азатиоприна/инфликсимаба/

Рис. 6. Алгоритм лечения МК (UEG/EMCG, 2021) [5].

адалимумаба/ведолизумаба для индукции и поддержания ремиссии заболевания [5]. Преднизолон, метотрексат, а также пробиотики не рекомендуются к использованию у пациентов с МК [5].

Таким образом, будесонид является единственным лекарственным средством, предназначенным для индукции и поддержания ремиссии обеих форм МК. Применение будесонида как препарата выбора МК рекомендовано UEG/EMCG (2021 г.); рис. 6. **С 2016 г. показание к применению Буденофалька при МК официально зарегистрировано Минздравом России и внесено в инструкцию к препарату.**

Будесонид (Буденофальк) в активной фазе лечения принимается в дозе 9 мг (3 капсулы) однократно утром, курсом 6–8 нед. После окончания курса будесонид можно отменить сразу или постепенно, снижая дозу на 3 мг/нед. Новая лекарственная форма будесонида в гранулах (гранулы Буденофальк) для индукции ремиссии принимается в дозе 9 мг (1 саше) однократно 1 раз в сутки за 30 мин до еды, курс также 6–8 нед. После окончания курса лечения гранулы будесонида можно отменить сразу или принимать с удлинёнными интервалами между приемами, например 9 мг/сут через день в течение 2 нед до полной отмены. При необходимости проведения длительного курса поддерживающей терапии рекомендована интермиттирующая схема будесонида: прием через день 3 мг (1 капсула) и 6 мг (2 капсулы) – средняя доза 4,5 мг/сут. В случае непереносимости будесонида или при отсутствии терапевтического ответа на его применение в клинической практике следует применять эмпирически выработанные альтернативные методы лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

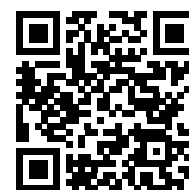
- Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11:87-9.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о микроскопическом колите. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):69-76 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Cheremushkin SV. Evolution of concepts about microscopic colitis. *Therapeutic archiv.* 2015;87(4):69-76 (in Russian)].

- Andreev DN, Cheremushkin SV. Evoliutsia predstavlenii o mikroskopicheskom kolite. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(4):69-76 (in Russian)].
- Münch A, Aust D, Bohr J, et al; European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis.* 2012;6(9):932-45.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит: этиопатогенез, диагностика и лечение. М., 2018 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Cheremushkin SV. Microscopic colitis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2021 Feb 22. DOI:10.1177/2050640620951905
- Shor J, Churrango G, Hosseini N, Marshall C. Management of microscopic colitis: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:111-20. DOI:10.2147/CEG.S165047
- Weimers P, Ankersen DV, Lophaven S, et al. Incidence and prevalence of microscopic colitis between 2001 and 2016: A Danish nationwide cohort study. *J Crohns Colitis.* 2020;jaa108. DOI:10.1093/ecco-jcc/jaa108
- Bergman D, Clements MS, Khalili H, et al. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(11):1395-400. DOI:10.1111/apt.15246
- Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):265-76. DOI:10.1038/ajg.2014.431
- Fernández-Bañares F, Zabana Y, Aceituno M, et al. Prevalence and Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Study With Long-term Clinical Follow-up in Terrassa, Spain. *J Crohns Colitis.* 2016;10(7):805-11. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw037
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984–1993. *Gut.* 1995;37(3):394-7. DOI:10.1136/gut.37.3.394
- El-Matary W, Girgis S, Huynh H, et al. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):1996-2001. DOI:10.1007/s10620-009-0964-4
- Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(4):672-8.
- Al Momani L, Balagani H, Alomari M, et al. The association between smoking and both types of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):9-18.
- Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:277-84.
- Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:411-7.
- Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management – an update 2013. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:352718.
- Cindoruk M, Tuncer C, Dursun A, et al. Increased colonic intraepithelial lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(3):237-9.
- Freeman HJ. Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(8):664-8.
- Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):35-40.
- Koskela RM, Niemelä SE, Karttunen TJ, Lehtola JK. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(9):837-45.
- Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, et al. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(4):305-14.
- Stahl E, Roda G, Dobbryn A, et al. Collagenous Colitis Is Associated With HLA Signature and Shares Genetic Risks With Other Immune-Mediated Diseases. *Gastroenterology.* 2020;159(2):549-561.e8.
- Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1974-82.
- Fernandez-Bañares F, Esteve M, Farre C, et al. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of celiac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1333-8.
- Münch A, Söderholm JD, Wallon C, et al. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut.* 2005;54(8):1126-8. DOI:10.1136/gut.2004.058750
- Barmeyer C, Erko I, Fromm A, et al. Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1258:143-8. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06631.x
- Barmeyer C, Erko I, Awad K, et al. Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytokine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *J Gastroenterol.* 2017;52(10):1090-100. DOI:10.1007/s00535-017-1309-2
- Norén E, Mellander MR, Almer S, Söderman J. Genetic Variation and Gene Expression Levels of Tight Junction Genes Indicates Relationships Between PTEN as well as MAG1 and Microscopic Colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(1):105-12.
- Nielsen HL, Dalager-Pedersen M, Nielsen H. High risk of microscopic colitis after *Campylobacter* concisus infection: population-based cohort study. *Gut.* 2020;69(11):1952-8. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319771
- Khalili H, Axelrad JE, Roelstraete B, et al. Gastrointestinal Infection and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Case-Control Study in Sweden. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1599-1607.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2021.01.004

32. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol.* 2007;60(4):382-7. DOI:10.1136/jcp.2005.036376
33. Kumawat AK, Strid H, Tysk C, et al. Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile. *Mol Immunol.* 2013;55(3-4):355-64. DOI:10.1016/j.molimm.2013.03.007
34. Kane JS, Irvine AJ, Derwa Y, Ford AC. Fatigue and its associated factors in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818799599. DOI:10.1177/1756284818799599
35. Tromm A. Microscopic colitis. Bremen: UNI-MED, 2012.
36. Andrews CN, Beck PL, Wilsack LH, et al. Evaluation of endoscopist and pathologist factors affecting the incidence of microscopic colitis. *Can J Gastroenterol.* 2012;26:515-20.
37. Virine B, Chande N, Driman DK. Biopsies From Ascending and Descending Colon Are Sufficient for Diagnosis of Microscopic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2003-9.
38. Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1302-8.
39. Barrett K. Microscopic colitis: a guide for general practice. *Br J Gen Pract.* 2020;71(702):41-2.
40. Guslandi M. Microscopic colitis: a therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2013;19(23):3531-3.
41. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders review group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):235-41.
42. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(10):881-90.
43. Sebastian S, Wilhelm A, Jessica L, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(8):919-27.
44. Miehke S, Madisch A, Bethke B, et al. Stalte Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2008;135:1510-6.
45. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis – a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut.* 2009;58:68-72.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние адъювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев^{✉1}, Ю.А. Кучерявый², А.Н. Казюлин¹, И.В. Маев¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия

Аннотация

Цель. Систематизация данных о влиянии адъювантной терапии с применением масляной кислоты (МК) на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии (АБТ).

Методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до апреля 2021 г. включительно. В названных базах нами анализировались заголовки и аннотации. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота», или «бутират» + «антибактериальная терапия», или «антибиотикотерапия», или «антибиотики», или «эрадикация», или «эрадикационная терапия», а также их аналоги на английском языке для поиска в иностранных базах данных.

Результаты. В метаанализ было включено 9 контролируемых исследований (1 – Италия, 8 – Россия) с участием 1409 пациентов (700 – в группах с МК; 709 – в группах сравнения). Метаанализ показал, что добавление МК в схемы АБТ способствует достоверной регрессии общей частоты побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (отношение шансов – ОШ 0,424, 95% доверительный интервал – ДИ 0,218–0,824), частоты развития диареи на 1-й (ОШ 0,228, 95% ДИ 0,103–0,507) и 2-й неделе (ОШ 0,141, 95% ДИ 0,0732–0,271), вздутия живота на 1-й (ОШ 0,392, 95% ДИ 0,180–0,854) и 2-й неделе (ОШ 0,136, 95% ДИ 0,0480–0,384), горечи во рту на 2-й неделе (ОШ 0,284, 95% ДИ 0,115–0,700).

Заключение. Метаанализ продемонстрировал, что включение МК в схемы АБТ способствует значимому снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту).

Ключевые слова: масляная кислота, бутират, побочные явления, антибиотикотерапия, антибактериальная терапия, антибиотики, эрадикация, эрадикационная терапия, диарея, вздутие живота, горечь во рту

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Маев И.В. Влияние адъювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200883

REVIEW

Effect of adjuvant therapy with butyric acid on the safety profile of oral antibiotic therapy: a meta-analysis of controlled studies

Dmitrii N. Andreev^{✉1}, Yuri A. Kucheryavyy², Aleksandr N. Kaziulin¹, Igor V. Maev¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia

Abstract

Aim. Systematization of data on the effect of adjuvant therapy with butyric acid (BA) on the safety profile of oral antibiotic therapy (ABT).

Methods. Search of studies were carried out in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) electronic databases until April 2021 inclusive. We analyzed titles and annotations in the named databases. The following combination of keywords was used for the search: "butyric acid" or "butyrate" + "antibiotic therapy" or "antibiotics" or "eradication" or "eradication therapy", as well as their analogs in English for searching in foreign databases.

Results. The meta-analysis included 9 controlled studies (1 – Italy, 8 – Russia) involving 1409 patients (700 – in groups with BA; 709 – in comparison groups). Meta-analysis showed that the addition of BA to ABT regimens contributes to a significant reduction in the overall incidence of gastrointestinal

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0327-4280

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

[✉]**Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yuri A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Aleksandr N. Kaziulin – D. Sci. (Med.), Acad. RANS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0327-4280

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

side effects (odds ratio – OR 0.424, 95% confidence interval – CI 0.218–0.824), the incidence of diarrhea during the 1st (OR 0.228, 95% CI 0.103–0.507) and 2nd week (OR 0.141, 95% CI 0.0732–0.271), abdominal distention during 1st (OR 0.392, 95% CI 0.180–0.854) and 2nd week (OR 0.136, 95% CI 0.0480–0.384), bitterness in the mouth during 2nd week (OR 0.284, 95% CI 0.115–0.700).

Conclusion. A meta-analysis has shown that the inclusion of BA in ABT regimens significantly reduces the incidence of side effects (diarrhea, bloating, bitterness in the mouth).

Keywords: butyric acid, butyrate, side effects, antibiotic therapy, antibiotics, eradication, eradication therapy, diarrhea, bloating, bitterness in the mouth

For citation: Andreev DN, Kucheryavyy YA, Kaziulin AN, Maev IV. Effect of adjuvant therapy with butyric acid on the safety profile of oral antibiotic therapy: a meta-analysis of controlled studies. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200883

Введение

Антибактериальные препараты являются одними из наиболее назначаемых лекарственных средств во всем мире как в амбулаторной практике, так и в стационаре [1, 2]. Согласно данным Центра динамики, экономики и политики заболеваний (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) в Российской Федерации за период с 2000 по 2015 г. частота применения антибактериальных препаратов значительно выросла: с 4095 DDD (defined daily dose – установленная суточная доза) на 1 тыс. человек в сутки до 6069 DDD на 1 тыс. человек в сутки (рис. 1) [3]. В настоящее время, в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляется, что данный показатель существенно вырос, это уже отмечается в ряде стран [4, 5].

Несмотря на существенный вклад антибактериальной терапии (АБТ) в борьбу с инфекционными заболеваниями, важно отметить, что ее использование может быть ассоциировано как с краткосрочными, так и долгосрочными неблагоприятными последствиями для здоровья человека [6, 7]. Известно, что применение антибактериальных препаратов приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество отдельных таксонов, а также нарушая колонизационную резистентность (защита от колонизации потенциально патогенными, например *Enterobacteriaceae*, или условно-патогенными, например *Clostridium difficile*, *Candida* spp., организмами) [7–9]. Клиническими отражениями таких нарушений являются побочные явления (ПЯ) АБТ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая диарею и вздутие живота [2, 7]. Антибиотикоассоциированная диарея – наиболее частое нежелательное явление, связанное с использованием антибактериальных препаратов, и развивается примерно у 34% пациентов [8, 10]. Бактерии в толстой кишке, особенно анаэробы, метаболизируют непереваренные углеводы в молочную кислоту и короткоцепочечные жирные кислоты, включая масляную кислоту (МК) – бутират [11]. МК является одним из основных продуктов бактериальной ферментации пищевых волокон в кишечнике и основным источником энергии для колоноцитов, оказывая плейотропное влияние на микроструктурную и функциональную состоятельность клеток кишечника [12–14]. Уста-

новлено, что на относительную численность бутиратпродуцирующих бактерий сильно влияют антибактериальные препараты, приводящие к регрессу количества семейств *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae* и *Ruminococcaceae*, а также родов *Alistipes*, *Faecalibacterium* spp., *Sutterella* spp. и *Thalassospira* spp. [7]. Таким образом, применение МК в клинической практике является перспективным методом снижения риска формирования ПЯ, индуцированных АБТ. В недавней метааналитической работе нашей группы было показано, что добавление МК в схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* достоверно снижает риск развития диареи (отношение шансов – ОШ 0,225, 95% доверительный интервал – ДИ 0,0923–0,549, $p=0,001$) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95% ДИ 0,155–0,818, $p=0,015$) к концу 1-й недели лечения [15]. Вместе с тем, учитывая узкий диапазон критериев включения, в данной работе была изучена эффективность МК в рамках регресса риска ПЯ при применении комбинации двух антибактериальных препаратов (кларитромицин, амоксициллин), тогда как значение бутирата в улучшении профиля безопасности других антибиотиков не анализировалось.

Цель метаанализа – систематизация данных о влиянии адъювантной терапии с применением МК на профиль безопасности пероральной АБТ.

Методы

Поиск исследований. Поиск проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до апреля 2021 г. включительно. В названных базах нами анализировались заголовки и аннотации. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота», или «бутират» + «антибактериальная терапия», или «антибиотикотерапия», или «антибиотики», или «эрадикация», или «эрадикационная терапия», а также их аналоги на английском языке для поиска в иностранных базах данных.

Критерии отбора исследований. Критериями включения в метаанализ были: контролируемые исследования как минимум с двумя группами сравнения; назначение МК одномоментно с назначением пероральной АБТ; публикации с подробной описательной статистикой частоты различных ПЯ со стороны ЖКТ, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Экстракция данных. Два исследователя (Д.Н. Андреев и Ю.А. Кучерявый) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, страна, общий размер выборки в группах с МК, общий размер выборки групп контроля, общая частота ПЯ в группах, а также частота развития диареи, вздутия живота и горечи во рту в течение 1 и 2-й недели. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.7.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Сравнительная частота развития ПЯ

Рис. 1. Динамика назначения антибактериальных препаратов в РФ (2000–2015 гг.) [3].



Таблица 1. Исследования, включенные в метаанализ

Авторы исследования, год	Страна	Популяция пациентов; пероральная АБТ, длительность	Число пациентов в группах с МК, n	Число пациентов в группах сравнения, n
E. Nista и соавт., 2006 [16]	Италия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 7 дней	18	12
Л.И. Буторова и соавт., 2013 [17]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	60	55
С.С. Леденцова и соавт., 2018 [18]	Россия	Пациенты с акне; доксициклин, 8 нед	30	30
Т.А. Ильчишина, 2019 [19]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	50	48
Т. Свиридова и соавт., 2019 [20]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	40	40
И. Сарвилина и соавт., 2019 [21]	Россия	Пациентки с ВЗОМТ; амоксициллин/клавуланат и доксициклин, 14 дней	199	218
А.В. Воронцова и соавт., 2019 [22]	Россия	Пациентки с ВЗОМТ; амоксициллин/клавуланат, 10 дней, и джозамицин, 10 дней	100	100
Е.В. Доманова, 2019 [23]	Россия	Пациентки с ВЗОМТ; амоксициллин/клавуланат, 14 дней, и азитромицин на 1 и 8-й день терапии	30	30
М.Д. Ардатская и соавт., 2020 [24]	Россия	<i>H. pylori</i> -инфицированные пациенты; амоксициллин и кларитромицин, 14 дней	173	176

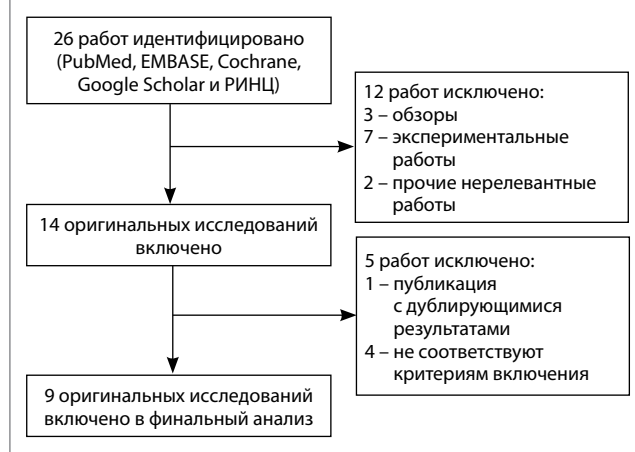
Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

Таблица 2. Результаты метаанализа

Анализ	Включенные в анализ исследования, n	ОШ (95% ДИ)	p	Гетерогенность, I ² , %
Общая частота ПЯ со стороны ЖКТ	4	0,424 (0,218–0,824)	0,011	65,35
Диарея (1-я неделя)	6	0,228 (0,103–0,507)	<0,001	0
Диарея (2-я неделя)	7	0,141 (0,0732–0,271)	<0,001	0
Вздутие живота (1-я неделя)	7	0,392 (0,180–0,854)	0,018	79,72
Вздутие живота (2-я неделя)	6	0,136 (0,0480–0,384)	<0,001	80,92
Горечь во рту (1-я неделя)	4	0,519 (0,240–1,125)	0,097 (ns)	69,72
Горечь во рту (2-я неделя)	4	0,284 (0,115–0,700)	0,006	71,51

Примечание: ns – статистически не значимо.

Рис. 2. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.



представлена в виде ОШ и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие существенной гетерогенности. Вероятность наличия публикационного смещения оценивалась при помощи расчета теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований. Поиск по электронным базам данных выявил 26 исследований для последующего анализа.

Из них 12 работ было исключено, так как они не являлись оригинальными (3 – обзоры; 7 – экспериментальные исследования; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 14 исследований детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся данных, после чего 5 работ было исключено (рис. 2). В итоге 9 оригинальных исследований было включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [16–24].

Характеристика отобранных исследований. В итоговый анализ было включено 9 исследований (1409 пациентов: 700 – в группах с МК, 709 – в группах сравнения), выполненных в Италии (n=1) [16] и России (n=8) [17–24]. Пять работ было проведено на популяции *H. pylori*-инфицированных пациентов с использованием амоксициллина и кларитромицина (длительностью 7–14 дней) [16, 17, 19, 20, 24], в 3 работах назначалась АБТ пациенткам с воспалительными заболеваниями органов малого таза (длительностью от 10 дней) [21–23], в 1 работе назначался доксициклин для терапии пациентов с акне (длительностью 8 нед) [18].

Оценка профиля безопасности между группами. Мета-анализ показал, что добавление МК в схемы АБТ способствует достоверной регрессии общей частоты ПЯ со стороны ЖКТ (ОШ 0,424, 95% ДИ 0,218–0,824), частоты развития диареи на 1-й (ОШ 0,228, 95% ДИ 0,103–0,507) и 2-й неделе (ОШ 0,141, 95% ДИ 0,0732–0,271), вздутия живота на 1-й (ОШ 0,392, 95% ДИ 0,180–0,854) и 2-й неделе (ОШ 0,136, 95% ДИ 0,0480–0,384), горечи во рту на 2-й неделе (ОШ 0,284, 95% ДИ 0,115–0,700); табл. 2. Минимальный уровень гетерогенности между включенными исследованиями при оценке влияния МК на диарею (I²=0%) свидетельствует о крайней однородности результатов.

Вероятность наличия публикационного смещения для каждого анализа была оценена при помощи расчета теста регрессии Эггера. Значимое публикационное смещение было исключено для всех анализов, кроме расчета частоты развития диареи в течение 2-й недели лечения ($p=0,0424$).

Обсуждение

На сегодняшний день АБТ является базой лечения острых и хронических инфекционных заболеваний различной локализации [1]. Вместе с тем широкое применение антибиотиков в амбулаторной практике и стационаре сопряжено с повышенным риском развития ПЯ у пациентов, особенно со стороны ЖКТ [6, 7]. Одним из ключевых механизмов развития диареи и ассоциированных проявлений (вздутие и дискомфорт в животе, флатуленция) на фоне АБТ является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих МК, – бутиратпродуцирующих бактерий [25, 26]. Это обуславливает актуальность изучения препаратов МК в целях снижения риска формирования ПЯ, индуцированных АБТ.

Проведенный нами метаанализ, объединивший результаты 9 контролируемых исследований (1409 пациентов с инфекционной патологией), продемонстрировал, что добавление МК в схемы АБТ способствует достоверной регрессии общей частоты ПЯ со стороны ЖКТ (ОШ 0,424, 95% ДИ 0,218–0,824), частоты развития диареи на 1-й (ОШ 0,228, 95% ДИ 0,103–0,507) и 2-й неделе (ОШ 0,141, 95% ДИ 0,0732–0,271), вздутия живота на 1-й (ОШ 0,392, 95% ДИ 0,180–0,854) и 2-й неделе (ОШ 0,136, 95% ДИ 0,0480–0,384), горечи во рту на 2-й неделе (ОШ 0,284, 95% ДИ 0,115–0,700).

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата МК использовался Закофальк (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия). Активность МК в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию МК [27]. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов особенно актуально, учитывая тот факт, что АБТ приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а также бутиратпродуцирующих микроорганизмов, что продемонстрировано на популяциях пациентов, получавших эрадикационную терапию инфекции *H. pylori* [8, 9].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, включенные в анализ контролируемые исследования были проведены только в двух странах (Италия и Россия). Помимо этого, имеется гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различной длительности применения антибиотиков и различных демографических характеристиках пациентов в анализируемых работах.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение МК в схемы АБТ способствует значимому снижению частоты ПЯ (диарея, вздутие живота, горечь во рту).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):156-67. DOI:10.4065/mcp.2010.0639
2. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician.* 2020;66(9):651-9.
3. The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. Available at: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. Accessed: 19.05.2021.
4. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics.* 2021;10(2):132. DOI:10.3390/antibiotics10020132
5. Lucien MA, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021;104:250-4. DOI:10.1016/j.ijid.2020.12.087
6. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate Antibiotic Therapy. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):25-42. DOI:10.1016/j.jemc.2016.08.003
7. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):471-89. DOI:10.1016/j.jinf.2019.10.008
8. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):66-72. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
9. Ye Q, Shao X, Shen R, et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2020:e12713. DOI:10.1111/hel.12713
10. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-78. DOI:10.2217/17460913.3.5.563.
11. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332-45. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.041

12. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41. DOI:10.1111/1462-2920.13589
13. Leonel AJ, Alvarez-Leite JL. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):474-9. DOI:10.1097/MCO.0b013e32835665fa
14. Cushing K, Alvarado DM, Ciorba MA. Butyrate and Mucosal Inflammation: New Scientific Evidence Supports Clinical Observation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(8):e108. DOI:10.1038/ctg.2015.34
15. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):158-63 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200608
16. Nista EC, Candelli M, Finizio R, et al. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: Preliminary data. *Dig Liver Dis*. 2006;38(5):S72. DOI:10.1016/S1590-8658(06)80187-8
17. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г., Рекель С.Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2013;3:92-6 [Butorova LI, Plavnik TA, Kadnikova NG, Rekel SR. The importance of dysbiotic disorders of the colon in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the gastroduodenal zone. The role of prebiotics in increasing the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Lechaschi Vrach Journal*. 2013;3:92-6 (in Russian)].
18. Леденцова С.С., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. *Лечащий врач*. 2018;5:41-6 [Ledentsova SS, Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG. Vozmozhnosti povysheniia effektivnosti i perenosimosti antimikrobnai terapii akne v standartnykh skhemakh lecheniia. *Lechaschi Vrach Journal*. 2018;5:41-6 (in Russian)].
19. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. *Лечащий врач*. 2019;5:71-5 [Ilchishina TA. Compliance with the eradication of *helicobacter pylori*: modern approaches to increasing commitment and the results of our own research. *Lechaschi Vrach Journal*. 2019;5:71-5 (in Russian)].
20. Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А. Роль масляной кислоты и инулина в повышении эффективности и переносимости эрадикационной терапии. *Врач*. 2019;5:40-6 [Sviridova T, Alekseev N, Olkhovik I, Astakhova A. The role of butyric acid and inulin in increasing the effectiveness and tolerance of eradication therapy. *Doctor*. 2019;5:40-6 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2019-05-07
21. Сарвилина И., Касабова Н., Рыбинская Н., и др. Оценка эффективности, безопасности и приверженности оптимизированному режиму антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Врач*. 2019;30(10):53-9 [Sarvilina I, Kasabova N, Rybinskaia N, et al. Otsenka effektivnosti, bezopasnosti i priverzhennosti optimizirovannomu rezhimu antimikrobnai terapii vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza. *Vrach*. 2019;30(10):53-9 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2019-10-11
22. Воронцова А.В., Звучайный М.А., Зверева К.Г., и др. Пути повышения переносимости и приверженности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний в амбулаторной практике акушера-гинеколога. *Лечащий врач*. 2019;12. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437450>. Ссылка активна на 19.05.2021 [Vorontsova AV, Zvuchainyi MA, Zvereva KG, et al. Puti povysheniia perenosimosti i priverzhennosti antibakterial'noi terapii vospalitel'nykh zabolevanii v ambulatortnoi praktike akushera-ginekologa. *Lechaschi Vrach Journal*. 2019;12. Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437450>. Accessed: 19.05.2021 (in Russian)].
23. Доманова Е.В. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акушера-гинеколога. *Лечащий врач*. 2019;4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437268>. Ссылка активна на 19.05.2021 [Domanova EV. Vozmozhnosti povysheniia effektivnosti i perenosimosti antimikrobnai terapii vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza v praktike ambulatortnogo akushera-ginekologa. *Lechaschi Vrach Journal*. 2019;4. Accessed: 19.05.2021 (in Russian)].
24. Ардатовская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И., и др. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения. *Лечащий врач*. 2020;23(11):52-8 [Ardatskaia MD, Topchii TB, Butorova LI, et al. Povyshenie effektivnosti eradikatsionnoi terapii H. pylori: fokus na priverzhennost' patients i bezopasnost' lecheniia. *Lechaschi Vrach Journal*. 2020;23(11):52-8 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2020.31.57.011
25. Буторова Л.И., Ардатовская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):64-9 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparison of clinical-metabolic efficacy of pre- and probiotics in the conducted optimized protocols of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):64-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000647
26. Li L, Zhou X, Xiao S, et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):139-46. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe
27. Fu X, Liu X, Zhu C, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(Suppl. 1):S130-52. DOI:10.1080/10408398.2018.1542587

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика

Г.Ю. Кнорринг✉, Ю.В. Седякина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) остается серьезной проблемой гастроэнтерологии. В последнее время выделены фенотипы ГЭРБ, однако ключевым механизмом патогенеза признается воздействие кислого содержимого желудка на слизистую оболочку пищевода в результате рефлюкса. Роль альгинатов при ГЭРБ расширяется в плане диагностики, улучшения результатов лечения и профилактики рецидивов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс, альгинаты, антациды

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю., Седякина Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 407–411. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200885

REVIEW

Gastroesophageal reflux disease and alginates: diagnosis, treatment, prevention

German Ju. Knorring✉, Iuliia V. Sediakina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) remains a major problem in gastroenterology. GERD phenotypes have recently been identified, but a key mechanism of pathogenesis is the effect of acidic stomach contents on the esophageal mucosa due to reflux. The role of alginates in GERD is expanding in terms of diagnosis, improvement of treatment outcomes, and prevention of relapse.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux, alginates, antacids

For citation: Knorring GJu, Sediakina IuV. Gastroesophageal reflux disease and alginates: diagnosis, treatment, prevention. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 407–411. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200885

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает значимое место в структуре гастроэнтерологической патологии и в последнее время обретает все большую клиническую и социальную значимость. Высокая распространенность и тенденция к увеличению заболеваемости, рецидивирующее течение и существенное влияние на качество жизни пациентов наряду с трудностями диагностики и лечения ГЭРБ – комплекс этих проблем выделяет ее среди других заболеваний органов пищеварения [1, 2]. Значимость проблематики ГЭРБ обусловлена также наличием грозных осложнений в виде пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода. ГЭРБ остается объектом внимания не только гастроэнтерологов, но и пульмонологов, оториноларингологов, стоматологов, кардиологов, абдоминальных хирургов, а также онкологов [3].

Как самостоятельная нозологическая единица ГЭРБ в 1999 г. под соответствующей дефиницией была внесена в одну из рубрик Международной классификации болезней 10-го пересмотра и в настоящее время рассматривается как одно из кислотозависимых заболеваний, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта и влияния разных факторов, включая гиперсекрецию соляной кислоты,

инфекцию *Helicobacter pylori*, чувствительность слизистой пищевода, стрессовые факторы и т.п. [3–6]. По мере прогрессирования ГЭРБ в ее патогенезе возрастает роль факторов агрессии желудочного содержимого, среди которых ведущая роль отводится соляной кислоте и продолжительности ее воздействия на пищевод [5, 7].

В последнее время признается наличие нескольких фенотипов ГЭРБ со специфическими предрасполагающими факторами и особенностями патофизиологии. К фенотипам ГЭРБ относят неэрозивную ГЭРБ, рефлюксную пищеводную гиперсенситивность, функциональную изжогу, рефлюкс-эзофагиты низкой и высокой степени, пищевод Баррета, регургитационно-доминантную ГЭРБ, экстраэзофагеальную ГЭРБ и рефлюксный синдром боли в груди [8–10].

В соответствии с существующими стандартами лечения основу фармакотерапии данного заболевания составляют антисекреторные препараты [3, 7]. Предпочтение в лечении ГЭРБ отдается ингибиторам протонной помпы (ИПП). При этом использование H₂-гистаминоблокаторов ассоциировано с синдромом «рикошета» или синдромом отмены, что также ограничивает их использование для длительной терапии пациентов с ГЭРБ. Клинико-эндоскопический эффект антацидов в отношении лечения ГЭРБ признан

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кнорринг Герман Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Седякина Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sedyakinayulia@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2487-5509

✉ **German Ju. Knorring** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: knorring@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4391-2889

Iuliia V. Sediakina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2487-5509

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных эффектов альгинатов, антацидов и антисекреторных препаратов

Лекарственные средства	Стойкое влияние на интра-гастральный pH	Сорбционные свойства	Обволакивающие свойства	Антирефлюксное действие	Гемостатическое действие	Цитопротекторное действие
Антациды, содержащие $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$	↑	↑	↑	↑	–	↑
Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов	↑↑	–	–	–	–	–
ИПП	↑↑↑	–	–	–	–	–
Альгинаты	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑

Примечание: ↑↑↑ – очень сильно выражено, ↑↑ – сильно выражено, ↑ – выражено; «–» – нет влияния.

малоэффективным в силу коротких временных рамок их действия, они остаются в арсенале группы лекарств «по требованию».

Сравнительный анализ основных фармакологических эффектов приведен в табл. 1 [11].

Однако и применение ИПП имеет ряд вопросов, включая недостаточную эффективность и неудовлетворительную скорость развития клинического эффекта [12]. Показано, что инициальный прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у большинства пациентов в первые 2 дня лечения изжога не уменьшается [13]. Связано это с особенностями механизма действия ИПП: препараты блокируют активные протонные помпы секреторных канальцев париетальной клетки, при этом динамическое равновесие достигается чаще к 3–4-м суткам приема ИПП, когда ингибирование охватывает около 70% помп [14]. Средний срок купирования изжоги лансопразолом – $5,0 \pm 2,0$ дня, омепразолом – $5,6 \pm 2,1$ дня, пантопразолом – $5,7 \pm 3,1$ дня [15]. При этом именно купирование неприятного симптома изжоги оценивается пациентами как необходимое условие эффективной терапии. Для быстрого купирования изжоги у больных ГЭРБ применяются антациды и препараты альгиновой кислоты. Антациды дают ряд химических эффектов – способствуют нейтрализации соляной кислоты в «кислотном кармане» желудка и в просвете пищевода, обеспечивают инактивацию пепсина, адсорбцию желчных кислот и т.д. Ключевой механизм действия альгинатов – антирефлюксный эффект: альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся гелевый конгломерат («альгинатный плот»), плавающий на поверхности «кислотного кармана» и препятствующий возникновению рефлюкса [16]. Прием препарата-лидера среди альгинатов (Гевискон) купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [17].

Важно, что Гевискон не влияет на механизмы выработки соляной кислоты в желудке, т.е. не изменяет его нормальную физиологию, но при этом достоверно уменьшает количество как гастроэзофагеальных, так и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов и длительно поддерживает внутрипищеводный уровень $\text{pH} > 4$, что является ключевым условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии эзофагита [18]. Важно подчеркнуть отсутствие системного действия Гевискона (в отличие от невсасывающихся антацидов, способных влиять как на повышение уровней алюминия в плазме и моче при приеме алюминийсодержащих препаратов, так и на консистенцию стула).

Совместное применение ИПП и альгинатсодержащих антацидов ускоряет достижение как клинического эффекта, так и субъективного улучшения и может быть рекомендовано в качестве стартовой терапии ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита [19, 20]. Рандомизированное клиническое исследование альгината по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии у пациентов с рефлюксом ($n=136$) с неадекватным ответом на однократный прием ИПП оценивало симптомы рефлюкса с помощью опросника изжо-

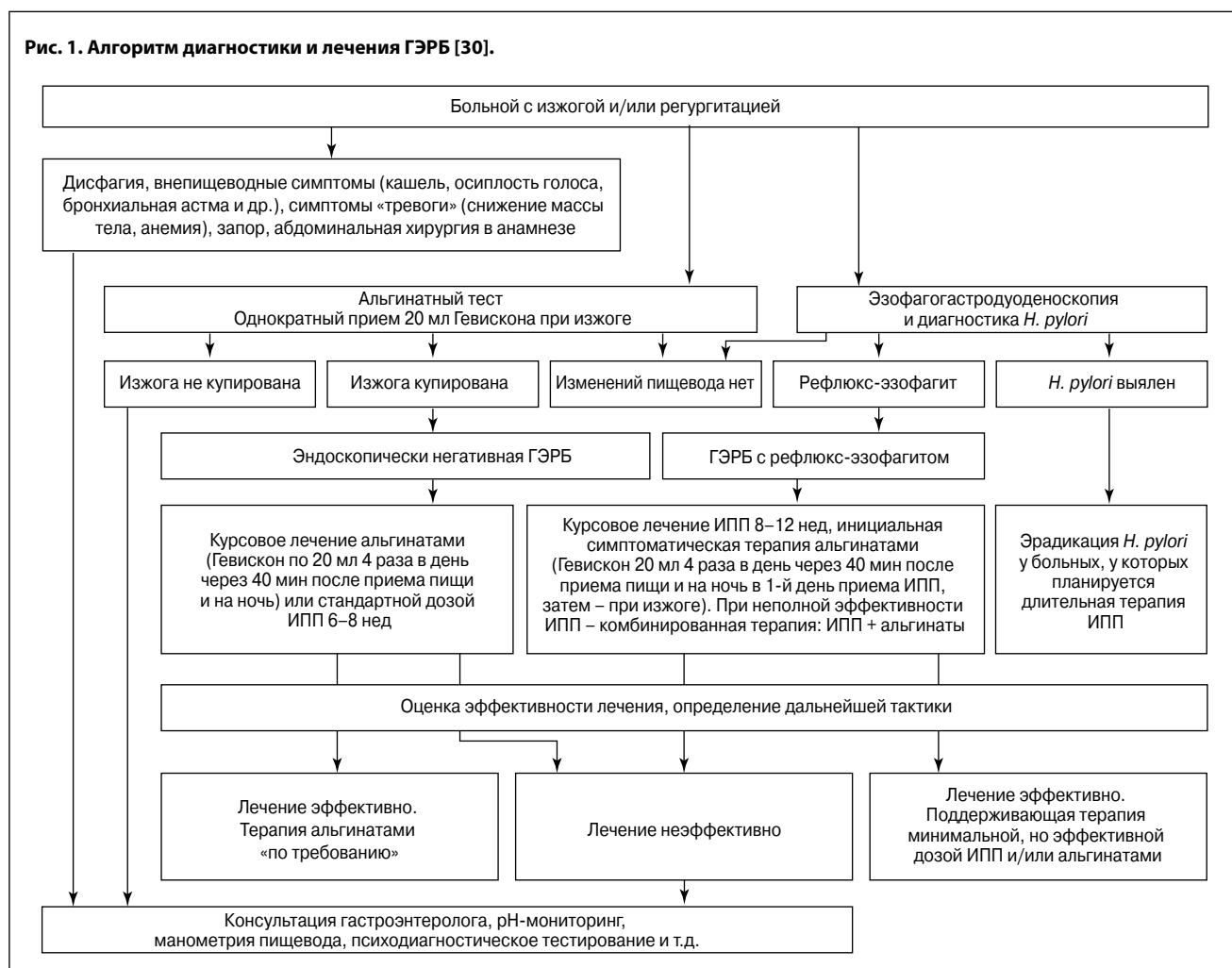
ги, рефлюкс-диспепсии (HRDQ). Изменение показателя рефлюкса HRDQ было значительно больше для альгината (95% доверительный интервал $-3,1$ – $-0,1$; $p=0,03$). Количество ночей с симптомами изжоги уменьшилось в среднем с 3,6 до 3,0 в группе плацебо и с 3,9 до 2,2 в группе Гевискона (95% доверительный интервал $-1,6$ – $-0,2$; $p<0,01$) [21].

С. Coyle и соавт. провели очень интересное исследование, показавшее возможность замены постоянного приема ИПП на альгинаты «по требованию» пациентов с диспепсией после проведения обучения. Через 12 мес программы 75,1% из 6249 включенных пациентов отказались от ИПП, снизив тем самым потенциальные риски, связанные с хронической терапией. Снизилось и общее потребление медикаментов, что привело к снижению общих затрат: расчетная годовая экономия на рецептах составила 31 716,30 фунтов стерлингов [22].

При легкой и средней тяжести течения рефлюкс-эзофагита применение альгинатов в качестве монотерапии обладает достаточной эффективностью, что доказывают хорошо спланированные и убедительные многоцентровые исследования. Например, китайские авторы на большом фактическом материале ($n=1107$) показали преимущество Гевискона перед плацебо в обеспечении эффективного и безопасного уменьшения симптомов кислотного рефлюкса и диспепсии при ГЭРБ легкой и средней степени тяжести [23].

Еще одно многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у взрослых с симптомами ГЭРБ ($n=424$) продемонстрировало достоверное преимущество Гевискона над плацебо. Значительно большая часть пациентов, получавших Гевискон, достигли клинически значимого снижения симптоматики – на $\geq 1,5$ балла по параметру «комбинированная изжога/регургитация» по опроснику рефлюксной болезни (RDQ): 47,8% против 33,2% соответственно ($p=0,0031$). Значительный лечебный эффект также наблюдался в отношении изжоги, срыгивания и диспепсии. Пациенты в группе Гевискона оценили свой общий ответ на лечение выше, чем пациенты в группе плацебо ($p<0,001$). Никаких заметных различий в частоте нежелательных явлений между курсами лечения не наблюдалось [24]. Сходные эффекты получены и в других исследованиях, включающих высокочувствительные методы 48-часовой беспроводной и зондовой регистрации pH кислотного кармана и нижнего отдела пищевода [25, 26]. Отечественные исследователи подтвердили результативность монотерапии альгинатными антацидами в ходе масштабного многоцентрового исследования ВИА АПИА: патогенетическая терапия способствовала предотвращению изжоги и восстановлению качества жизни у пациентов с рефлюксом и эндоскопически негативной ГЭРБ [27].

Уникальное быстрое патогенетическое влияние альгинатов привело к разработке диагностического теста, являющегося приоритетом отечественных ученых. Д.С. Бордин и соавт. (2010 г.) предложили альгинатный тест – оценку эффективности однократного приема 20 мл суспензии Гевискона при изжоге (рис. 1) [28]. Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью

Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ [30].

(87,7%), имеет и высокую прогностическую ценность при положительном результате (95,5%), что позволяет с большой достоверностью поставить диагноз ГЭРБ без дополнительного обследования, сокращая время диагностического поиска и уменьшая затраты на диагностику ГЭРБ. При сохранении или неполном купировании изжоги необходимо углубленное инструментальное обследование больного. Предложенный ранее 7-дневный диагностический тест с использованием ИПП в стандартной дозировке нельзя признать удовлетворительным: чувствительность омега-теста при диагностике ГЭРБ составляет около 80%, специфичность – 57,1%, при этом учет результатов теста с ИПП проводят не раньше 7-го дня лечения, что отражает сравнительно медленное развитие их антисекреторного эффекта [29]. Таким образом, альгинатный тест имеет преимущества по чувствительности/специфичности и скорости получения результата.

Представленный алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс, минимизировать затраты и обеспечить быстрое купирование основных тревожащих пациента симптомов. Комбинирование ИПП и альгинатсодержащих антацидов ускоряет достижение как клинического эффекта, так и субъективного улучшения и может быть рекомендовано в качестве стартовой терапии ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, антациды и альгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны в быстром устранении симптомов [3, 7]. При легком и среднетяжелом течении рефлюкс-эзофагита и достижении ремиссии возможно применение альгинатов «по требованию» или в формате поддерживающей терапии с или без ИПП.

Заключение

ГЭРБ остается серьезной проблемой гастроэнтерологии в силу слабой корреляции клинических проявлений и морфологических изменений. Наличие фенотипов требует учета специфики патогенеза вариантов ГЭРБ, однако ключевым моментом терапии признается предотвращение воздействия кислого содержимого желудка на слизистую оболочку пищевода в результате рефлюкса. Роль альгинатов при ГЭРБ расширяется в плане диагностики и для улучшения результатов лечения и профилактики рецидивов. Для стартовой терапии ГЭРБ рекомендовано сочетание ИПП и альгинатсодержащих антацидов. Линейка продуктов Гевискон открывает широкие возможности персонализированной терапии ГЭРБ и хорошо переносится больными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009;6:4-12 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. *Mnogotsentrovoye issledovanie "Epidemiologiya Gastroezofageal'noi Refliuksnoi bolezni v Rossii" (MEGRE): pervyye itogi. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2009;6:4-12 (in Russian)].
2. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*. 2004;22:108-14.
3. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017;2(138):3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, et al. VI natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu kislotozavisimyykh i assotsiirovannykh s *Helicobacter pylori*

- zabolevaniy (VI Moskovskie soglasheniia). *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2017;2(138):3-21 (in Russian)].
4. Верткин А.Л., Зайратянц О.В., Вовк Е.И. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом. *Лечащий врач*. 2006;1:52-6 [Vertkin AL, Zairatians OV, Vovk EI. Porazheniya zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. *Lechashchii vrach*. 2006;1:52-6 (in Russian)].
 5. Gyawali CP, Kahrlas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
 6. Fishbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, et al. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17:163-75.
 7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
 8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368-79.
 9. Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Драпкина О.М., и др. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):15-22 [Bakulin IG, Bordin DS, Drapkina OM, et al. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):15-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190581
 10. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrlas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:767-76.
 11. Пахомова И.Г. Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов. *РМЖ*. 2015;21:1249-52 [Pakhomova IG. Izzhoga: sovremennye printsipy obsledovaniia i lecheniia patsientov. *RMZh*. 2015;21:1249-52 (in Russian)].
 12. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011;20(4):4-13 [Kaibysheva VO, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni, rezistentnaia k terapii ingibitorami protonnoi pompy. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011;20(4):4-13 (in Russian)].
 13. McQuaid K, Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний. *Клин. гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008;3:184-92 [McQuaid K, Laine L. Kupirovanie izzhogi s pomoshch'iu ingibitorov protonnoi pompy: sistematicheskii obzor i metaanaliz klinicheskikh ispytaniy. *Klin. gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie*. 2008;3:184-92 (in Russian)].
 14. Sachs G, Shin J, Vagin O, et al. The gastric H⁺ K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):226-42.
 15. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса. *Терапевтический архив*. 2012;2:16-21 [Lazebnik LB, Bordin DS, Masharova AA, et al. Factors affecting the effectiveness of treatment treatment of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2012;2:16-21 (in Russian)].
 16. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):76-80 [Bordin DS. "Acid pocket" as a pathogenetic basis and a therapeutic target in gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(2):76-80 (in Russian)].
 17. Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009;4:83-91 [Bordin DS, Masharova AA, Firsova LD, et al. Otsenka skorosti nachala deistviia i kupirovaniia izzhogi pri odnokratnom prieme al'ginatov u bol'nykh GERB. *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2009;4:83-91 (in Russian)].
 18. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Ткаченко Е.И. Первый в России опыт использования альгинатсодержащего препарата в лечении ГЭРБ. *Лечащий врач*. 2007;8:78-80 [Uspenskiy YuP, Pakhomova IG, Tkachenko EI. Pervyy v Rossii opyt ispol'zovaniia al'ginatsoderzhashchego preparata v lechenii GERB. *Lechashchii vrach*. 2007;8:78-80 (in Russian)].
 19. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;5:39-45 [Bordin DS, Yanova OB, Berezina OI, Treiman EV. Preimushchestva kombinatsii al'ginata i IPP v ustraneniі izzhogi i regurgitatsii v pervye dni terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;5:39-45 (in Russian)].
 20. Concentrated Alginate As Add-On Therapy in Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) Patients With Inadequate Response to Once Daily Proton Pump Inhibitor (PPI): A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Gastroenterology*. 2015;48(4):S-135-S-136.
 21. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, et al. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):899-909. DOI:10.1111/apt.13567
 22. Coyle C, Symonds R, Allan J, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. *Br J Gen Pract Open*. 2019;3(3):bjgpopen19X101651. DOI:10.3399/bjgpopen19X101651
 23. Sun J, Yang C, Zhao H, et al. Randomised clinical trial: The clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:845-54. DOI:10.1111/apt.13334
 24. Wilkinson J, Wade A, Thomas SJ, et al. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(1):86-93. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001258
 25. Wilkinson J, Abd-Elaziz K, den Daas I, et al. Two placebo-controlled crossover studies in healthy subjects to evaluate gastric acid neutralization by an alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action). *Drug Dev Ind Pharm*. 2019;45(3):430-8. DOI:10.1080/03639045.2018.1546314
 26. Deraman MA, Hafidz AMI, Lawenko RM, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Gaviscon Advance vs non-alginate antacid in suppression of acid pocket and post-prandial reflux in obese individuals after late-night supper. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1014-21. DOI:10.1111/apt.15746
 27. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА». *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010;6:70-6 [Lazebnik LB, Bordin DS, Masharova AA, et al. Vosstanovlenie kachestva zhizni ustraneniem i predotvrashcheniem izzhogi al'ginatom: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniia "VIA APIA". *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2010;6:70-6 (in Russian)].
 28. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2011;1:5-9 [Bordin DS, Masharova AA, Kozhurina TS. Alginate test as a diagnostic criterion gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology. Consilium Medicum (Suppl.)*. 2011;1:5-9 (in Russian)].
 29. Вовк Е.И., Седякина Ю.В., Шамуилова М.М., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):9-26 [Vovk EI, Sediakina IV, Shamuilova MM, et al. Gastroesophageal reflux disease in the practice of the therapist of the polyclinic: terra incognita. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):9-26 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.8.200317
 30. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н., и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010;12:102-7 [Bordin DS, Masharova AA, Drozdov VN, et al. Diagnosticheskoe znachenie al'ginatnogo testa pri gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2010;12:102-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Особенности психоэмоционального статуса и расстройства пищевого поведения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением

Г.Л. Юренев✉, Е.М. Миронова, Н.А. Сирота, Т.В. Юренива-Тхоржевская

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при сопутствующем ожирении в контексте особенностей психоэмоциональной сферы, а также выявить типы расстройств пищевого поведения (РПП) данной когорты больных.

Материалы и методы. В исследование включены 130 пациентов от 24 до 72 лет с жалобами, характерными для патологии верхних отделов пищеварительного тракта, которым наряду с детальным анализом жалоб с целью верификации диагноза и выявления особенностей течения заболевания проводилось тестирование при помощи Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. Выявлено, что пациенты с ожирением, у которых ГЭРБ была выявлена менее 8 лет назад, чаще страдают РПП экстернального и эмоциогенного типа, причем экстернальный тип чаще ассоциировался с мужским, а эмоциогенный – с женским полом. Тогда как у пациентов с ожирением и анамнезом ГЭРБ более 8 лет сравнительно чаще фиксировались ограничительный и эмоциогенный типы РПП. Повышенный уровень тревожности у больных с ГЭРБ отмечен как на фоне ожирения, так и без него, но лица с коморбидной патологией имели сравнительно более высокий балл по шкале тревоги.

Заключение. Коррекция пищевого поведения и признаков тревожно-депрессивных состояний у пациентов может открыть новые перспективы для борьбы с ожирением. А это, в свою очередь, может улучшить прогноз больных ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, коморбидность, пищевое поведение, тревожно-депрессивные расстройства

Для цитирования: Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Сирота Н.А., Юренива-Тхоржевская Т.В. Особенности психоэмоционального статуса и расстройства пищевого поведения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 412–416. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200932

ORIGINAL ARTICLE

Features of psychoemotional status and eating disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity

Georgy L. Yurenev✉, Ekaterina M. Mironova, Natalia A. Sirota, Tamara V. Yureneva-Tkhorzhevskaya

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. Eating disorders, as well as features of the psychoemotional status as risk factors for obesity, patients with comorbid gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity in the modern literature are not sufficiently disclosed. Further study of these aspects may be one of the additional ways to improve the prognosis of the course of GERD, as well as the correction of the psychoemotional status of patients.

Aim. To study the features of the course of GERD in concomitant obesity in the context of the peculiarities of the psychoemotional sphere, as well as to identify the types of eating disorders in this cohort of patients.

Materials and methods. The study included 130 patients aged 24 to 72 years with complaints characteristic of the pathology of the upper digestive tract, who, along with a detailed analysis of complaints in order to verify the diagnosis and identify the features of the course of the disease, were tested with the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) and the hospital scale of anxiety and depression (HADS).

Results. It was found that obese patients who had GERD less than 8 years ago were more likely to suffer from external and emotionogenic eating disorders, and the external type was more often associated with the male, and the emotionogenic type with the female sex. Whereas, in patients with

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Юренев Георгий Леонидович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: yurenev@list.ru; ORCID: 0000-0001-8181-8813

Миронова Екатерина Михайловна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: emmironova89@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2264-1047

Сирота Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической психологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sirotan@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2736-9986

Юренива-Тхоржевская Тамара Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. пульмонологии НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: tkhorzhevskaya@list.ru; ORCID: 0000-0001-5391-6360

✉ **Georgy L. Yurenev** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: yurenev@list.ru; ORCID: 0000-0001-8181-8813

Ekaterina M. Mironova – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: emmironova89@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2264-1047

Natalia A. Sirota – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sirotan@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2736-9986

Tamara V. Yureneva-Tkhorzhevskaya – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: tkhorzhevskaya@list.ru; ORCID: 0000-0001-5391-6360

obesity and a history of GERD for more than 8 years, the restrictive and emotionogenic types of eating disorders were relatively more often recorded. An increased level of anxiety in patients with GERD was noted, both against the background of obesity and without it, but those with comorbid pathology had a relatively higher score on the anxiety scale.

Conclusion. Correction of eating behavior and signs of anxiety-depressive states in patients can open up new prospects for the fight against obesity. And this, in turn, can improve the prognosis of patients with GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, obesity, comorbidity, eating behavior, anxiety and depressive disorders

For citation: Yurenev GL, Mironova EM, Sirota NA, Yureneva-Tkhorzhevskaya TV. Features of psychoemotional status and eating disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 412–416. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200932

Введение

Среди хронических поражений верхних отделов пищеварительной системы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) вышла на одну из лидирующих позиций [1–3]. В развитии данной патологии важную роль играют такие нарушения, как моторно-эвакуаторная дисфункция гастроэзофагеальной зоны, что предрасполагает к регулярным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, агрессивно воздействующего на слизистую оболочку дистального отдела пищевода с образованием эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных изменений [4, 5].

Ожирение является хроническим заболеванием и одновременно субстратом для развития полиморбидности, что часто сопровождается тяжелыми осложнениями со стороны многих органов и систем. Существенный рост распространенности ожирения отмечается практически во всех странах [6, 7].

Взаимосвязь между развитием ГЭРБ и ожирением хорошо изучена. Неуклонный рост распространенности ожирения в общей популяции многих развитых стран мира ассоциирован с увеличением заболеваемости ГЭРБ [1, 7, 8]. Прямая корреляция возникновения кислых и слабощелочных рефлюксов с показателями индекса массы тела (ИМТ) была продемонстрирована в нескольких исследованиях с применением 24-часовой рН-импедансометрии [9–12]. На данный момент в нескольких крупных метаанализах была подтверждена значимость ожирения для развития не только самой ГЭРБ, но и таких ее осложнений, как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода (табл. 1) [13–16].

За счет отложения висцерального жира в зоне эзофаго-гастрального перехода и ее растяжения происходит нарушение анатомической целостности антирефлюксного барьера. В сочетании со снижением рН желудочного содержимого создаются условия для попадания кислых рефлюксов в пищевод [15]. Помимо этого, горизонтальное положение тела, которое часто занимают люди после приема калорийной пищи, способствует увеличению продолжительности пищевода клиренса и желудочной эвакуации с развитием впоследствии нарушений моторной функции [5, 17].

Отношение к пище как к ценности, а также индивидуальные для каждого человека привычки и эмоции в отношении еды формируют личностные стереотипы питания, что и подразумевается под термином «пищевое поведение» (ПП). Оно может быть адекватным или патологическим в зависимости от качественных и количественных характеристик питания. Адекватным ПП считается употребление пищи с целью удовлетворения потребности в питательных веществах для поддержания пластического и энергетического баланса организма [18]. Патологическими формами ПП являются экстернальное, эмоциональное и ограничи-

тельное ПП, а также нервная анорексия и нервная булимия, компульсивное обжорство, психогенное переедание и синдром ночной еды [19].

Существуют также данные о потенциальной этиологической роли тревоги в развитии расстройств ПП (РПП). Так, S. Marsero и соавт. исследовали связь между уровнем личностной тревожности и РПП. У 49 пациентов с РПП, включенных в исследование, было обнаружено, что с повышением уровня тревожности возрастает риск перфекционизма, что, в свою очередь, увеличивает вероятность развития РПП [20]. Данные об ассоциации между показателями ИМТ и результатами обследования психоэмоционального статуса больных в течение длительного периода времени достаточно ограничены. В 2018 г. опубликована работа, посвященная изучению в течение 15 лет взаимосвязи между ИМТ и алекситимией (снижением способности человека к экспрессии своих чувств [21]) среди взрослых лиц в Финляндии. На основании данных исследования 3274 человек была выявлена значимая положительная связь между ИМТ и шкалой TAS-20 (Торонтская шкала алекситимии), т.е. у лиц с более высоким ИМТ выявлялась клинически более значимая алекситимия ($p < 0,0001$) [22].

В отечественном исследовании Т.Г. Вознесенской выявлено, что все без исключения больные с разными нарушениями ПП, имеющие ожирение, страдают от «диетической депрессии» при их лечении только пищевыми ограничениями [23]. Более того, на фоне назначения только диетотерапии лицам с избыточной массой тела без каких-либо клинически выраженных признаков РПП у 1/3 из них они манифестировали, что сопровождалось эмоциональным дискомфортом и приводило к последующему отказу от терапии [24].

Данные о появлении симптомов депрессии со снижением качества жизни, развившихся примерно в 20% случаев на фоне диетотерапии у пациентов, даже несмотря на проводимую при этом психокоррекцию, продемонстрированы в ряде зарубежных работ [24, 25]. Предполагается, что это может быть связано с наличием у таких пациентов нарушений кодирования генов, отвечающих за избыточную массу тела и депрессивное состояние. Упоминается также о возможности прямой связи между высоким ИМТ и состоянием депрессии, так как один из 21 генетического варианта (однонуклеотидных полиморфизмов) опосредует совместное течение ожирения и депрессии. В исследовании, проведенном на парах близнецов, было отмечено, что почти 12% генетического материала, кодирующего состояние депрессии, также кодировали и ожирение [26–28].

Цель исследования – оценка уровня выраженности признаков, свидетельствующих о тревожно-депрессивных состояниях, связанных с коморбидным течением ГЭРБ и ожирения, а также выявление типов нарушений ПП у данной когорты больных.

Таблица 1. Ожирение как фактор риска ГЭРБ и ее осложнений

Заболевание	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Дизайн	Автор, год
ГЭРБ	1,94 (1,46–2,57)	Метаанализ	H. Hampel и соавт., 2005
Эрозивная ГЭРБ	1,87 (1,51–2,31)	Метаанализ	S. Singh и соавт., 2013
Пищевод Баррета	4,0 (1,4–11,1)	Систематический обзор	H. El-Serag и соавт., 2005
Аденокарцинома пищевода	Мужчины – 2,4 (1,9–3,2), женщины – 2,1 (1,4–3,2)	Метаанализ	A. Kubo и соавт., 2006

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп по ИМТ и окружности талии

Признак		Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Контроль (n=30)	p
ИМТ, кг/м²		21,1±1,3	32,6±4,4	50,1±2,7	32,5±0,8	0,006
Окружность талии, см	муж	86,4±2,8	96,8±2,7	100±3,1	81,2±2,4	0,041
	жен	65,5±2,1	91,6±3,4	99,6±3,2	67,1±3,1	0,013
Примечание. Все значения приведены в формате M±m.						

Примечание. Все значения приведены в формате M±m.

Таблица 3. Характеристика исследуемых групп по типам РПП (%)

Типы РПП	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	Контроль (n=30)
Ограничительный	13,2	59,8	32,3	4,1
Эмоциогенный	16,5	43,8	67,1	14,5
Экстернальный	3,1	39,8	59,8	2,8
Сочетание 3 типов	–	47,5	33,3	–

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 130 больных с жалобами, характерными для патологии верхних отделов пищеварительного тракта, которым наряду с подробным выяснением жалоб и анамнеза с целью верификации диагноза ГЭРБ, определения особенностей течения заболевания выполнялись эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая рН-импедансометрия. Для выявления сопутствующей патологии органов панкреато-билиарной зоны проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости.

Пациенты стратифицировались по ИМТ. Наличие избыточной массы тела определялось при ИМТ > 25 кг/м²; наличие ожирения – при ИМТ > 30 кг/м². Для 1-й группы были отобраны 30 пациентов с ГЭРБ с нормальной массой тела; для 2-й группы – 40 больных с ГЭРБ с избыточной массой тела либо ожирением; для 3-й группы – 30 пациентов без ГЭРБ, но имеющие избыточную массу тела или ожирение, в группу контроля вошли 30 человек с нормальной массой тела, у которых ГЭРБ не была подтверждена, а жалобы были обусловлены функциональными нарушениями пищевода. Кроме того, в дальнейшем с целью оценки влияния ГЭРБ на изменение пищевых привычек больных групп 1 и 2 были также разбиты на 2 подгруппы по длительности анамнеза ГЭРБ (деление проводилось по медиане внутри групп – в 1-й группе медиана составила 7 лет [0; 14,4], во 2-й – 8 лет [0; 16,6]). Подгруппу 1.1 составили 15 пациентов с анамнезом ГЭРБ менее 7 лет, а подгруппу 1.2 – 15 человек с течением ГЭРБ более 7 лет. Подгруппу 2.1 составили 20 пациентов с анамнезом ГЭРБ менее 8 лет; а подгруппу 2.2 – 15 человек с течением ГЭРБ более 8 лет.

Тип РПП устанавливали на основании результатов анкетирования с использованием международного опросника (DEBQ) [29], включающего 33 вопроса о различных бытовых обстоятельствах, при которых у испытуемого обычно возникает желание поесть или, наоборот, отказаться от приема пищи. На каждый вопрос дается 5 вариантов ответов («никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто»), которые в дальнейшем оцениваются в баллах. Итогом теста является ответ о степени выраженности каждого из трех типов РПП: ограничительного, эмоционального и экстернального.

Нарушения тревожно-депрессивного фона фиксировались при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [30]. Тестирование по шкале включает в себя 14 вопросов, по 7 для определения симптомов тревоги и депрессии. Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответов. Подсчет баллов ведется по отдельности для каждой из 2 шкал.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в 1, 2, 3-й и контрольной группах составил соответственно 48,3±3,0, 48,4±1,6,

50,1±2,7 и 42,1±3,6. Результаты определения у пациентов ИМТ и окружности талии представлены в табл. 2.

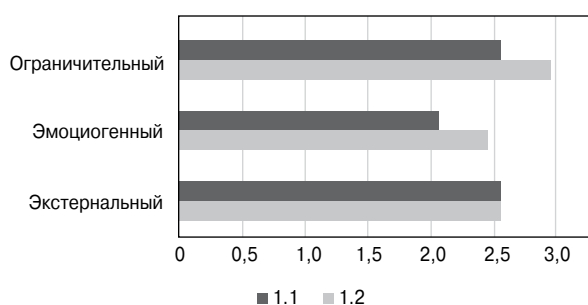
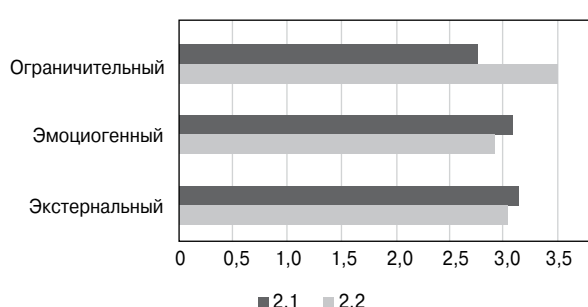
По показателю окружности талии большинство больных, имеющих избыток массы тела или ожирение, соответствовали характеристикам абдоминального типа отложения жировой ткани (окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин).

По данным ультразвукового исследования брюшной полости признаки стеатоза печени и/или липоматоза поджелудочной железы закономерно были выявлены у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (2 и 3-я группы). Во 2-й группе признаки жировой дистрофии печени и/или поджелудочной железы зафиксированы у 33 (55%) пациентов. При этом у лиц с ИМТ < 30 кг/м² данные признаки отмечены у 12 (37,5%) больных, а при ИМТ > 30 кг/м² – у 21 (75%) пациента (p < 0,05). В 3-й группе явления стеатоза имели место у 18 (58%) пациентов. Достоверных различий между 2 и 3-й группами выявлено не было.

Нарушения РПП по результатам опросника DEBQ в разных комбинациях были выявлены во всех группах (табл. 3). У 19 (47,5%) больных 2-й группы и 10 (33,3%) пациентов 3-й группы выявлено сочетание всех трех типов РПП. Так как в литературе есть данные о том, что сочетание трех типов РПП более характерно для лиц женского пола, мы также провели оценку в этом отношении всей выборки пациентов (без разделения на группы) и тоже выявили гендерные различия: у женщин сочетание трех типов нарушений РПП встречается в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами – 34% против 11%.

Обращает на себя внимание, что именно для больных с ожирением наиболее характерны все три типа нарушений РПП. При этом у пациентов без сопутствующего поражения верхних отделов пищеварительной системы (3-я группа) чаще встречаются эмоциональный и экстернальный типы РПП, так как у больных с ожирением в плазме крови циркулирует повышенное содержание грелина, отвечающего за аппетит. Это приводит в том числе и к тому, что на очередной прием пищи их провоцируют вид и запахи еды, а также колебания эмоционального состояния [28]. В то же время при коморбидности с ГЭРБ (2-я группа) на первый план выходит ограничительный тип нарушений. По-видимому, это связано с тем, что жалобы, ассоциированные с гастроэзофагельными рефлюксами, вынуждают этих пациентов вводить диетические самоограничения.

Особенности РПП при ГЭРБ с учетом продолжительности заболевания в группах больных с нормальной массой тела и при коморбидности с ожирением представлены на рис. 1, 2, на которых видно, что при увеличении продолжительности ГЭРБ частота ограничительного типа нарушений РПП возрастает. Мы предполагаем, что это также происходит параллельно с усилением клинических проявлений ГЭРБ.

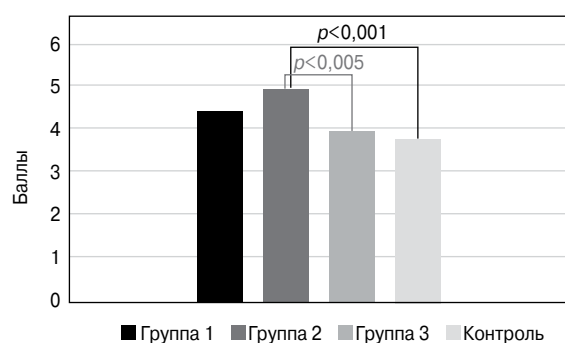
Рис. 1. Распространенность РПП в группе больных с ГЭРБ с нормальной массой тела.**Рис. 2. Распространенность РПП в группе больных с ГЭРБ с избыточной массой тела/ожирением.**

У коморбидных пациентов с анамнезом ГЭРБ менее 8 лет наиболее часто фиксируются экстернальный и эмоциогенный типы РПП. Мы полагаем, что это имеет такие же причины, какие указаны выше в отношении пациентов 3-й группы. Ограничительный тип нарушений РПП отмечался сравнительно реже, возможно, что как раз на фоне отсутствия каких-либо ограничений в отношении еды, эти больные и оказались более подвержены риску развития ГЭРБ. Кроме того, была выявлена тенденция более частой ассоциации эмоциогенного типа РПП с женским полом ($r=0,31$; $p=0,026$). Это находится в соответствии с данными исследования С. Braet и соавт., в котором на основании анкетирования лиц молодого возраста при помощи опросника DEBQ было показано, что эмоциогенный тип РПП наиболее характерен для девушек, а экстернальный – для юношей [31].

С увеличением продолжительности ГЭРБ на первый план выходит ограничительный тип, поскольку клиническая симптоматика все чаще вынуждает пациентов ограничивать себя в еде, что со временем приобретает патологический характер, трансформируясь в такого рода РПП. Взаимосвязь ограничительного типа РПП с длительностью анамнеза ГЭРБ была подтверждена также при проведении корреляционного анализа ($r=0,45$; $p=0,038$).

Для определения нарушений эмоционально-тревожной сферы у больных с ГЭРБ проводилось анкетирование по HADS. Данные о наличии признаков тревоги и депрессии представлены на рис. 3.

У больных с ГЭРБ с нормальной массой тела (1-я группа) уровень тревожности превышал данный показатель в 3-й группе и контроле. Однако разница между этими группами не достигла уровня статистической значимости, поэтому речь может идти лишь о такого рода тенденции. При этом у коморбидных больных (2-я группа), для которых характерно более тяжелое течение ГЭРБ, появляются статистически достоверные различия в отношении уровня тревожности по сравнению с 3-й группой и контролем. В то же время пациенты с ожирением, не страдающие ГЭРБ (3-я группа),

Рис. 3. Результаты тестирования пациентов в исследуемых группах по шкале тревоги и депрессии.

имеют сравнительно более низкий балл тревожности, сопоставимый с результатами контрольной группы. Отчасти это может быть связано с тем, что часто выявляемая у данной категории больных вредная привычка «заедать стресс», способствующая развитию ожирения, снижает выраженность осознаваемой тревожно-депрессивной симптоматики. И поэтому ожирение само по себе не является значимым фактором риска повышенного уровня тревожности пациентов. Но именно у коморбидных больных, когда ГЭРБ на фоне ожирения характеризуется более тяжелым течением и более частым развитием осложнений, выявляется значительно более высокий уровень тревожности. С другой стороны, имеются данные, что на фоне повышенной тревожности у больных могут происходить замедление перистальтической активности гладкой мускулатуры пищевода, нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера [32–35]. Поэтому важно корректировать это состояние у таких пациентов, в том числе направляя их к клиническому психологу, чтобы разорвать формирующийся таким образом «порочный круг».

При анализе результатов по шкале депрессии статистически значимых различий между группами получено не было. У подавляющего большинства пациентов признаки депрессии отсутствовали, и после подсчета результатов средний балл не выходил за пределы нормальных значений.

Следует отметить, что при исследовании взаимосвязи ИМТ с разными типами РПП достоверной зависимости обнаружено не было. В целом это соответствует данным других авторов. Так, в работе L. Nolan и соавт. продемонстрирована связь эмоциогенного и экстернального типов РПП с синдромом ночной еды, но корреляции с ИМТ также отмечено не было [36].

Закключение

Таким образом, РПП отмечаются у больных с ГЭРБ как с избыточной массой тела и ожирением, так и с нормальной массой тела, однако сочетание 3 типов РПП выявлено только у пациентов с избыточной массой тела. Длительный анамнез ГЭРБ и ожирения предрасполагает к развитию ограничительного типа РПП, что, как мы полагаем, связано с самоограничениями в приеме пищи у пациентов с ГЭРБ. Нарушения эмоционально-тревожной сферы более выражены в когорте пациентов с ГЭРБ и ожирением по сравнению с пациентами, не страдающими ГЭРБ. Более широкое применение в клинической практике голландского опросника DEBQ для диагностики нарушений РПП позволит выработать персонализированный подход к коррекции массы тела у лиц с ожирением. С учетом важной роли ожирения как фактора риска возникновения, тяжелого течения и развития осложнений ГЭРБ это может стать одним из дополнительных путей к улучшению прогноза данного заболевания, так же как и коррекция психоэмоционального статуса больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

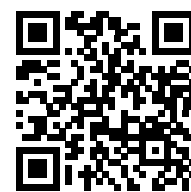
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304269
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М., 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Diseases of the esophagus. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Recent advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: focus on esophagoprotection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
- Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):161-73. DOI:10.1016/j.gtc.2013.11.009
- Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(1):5-19 [Romantsova TI. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):5-19 (in Russian)].
- Маев И.В. Опасная коморбидность: клиническое представление пациента с ожирением. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2014;3:58-60 [Maev IV. Opasnaya komorbidnost': klinicheskoe predstavlenie patientsa s ozhireniem. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2014;3:58-60 (in Russian)].
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность. М., 2016. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Obesity and comorbidity. Moscow, 2016 (in Russian)].
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликость ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG. The Many Faces of GERD: Problems and Solutions. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
- Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 [Maev IV, Gulenchchenko YuS, Andreev DN, et al. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 (in Russian)].
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. The possibilities of pH-impedance and high-resolution manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)].
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестн. РАМН*. 2020;75(2):96-105 [Maev IV, Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, et al. Patterns of esophageal acidification and motility disorders in diseases of the esophagus. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96-105 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1211
- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. DOI:10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
- Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284-90. DOI: 10.1002/oby.20279
- El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243-50. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x
- Kubo A, Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(5):872-8.
- Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии. *ПМЖ*. 2017;10:707-10 [Trukhmanov AS, Evsjutina JuV. Izhoga pri gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni – mehanizm razvitiya i podhody k terapii. *RMZh*. 2017;10:707-10 (in Russian)].
- Соловьева А.В. Факторы риска формирования нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский альманах*. 2013;6(30):178-80 [Solov'eva AV. Faktory riska formirovaniya narushenij pishhevoogo povedeniya u lic s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. *Meditsinskij al'manah*. 2013;6(30):178-80 (in Russian)].
- Емелин К.Э. Расстройства пищевого поведения, приводящие к избыточному весу и ожирению: классификация и дифференциальная диагностика. *ПМЖ*. 2015;0:12 [Emelin KJe. Rasstrojstva pishhevoogo povedeniya, privodjashhie k izbytochnomu vesu i ozhireniu: klassifikacija i differencial'naja diagnostika. *RMZh*. 2015;0:12 (in Russian)].
- Marsero S, Ruggiero GM, Scarone S, et al. The relationship between alexithymia and maladaptive perfectionism in eating disorders: a mediation moderation analysis methodology. *Eat Weight Disord*. 2011;16(3):e182-e187. DOI:10.1007/bf03325130
- Берковская М.А., Тарасенко А.А., Фадеев В.В., Гурова О.Ю. Алекситимия и ее связь с расстройствами пищевого поведения и ожирением. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(2):42-8 [Berkovskaja MA, Tarasenko AA, Fadeev VV, Gurova OJu. Aleksitimija i ee svjaz' s rasstrojstvami pishhevoogo povedeniya i ozhireniem. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(2):42-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12416
- Ramzi NH, Yiorakas AM, Sebert S, et al. Relationship between BMI and emotion-handling capacity in an adult Finnish population: the Northern Finland Birth Cohort 1966. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203660. DOI:10.1371/journal.pone.0203660
- Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2004;2:2-6 [Voznesenskaja TG. Rasstrojstva pishhevoogo povedeniya pri ozhireнии i ih korrekciya. *Ozhirenie i metabolism*. 2004;2:2-6 (in Russian)].
- Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2001;12:19-24 [Voznesenskaja TG, Vahmistrov AV. Kliniko-psihologicheskij analiz narushenij pishhevoogo povedeniya pri ozhireнии. *Zhurn. neurologii i psichiatrii*. 2001;12:19-24 (in Russian)].
- Walsh BT, Devlin MJ. Eating disorders: progress and problems. *Science*. 1998;280:1387-90. DOI:10.1126/science.280.5368.1387
- Reding-Bernal A, Sánchez-Pedraza V, Moreno-Macias H, et al. Heritability and genetic correlation between GERD symptoms severity, metabolic syndrome, and inflammation markers in families living in Mexico City. *PLoS One*. 2017;12(6):17-23. DOI:10.1371/journal.pone.0178815
- Wurtman JJ, Wurtman RJ. Depression can beget obesity can beget depression. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:1619-21. DOI:10.4088/JCP.15com10380
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):21-7 [Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Kiselev IE. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):21-7 (in Russian)].
- Available at: Testplayer.org/Player/Passport.aspx
- Available at: <https://onlinetestpad.com/ru/test/58880-gospitalnaya-shkala-trevogi-i-depressii>
- Braet C, Claus L, Goossens L, et al. Differences in eating style between overweight and normal-weight youngsters. *J Health Psychol*. 2008;13(6):733-43. DOI:10.1177/1359105308093850
- Запруднов А.М., Самарина А.М. Состояние вегетативной нервной системы и эмоциональных изменений у детей со сфинктерными нарушениями органов пищеварения. *Диагностика и лечение*. 1998;3:3-13 [Zaprudnov AM, Samarina AM. Sostojanie vegetativnoj nervnoj sistemy i jemocional'nyh izmenenij u detej so sfinkternymi narushenijami organov pishhevareniya. *Diagnostika i lechenie*. 1998;3:3-13 (in Russian)].
- Song EM, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):471-7. DOI:10.1007/s10620-012-2377-z
- Azer SA, Reddivari AKR. Reflux Esophagitis. 2020 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. PMID: 32119349
- Nolan LJ, Geliebter A. Night eating is associated with emotional and external eating in college students. *Eat Behav*. 2012;13(3):202-6. DOI:10.1016/j.eatbeh.2012.02.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность эзофагопротекции при коротких периодах отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с пищеводом Баррета

Ю.А. Кучерявый¹, П.Р. Мовтаева², О.В. Зайратьянц², Д.Н. Андреев^{✉2}, Р.И. Шабуров², Е.В. Баркалова², И.В. Маев²

¹АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности эзофагопротекции в прикрытии коротких периодов отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с пищеводом Баррета (ПБ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с гистологически верифицированным ПБ, получавших амбулаторно терапию ИПП не менее 12 мес. Сформированная когорта была разделена на две группы для последующего сравнения в зависимости от режима терапии, которую получали пациенты. Первая группа формировалась только из лиц, постоянно принимающих ИПП, тогда как вторая группа – из пациентов, у которых были периодические перерывы в приеме ИПП. Во второй группе анализу подлежали только случаи, где в качестве прикрытия периодов отмены ИПП пациентами использовался эзофагопротектор Альфакокс (10 мл 4 раза в день, после каждого приема еды и на ночь). В когорте анализировались демографические данные (возраст, пол), факторы риска, длина сегмента ПБ, степень дисплазии, частота рецидивов эрозивного эзофагита, результаты манометрии высокого разрешения по двигательным нарушениям грудного отдела пищевода (неэффективная моторика и отсутствие сократимости).

Результаты. В исследование были включены 39 пациентов (28 мужчин и 11 женщин) с гистологически верифицированным ПБ. Средний возраст обследованных составил 57,1538 года (95% доверительный интервал 53,4269–60,8808). В гендерной структуре преобладали мужчины (n=28). Длительность анамнеза по ПБ в анализируемой когорте составила 5,6769 года (95% доверительный интервал 4,6161–6,7378). Первую группу составили 23 пациента, получающие ИПП постоянно. Вторая группа была сформирована из 16 больных, у которых были периодические перерывы в приеме ИПП, которые прикрывались эзофагопротектором Альфакокс. В проанализированной когорте не было выявлено достоверных различий между группами по средней длине сегмента ПБ, числу пациентов с длинным сегментом ПБ, степени дисплазии, количеству рецидивов эрозивного эзофагита и частоте двигательных нарушений грудного отдела пищевода.

Заключение. В рутинной практике существуют причины, требующие временного прекращения приема ИПП у пациентов с ПБ, что требует введения курсовой эзофагопротекции для прикрытия рисков. Результаты настоящего ретроспективного сравнительного исследования свидетельствуют об эффективности данной стратегии.

Ключевые слова: пищевод Баррета, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, эзофагопротектор, Альфакокс

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Баркалова Е.В., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции при коротких периодах отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с пищеводом Баррета. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 417–421. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200895

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of esophagoprotection with short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus

Yury A. Kucheryavy¹, Petimat R. Movtaeva², Oleg V. Zayratyants², Dmitrii N. Andreev^{✉2}, Rafik I. Shaburov², Elena V. Barkalova², Igor V. Maev²

¹Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Мовтаева Петимат Руслановна – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-2716-625X

Зайратьянц Олег Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ. ORCID: 0000-0003-3606-3823

✉ **Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yury A. Kucheryavy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Petimat R. Movtaeva – applicant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-2716-625X

Oleg V. Zayratyants – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3606-3823

Abstract

Aim. Evaluation of the effectiveness of esophagoprotection in covering up short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors (PPIs) in patients with Barrett's esophagus (BE).

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of patients with histologically verified BE who received outpatient PPI therapy for at least 12 months was carried out. This cohort was divided into two groups to compare depending on the treatment regimen received. The first group included only patients who take PPIs constantly, while the second group included patients who had periodic interruptions in taking PPIs. In the second group, we analyzed only cases where to cover up the periods of PPI withdrawal the patients used the esophagoprotector Alfasoxx (10 ml 4 times a day, after each meal and at night). In the cohort, demographic data (age, gender), risk factors, length of the BE segment, degree of dysplasia, number of relapses of erosive esophagitis, and the data of high-resolution manometry on movement disorders of the thoracic esophagus (ineffective motility and lack of contractility) were analyzed.

Results. The study included 39 patients (28 men and 11 women) with histologically verified BE. The average age was 57,1538 years (95% confidence interval 53.4269–60.8808). The gender structure was dominated by men ($n=28$). The duration of BE history in the analyzed cohort was 5.6769 years (95% confidence interval, 4.6161–6.7378). The first group consisted of 23 patients who take PPIs constantly. The second group consisted of 16 patients who had periodic interruptions in taking PPIs, which were covered by the esophagoprotector Alfasoxx. In the analyzed cohort, there were no significant differences between the groups in the average length of the BE segment, the number of patients with a long BE segment, the degree of dysplasia, the number of relapses of erosive esophagitis, and the rate of movement disorders of the thoracic esophagus.

Conclusion. In routine practice, there are reasons for the temporary withdrawal of PPIs in patients with BE, which requires the administration of course esophagoprotection to cover up the risks. The results of this retrospective comparative study demonstrate the effectiveness of this strategy.

Keywords: Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, esophagoprotector, Alfasoxx

For citation: Kucheryavyy YuA, Movtaeva PR, Zayratyants OV, Andreev DN, Shaburov RI, Barkalova EV, Maev IV. Efficacy of esophagoprotection with short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 417–421. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200895

Введение

Пищевод Баррета (ПБ) – это предраковое патологическое состояние, возникающее в результате замещения многослойного плоского неороговевшего эпителия специализированным железистым эпителием кишечного типа в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, выявляемое при эндоскопическом исследовании и подтвержденное наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптатов [1, 2]. ПБ является осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая представляет собой чрезвычайно распространенное в мировой популяции кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений [3, 4]. В ранней метааналитической работе J. Taylor и соавт. (2010 г.) было продемонстрировано, что ГЭРБ значительно ассоциирована с развитием ПБ (отношение шансов – ОШ 2,90, 95% доверительный интервал – ДИ 1,86–4,54) [5]. Согласно недавнему метаанализу L. Eusebi и соавт. (2021 г.), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ 5,4–9,3%), тогда как эндоскопические признаки ПБ выявляются у 12,0% больных (95% ДИ 5,5–20,3%) [6]. Доказанными факторами риска ПБ являются европеоидная раса, мужской пол, табакокурение, абдоминальное ожирение [7–10]. Клинико-социальная значимость ПБ определяется риском развития аденокарциномы пищевода, характеризующейся крайне неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [11].

Риск прогрессирования ПБ в аденокарциному пищевода зависит от наличия диспластических изменений слизистой оболочки [2, 4, 11]. Так, у пациентов без дисплазии данный риск составляет 0,3 случая на 100 человеко-лет, при дисплазии низкой степени – 0,5 на 100 человеко-лет, тогда как при дисплазии высокой степени – 6,6 на 100 человеко-лет [12].

Наличие дисплазии легкой степени ассоциировано с 4-кратным увеличением риска прогрессирования ПБ в дисплазию высокой степени и аденокарциному пищевода (ОШ 4,25, 95% ДИ 2,58–7,0) [13]. Согласно современным российским и зарубежным клиническим рекомендациям, базисом фармакотерапии ПБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), применение которых способствует редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов на стадии метаплазии при длительном применении этих препаратов [3, 14, 15]. Метаанализ R. Krishnamoorthi и соавт. (2018 г.) показал, что использование ИПП достоверно снижает риск прогрессии ПБ (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,32–0,96) [13]. Недавний метаанализ Y. Chen и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 12 исследований ($n=155\,769$), продемонстрировал, что применение ИПП ассоциировано со значительным снижением риска прогрессирования ПБ до дисплазии высокой степени/аденокарциномы пищевода (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,32–0,71) [16].

Наличие гистологически верифицированного ПБ требует пожизненной терапии ИПП. Вместе с тем в клинической практике нередко бывают ситуации, требующие временной (от 1 нед до около месяца) отмены ИПП для валидного проведения ряда диагностических мероприятий [4, 17]. Помимо этого, длительный прием ИПП может приводить к некоторым нежелательным последствиям в долгосрочной перспективе. Метаанализ W. Lo и соавт. (2012 г.), обобщивший результаты 11 исследований ($n=3134$), продемонстрировал, что у пациентов, регулярно принимающих ИПП, повышается риск развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке с ОШ 2,282 (95% ДИ 1,238–4,205) [18]. Эти данные были подтверждены более поздней метааналитической работой T. Su и соавт. (2018 г.), объединившей результаты 19 исследований ($n=7055$), которая также выявила значимую ассоциацию между длительным приемом ИПП и СИБР (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,20–2,43) [19]. В настоящий момент СИБР рассматривается как

Шабуров Рафик Исакович – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9741-0150

Баркалова Елена Вячеславовна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5882-9397

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Rafik I. Shaburov – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-9741-0150

Elena V. Barkalova – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-5882-9397

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Таблица 1. Причины прерывистого приема ИПП у пациентов 2-й группы

Причина	Число пациентов (n=16)
Плохая переносимость ИПП, преимущественно метеоризм	11
Рекомендация лечащего врача кратковременного отказа от приема ИПП в силу разных причин	3
Сознательная позиция пациента	2

возможный патогенетический механизм в формировании ряда заболеваний, ассоциированных с изменениями моторики желудочно-кишечного тракта, а также альтерацией качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, что в совокупности может приводить к развитию кишечных симптомов и метеоризма [20, 21]. Последние метаанализы демонстрируют, что СИБР достаточно часто ассоциирован с синдромом раздраженного кишечника, с обобщенной частотой от 35,5 до 38% [22, 23]. Недавнее крупное многоцентровое исследование, выполненное в Мексике, с участием более 1800 больных, продемонстрировало, что у пациентов, получающих ИПП, достаточно часто выявляются клинические признаки, характерные для СРК [20]. Недавнее проспективное сравнительное исследование нашей группы показало, что использование эзофагопротектора Альфазокс способствует снижению риска рецидива симптомов рефлюкса у пациентов, требующих временную отмену терапии ИПП [17]. Исходя из изложенного, видится целесообразным оценить влияние коротких перерывов в поддерживающей терапии ИПП у пациентов с ПБ, используя прикрытие эзофагопротектором периодов отмены.

Цель настоящего ретроспективного сравнительного исследования – оценка эффективности эзофагопротекции в прикрытии коротких периодов отмены поддерживающей терапии ИПП у пациентов с ПБ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с гистологически верифицированным ПБ, получавших амбулаторно терапию ИПП не менее 12 мес. Сформированная когорта была разделена на 2 группы для последующего сравнения в зависимости от режима терапии, которую получали пациенты. Первая группа формировалась только из лиц, постоянно принимающих ИПП, тогда как вторая группа – из пациентов, у которых были периодические перерывы в приеме ИПП (табл. 1). Во второй группе анализу подлежали только случаи, где в качестве прикрытия периодов отмены ИПП пациентами использовался эзофагопротектор Альфазокс (10 мл 4 раза в день, после каждого приема еды и на ночь). В когорте анализировались демографические данные (возраст, пол), факторы риска, длина сегмента ПБ, степень дисплазии, частота рецидивов эрозивного эзофагита, результаты манометрии высокого разрешения по двигательным нарушениям грудного отдела пищевода (неэффективная моторика и отсутствие сократимости).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.7.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Количественные данные представлены в виде средней и 95% ДИ. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика пациентов в группах

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=16)	Значимость различий (p)
<i>Демография, анамнез и факторы риска</i>			
Средний возраст, лет	58,0500 (95% ДИ 51,8050–64,2950)	56,3125 (95% ДИ 52,1497–60,4753)	0,7247
Мужчины, n	18 (78,26%)	10 (62,5%)	0,3068
Женщины, n	5 (21,74%)	6 (37,5%)	
Длительность анамнеза, годы	5,6261 (95% ДИ 4,1747–7,0775)	5,7500 (95% ДИ 4,0151–7,4849)	0,7627
Табакокурение, n	16 (69,5%)	9 (56,25%)	0,5030
Ожирение, n	12 (52,17%)	7 (43,75%)	0,7475
<i>Результаты обследования</i>			
Длина сегмента, см	2,6043 (95% ДИ 2,2873–2,9214)	2,7312 (95% ДИ 2,3790–3,0835)	0,4454
Длинный сегмент, n	6 (26,08%)	4 (25,0%)	1,0000
Отсутствие дисплазии, n	21 (91,3%)	15 (93,75%)	1,0000
Низкая степень дисплазии, n	2 (8,7%)	1 (6,25%)	
Рецидивы эрозивного эзофагита, n	2 (8,7%)	2 (12,5%)	1,0000
Неэффективная моторика, n	10 (43,48%)	5 (31,25%)	0,5165
Отсутствие сократимости, n	1 (4,38%)	2 (12,5%)	0,5570

и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 39 пациентов (28 мужчин и 11 женщин) с гистологически верифицированным ПБ. Средний возраст обследованных составил 57,1538 года (95% ДИ 53,4269–60,8808). В гендерной структуре преобладали мужчины ($n=28$). Длительность анамнеза по ПБ в анализируемой когорте составила 5,6769 года (95% ДИ 4,6161–6,7378).

Ретроспективный анализ данных медицинской документации продемонстрировал, что на момент постановки диагноза ПБ обе сформированные группы достоверно не различались по возрасту ($p=0,7451$), гендерному составу ($p=0,3068$), наличию длинного сегмента ПБ ($p=1,0000$) и низкой степени дисплазии ($p=1,0000$).

Обобщенная длительность периода наблюдения в исследуемой когорте составила 17,5 мес. Результаты итогового сопоставления обеих групп по демографическим, анамнестическим и клиническим характеристикам представлены в табл. 2. В проанализированной когорте не было выявлено достоверных различий между группами по средней длине сегмента ПБ, числу пациентов с длинным сегментом ПБ, степени дисплазии, количеству рецидивов эрозивного эзофагита и частоте двигательных нарушений грудного отдела пищевода. С момента постановки диагноза ни в одной из групп не было выявлено прогрессирования ПБ в дисплазию высокой степени или аденокарциному пищевода.

Обсуждение

ПБ – это предраковое состояние, обуславливающее повышенный риск развития аденокарциномы пищевода путем последовательного перехода от метапластического эпителия без дисплазии к дисплазии низкой и высокой степени и в конечном итоге к раку [1, 4]. На сегодняшний день доказано, что постоянная терапия с применением ИПП способствует редукции кумулятивного риска развития неопластических изменений у пациентов с ПБ [3, 14–16]. Вместе с тем в рутинной клинической практике нередко бывают ситуации, требующие временной (от 1 нед до около месяца) отмены ИПП для валидного проведения ряда диагностических мероприятий, и ряд других причин [17, 24]. Данная диспозиция требует от клинициста прикрытия

рисков прогрессирования ПБ. Использование антацидных препаратов на время отмены ИПП малоэффективно ввиду выраженной краткосрочности их действия [17, 25]. Учитывая, что в прогрессии ПБ играет роль не только соляная кислота, но и компоненты желчи, поступающие в дистальный отдел пищевода дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, перспективным представляется оценка эффективности эзофагопротекторов для прикрытия указанных рисков [26, 27]. Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (Альфафокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [27, 28]. Настоящее ретроспективное сравнительное исследование, цель которого – оценка эффективности эзофагопротекции в прикрытии коротких периодов отмены поддерживающей терапии ИПП у пациентов с ПБ, продемонстрировало, что в проанализированной когорте не выявлено достоверных различий между группами постоянно принимавших ИПП и прерывавших, прикрываясь эзофагопротекцией, по средней длине сегмента ПБ, числу пациентов с длинным сегментом ПБ, степени дисплазии, количеству рецидивов эрозивного эзофагита и частоте двигательных нарушений грудного отдела пищевода. Представляется, что такая эффективность обусловлена механизмом действия Альфафокса, который оказывает заживляющее и восстанавливающее действие по отношению к эпителию пищевода, а благодаря высокой способности к биоадгезии обеспечивает защиту слизистой оболочки органа в течение длительного времени, снижая вероятность контакта соляной кислоты с эпителиоцитами, необходимую для индукции симптоматики заболевания [27]. Согласно клиническим исследованиям Альфафокс способствует заживлению эрозий пищевода, в том числе в сочетании с ИПП у пациентов с ГЭРБ [29–31].

Заключение

Таким образом, в рутинной практике существуют причины, требующие временного прекращения приема ИПП у пациентов с ПБ, что требует введения курсовой эзофагопротекции для прикрытия рисков. Результаты настоящего ретроспективного сравнительного исследования свидетельствуют об эффективности данной стратегии. Несмотря на полученные оптимистичные данные, следует признать необходимость проведения проспективных исследований с более длительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Баррета. *Архив патологии*. 2011;73(3):21-6 [Zairat'iants OV, Maev IV, Smol'ianikova VA, Movtaeva PR. Patologicheskaya anatomiya pishchevoda Barreta. *Arkhiv patologii*. 2011;73(3):21-6 (in Russian)].
2. Tanțău M, Laszlo M, Tanțău A. Barrett's Esophagus – State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(1):46-60. DOI:10.21614/chirurgia.113.1.46
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
4. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
5. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1729,1730-7;quiz 1738. DOI:10.1038/ajg.2010.194
6. Eusebi LH, Cirota GG, Za gari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456-63. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321365
7. Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2019 Feb 23. DOI:10.1016/j.disamonth.2019.02.003
8. ASGE standards of practice committee, Qumseya B, Sultan S, Bain P, et al; ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(3):335-59.e2. DOI:10.1016/j.gie.2019.05.012
9. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(5):707-717.e1. DOI:10.1016/j.gie.2019.05.030
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность. М., 2016 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Obesity and comorbidity. Moscow, 2016 (in Russian)].
11. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):4-12 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shcheglanova MP. Adenokartsinoma pishchevoda: faktory riska i sovremennyye strategii skrininga. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(2):4-12 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
12. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaram J, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(1):3-10.e3. DOI:10.1016/j.gie.2019.07.037
13. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors Associated With Progression of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1046-1055.e8. DOI:10.1016/j.cgh.2017.11.044
14. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7-42. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305372
15. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30-50; quiz 51. DOI:10.1038/ajg.2015.322
16. Chen Y, Sun C, Wu Y, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Feb 11. DOI:10.1007/s00432-021-03544-3
17. Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Андреев Д.Н., и др. Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, требующих временную отмену антисекреторной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021 [Kucheryavyy YuA, Movtaeva PR, Andreev DN, et al. Snizhenie riska retsivida simptomatiki pri primenении ezofagoprotektora u patsientov, trebuiushchikh vremennuiu otmenu antisekretornoj terapii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2021 (in Russian)].
18. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483-90. DOI:10.1016/j.cgh.2012.12.011
19. Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27-36. DOI:10.1007/s00535-017-1371-9
20. Schmulson MJ, Frati-Munari AC. Bowel symptoms in patients that receive proton pump inhibitors. Results of a multicenter survey in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(1):44-51. DOI:10.1016/j.rgm.2018.02.008
21. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G, et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3531. DOI:10.3390/ijms21103531
22. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201. DOI:10.14309/ajg.0000000000000504
23. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):807-18. DOI:10.1007/s00535-018-1476-9
24. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство. Под ред. И.В. Маева. М., 2021 [Tactics of a gastroenterologist. A practical guide. Ed. IV Maev. Moscow, 2021 (in Russian)].
25. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антицидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;2(255):65-72 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Rol' i mesto anttsidov v sovremennykh algoritmakh terapii kislotozavisimykh zabolevanii. *Farmateka*. 2013;2(255):65-72 (in Russian)].
26. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 [Maev IV, Gulenchchenko YuS, Andreev DN, et al. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 (in Russian)].
27. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
28. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(18):16-22 [Embutnieks YuV, Valitova ER, Bordin DS. Novyi podkhod k lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni: zashchita slizistoi obolochki pishchevoda. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(18):16-22 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22
29. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med*. 2009;9:219-25.
30. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:3272-8.
31. Savarino V, Pace F, Scarpignato C. Esoxx Study Group Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:631-42.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: систематизация литературных данных

Д.Н. Андреев✉, Е.В. Ульянкина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В 2021 г. в России опубликован первый Мультидисциплинарный национальный консенсус, целью которого был всесторонний анализ патофизиологических, клинических и фармакотерапевтических аспектов синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) как одного из базовых механизмов развития патологии человека. Отдельная часть этого согласительного документа была посвящена значению СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая продемонстрировала релевантность данного патофизиологического механизма в генезе рассматриваемой группы патологий. Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных о роли СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, хронический гастрит и язвенную болезнь желудка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, плотные контакты, ребамипид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: систематизация литературных данных. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 422–427. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200893

REVIEW

Increased epithelial permeability syndrome in organic diseases of the upper gastrointestinal tract: systematization of literature data

Dmitrii N. Andreev✉, Elena V. Ul'iankina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

In 2021, the first Multidisciplinary national consensus was published in Russia. The document provides a comprehensive analysis of pathophysiological, clinical and pharmacotherapeutic aspects of the increased epithelial permeability syndrome (IEPS) as one of the main mechanisms of human diseases. A separate chapter of the consensus devoted to the role of IEPS in organic diseases of the upper gastrointestinal tract demonstrates the importance of this pathophysiological mechanism in the genesis of this group of diseases. This review aims to systematize the literature data on the role of IEPS in organic diseases of the upper gastrointestinal tract, including gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis and gastric ulcer.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, peptic ulcer, increased epithelial permeability syndrome, tight junctions, rebamipide

For citation: Andreev DN, Ul'iankina EV. Increased epithelial permeability syndrome in organic diseases of the upper gastrointestinal tract: systematization of literature data. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 422–427. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200893

Введение

В настоящее время органические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (ХГ) и язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки занимают ведущее место в структуре болезней гастроэнтерологического профиля [1, 2]. Во многом данный факт объясняется широкой распространенностью этой группы патологий в мировой популяции и преимущественным поражением лиц работо-

способного возраста [1]. С другой стороны, своевременная диагностика и лечение этих заболеваний являются значимыми медико-социальными задачами, внося вклад в канцеропревенцию органов пищеварения, так как большинство перечисленных нозологий являются инициальными в развитии предраковых изменений и/или рассматриваются как факторы риска злокачественных новообразований [3].

Последние десятилетия ознаменовались существенными достижениями в области диагностики и лечения органических заболеваний верхних отделов ЖКТ, что связано с

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Ульянкина Елена Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8417-6825

✉ **Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Elena V. Ul'iankina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-8417-6825

широкой интеграцией новых технологий в области эндоскопии и манометрии, повсеместным трендом на использование наиболее передового класса антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП) при ГЭРБ и ЯБ, а также с активной тактикой выявления инфекции *Helicobacter pylori* и ее последующей эрадикацией [1, 2]. Вместе с тем в ведении пациентов с этой группой заболеваний остаются проблемы. Так, одной из важных проблем фармакотерапии ГЭРБ на современном этапе развития гастроэнтерологии остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность к ИПП [4, 5]. В систематическом обзоре Н. El-Serag и соавт. (2010 г.) было показано, что в рандомизированных контролируемых исследованиях в среднем у 28–32% пациентов остаются клинические признаки ГЭРБ, несмотря на проведенную терапию ИПП [6]. В рамках лечения ХГ существуют данные, что после успешной эрадикации *H. pylori* воспалительный компонент, связанный с лимфоцитарной инфильтрацией слизистой, может сохраняться достаточно долго (от нескольких месяцев до нескольких лет) [7]. Такие изменения являются клинически релевантными, так как длительно персистирующее воспаление слизистой рассматривается в настоящий момент как фактор риска рака желудка (РЖ) [8]. Отчасти перечисленные неблагоприятные маркеры могут быть обусловлены синдромом повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), который может развиваться под действием кислотно-пептической атаки в случае с ГЭРБ или под влиянием факторов вирулентности *H. pylori* в случае ХГ [9–11]. Данный синдром тесно сопряжен с альтерацией белков плотных контактов эпителиальных клеток и повышением парацеллюлярной проницаемости [12].

В 2021 г. был опубликован первый Мультидисциплинарный национальный консенсус, целью которого явился всесторонний анализ патофизиологических, клинических и фармакотерапевтических аспектов СПЭП как одного из базовых механизмов развития патологии человека [12]. Отдельная часть этого согласительного документа была посвящена значению СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов ЖКТ, которая продемонстрировала релевантность данного патофизиологического механизма в генезе данной группы патологий.

Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных о роли СПЭП при органических заболеваниях верхних отделов ЖКТ, включая ГЭРБ, ХГ и ЯБ желудка.

СПЭП при ГЭРБ

ГЭРБ представляет собой чрезвычайно распространенное в мировой популяции заболевание верхних отделов ЖКТ, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений [13, 14]. Согласно крупнейшему метаанализу J. Nirwan и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты более 100 исследований, общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% доверительный интервал – ДИ 12,47–15,56%) [15]. ГЭРБ является доказанным фактором риска пищевода Баррета (предраковое состояние) и аденокарциномы пищевода [16, 17]. Недавний метаанализ L. Eusebi и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 44 исследований, показал, что частота выявления гистологически верифицированного пищевода Баррета у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ 5,4–9,3) [17]. Более ранний метаанализ J. Rubenstein и соавт. (2010 г.) продемонстрировал, что при наличии еженедельных симптомов ГЭРБ риск развития аденокарциномы пищевода повышается в 5 раз (отношение шансов – ОШ 4,92, 95% ДИ 3,90–6,22), тогда как ежедневные симптомы увеличивали шансы более чем в 7 раз (ОШ 7,40, 95% ДИ 4,94–11,1) [18].

Появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств сли-

зистой оболочки пищевода в генезе ГЭРБ и формировании рефрактерности к проводимой терапии ИПП [9, 19, 20]. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами [9, 21, 22]. Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований, опубликованный в 2017 г., идентифицировал 30 локусов предрасположенности к ГЭРБ, большинство из которых ответственно за транслокацию ионов и эпителиальную проницаемость, связанную с межклеточными контактами [23]. Кислотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода [9, 19, 20]. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ (включая пепсин и другие компоненты желчи при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе) в подслизистый слой пищевода, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистировании симптоматики заболевания [9, 20, 24].

В 1996 г. в работе N. Tobey и соавт. с применением трансмиссионной электронной микроскопии было показано, что диаметр межклеточных пространств значительно расширен в образцах пациентов с ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами [25]. Эти данные позже были верифицированы в исследовании R. Caviglia и соавт. (2007 г.), которое по данным трансмиссионной электронной микроскопии продемонстрировало, что у всех пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ средний диаметр межклеточных пространств в дистальном и проксимальном отделе пищевода в 2–3 раза больше по сравнению с контрольной группой [26]. В 2011 г. B. Jovov и соавт. методом вестерн-блоттинга и иммуногистохимического анализа выявили, что у пациентов с ГЭРБ отмечается повышенная парацеллюлярная проницаемость эпителия, связанная с деградацией E-каттерина [27]. В работе, аналогичной по методологии, E. Björkman и соавт. (2013 г.) также было показано, что у пациентов с ГЭРБ значительно снижены уровни экспрессии других белков комплекса плотных контактов – клаудина-1 и клаудина-4 [28]. Исследование P. Weijenborg и соавт. (2014 г.) с изучением трансэпителиального сопротивления и трансэпителиальной проницаемости продемонстрировало, что целостность слизистой оболочки пищевода была значительно нарушена у пациентов с ГЭРБ, что демонстрировалось более высокой трансэпителиальной проницаемостью и более низким внеклеточным импедансом [29].

СПЭП при ХГ и ЯБ желудка

ХГ и ЯБ желудка являются одними из наиболее распространенных органических заболеваний верхних отделов ЖКТ [1, 30]. Учитывая, что ХГ развивается у всех инфицированных *H. pylori* лиц, можно сделать вывод, что общемировая распространенность данного заболевания составляет около 44,3–48,5% [31, 32]. Согласно последнему обзору, частота развития ЯБ в течение жизни варьирует от 5 до 10%, при этом у *H. pylori*-позитивных пациентов риск развития может достигать 20% [33]. Данные заболевания желудка, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, рассматриваются как факторы риска РЖ [1, 3, 34]. Еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло инфекцию *H. pylori* к канцерогенам I класса [35]. Факторами, мультиплицирующими риск РЖ при инфицировании *H. pylori*, являются экспрессия патогеном цитотоксина CagA (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,48–2,94) и адгезина BabA2 (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,30–3,24) [36, 37]. В одном из крупнейших популяционных когортных исследований было показано, что стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) РЖ у пациентов с неатрофическим ХГ составляет 1,8 (95% ДИ 1,7–1,9) и прогрессивно возрастает при развитии

атрофических изменений (СОЗ 2,8, 95% ДИ 2,3–3,3) и кишечной метаплазии слизистой (СОЗ 3,4, 95% ДИ 2,7–4,2) [38]. В двух независимых когортных исследованиях с длительным периодом наблюдения продемонстрировано, что у пациентов с ЯБ желудка отмечается повышенный риск развития РЖ (СОЗ 1,8, 95 ДИ 1,6–2,0; СОЗ 1,92, 95% ДИ 1,65–2,23) [39, 40].

Одним из патофизиологических механизмов СПЭП при ХГ и ЯБ желудка является негативное влияние *H. pylori* на структурные компоненты плотных контактов эпителиоцитов [10–12]. Цитотоксин-ассоциируемый белок CagA и уреазы микроорганизма способны инициировать дезорганизацию плотных контактов клеток за счет увеличения фосфорилирования легкой цепи миозина, а также инактивации протеинкиназы семейства PAR1, регулирующей функции цитоскелета клетки [10, 11, 41]. Повышенная эпителиальная проницаемость способствует транслокации интралюминальных антигенных структур в собственную пластинку слизистой оболочки, амплифицируя воспалительный ответ, связанный с лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией слизистой [7]. Предполагается, что данные клетки, вырабатывая ряд цитокинов, приводят к локальным микроциркуляторным нарушениям, а также к функциональной инактивации клеток Кахала и другим нейральным альтерациям в слизистой, индуцируя формирование диспепсических проявлений [42].

На настоящий момент показано, что активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка прямо коррелирует с выраженностью СПЭП. Так, в патоморфологическом исследовании H. Pristautz (1984 г.) было продемонстрировано, что у пациентов с ХГ отмечаются микроскопические признаки повышенной проницаемости, наиболее выраженные при атрофическом гастрите, кишечной метаплазии и эрозивном гастрите [43]. В более поздних работах для оценки степени проницаемости эпителиального барьера ЖКТ при гастритах и ЯБ наиболее часто использовался тест проницаемости сахарозы [12]. Сахароза – дисахарид, не обладающий способностью пересекать эпителиальный барьер слизистой, так как апикальная поверхность эпителиоцитов не экспрессирует специфические белки-транспортёры сахарозы [12]. Таким образом, данный дисахарид может проникнуть через эпителиальный барьер слизистой верхних отделов ЖКТ только парацеллюлярным путем при наличии скомпрометированных плотных контактов клеток или при нарушении целостности эпителиального барьера ввиду изъязвлений слизистой [12]. Работа L. Sutherland и соавт. (1994 г.) показала, что данный тест имеет достаточно высокую диагностическую точность в предикции наличия эрозивно-язвенных изменений желудка с чувствительностью 84% и специфичностью 96% [44]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании J. Vega и соавт. (1997 г.) на педиатрической популяции пациентов, где чувствительность и специфичность теста проницаемости сахарозы при детекции повреждения слизистой желудка составили 83,3 и 90,3% соответственно [45]. В исследовании C. Zsigmond и соавт. (2005 г.) было показано, что количество сахарозы, выделяемой с мочой после перорального приема данного дисахарида, у пациентов с атрофическим гастритом значительно увеличено в сравнении с группой контроля (медиана 0,08% против 0,04%; $p=0,003$) [46]. При этом экскреция сахарозы прямо коррелировала со степенью хронического воспаления слизистой (легкое воспаление – 0,06%, умеренное воспаление – 0,08%, тяжелое воспаление – 0,18%; $p=0,04$), а не выраженностью атрофических изменений. Наличие кишечной метаплазии также было ассоциировано со значительно более высоким уровнем экскреции сахарозы с мочой [46]. H. Kawabata и соавт. (1998 г.) продемонстрировали, что экскреция сахарозы с мочой значительно повышена у пациентов с ЯБ желудка по сравнению с лицами

контроля и ее количество коррелирует с размером язвенного дефекта слизистой [47].

Роль цитопротективной терапии при органических заболеваниях ЖКТ

Использование цитопротективной терапии является одним из перспективных направлений в ведении пациентов с органическими заболеваниями ЖКТ, позволяя оптимизировать конвенционные методы лечения, основанные на применении ИПП и эрадикации *H. pylori*. Ребамипид представляет собой цитопротектор, обладающий различными плейотропными эффектами по отношению к ЖКТ [48, 49]. Принципиальным механизмом действия данного препарата являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [48, 49]. Помимо этого ребамипид усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера. Данные результаты были продемонстрированы в экспериментальных работах на моделях ГЭРБ, аспирииндуцированного поражения ЖКТ, а также лучевого энтерита и колита [50–53]. В настоящее время данный препарат зарегистрирован и применяется в более чем 10 странах мира, включая Российскую Федерацию, где он используется для лечения ХГ, ЯБ желудка, а также поражений ЖКТ, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [49, 54].

Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [54, 55]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida и соавт. (2010 г.) было показано, что совместное применение лансопризола и ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом [56]. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ($p<0,05$) [56]. В крупном мультицентровом исследовании S. Hong и соавт. (2016 г.) с участием 501 пациента с ГЭРБ было продемонстрировано, что комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики заболевания, нежели монотерапия эзомепразолом, по данным специальных опросников [57]. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед лечения составило $-18,1\pm 13,8$ балла в группе комбинированной терапии и $-15,1\pm 11,9$ балла в группе монотерапии ($p=0,011$). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ($-8,4\pm 6,6$ балла против $-6,8\pm 5,9$ балла, $p=0,009$) [57].

В Мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном СПЭП в клинической практике (2021 г.), подчеркивается, что расширение клеточных пространств эпителия пищевода и повышение его проницаемости является одним из важных звеньев патогенеза ГЭРБ [12]. Использование ребамипида в терапии ГЭРБ открывает новые перспективы в лечении этого заболевания ввиду наличия у препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных звеньев патогенеза заболевания, включая СПЭП [12]. Ребамипид включен в последние Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020 г.), где указывается на возможность комбинированной терапии (ИПП и ребамипид) [13].

Доказательная база применения ребамипида при ХГ и ЯБ значительно шире. В метаанализе М. Li и соавт. (2015 г.), обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения ХГ (такими как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с отношением рисков 1,04 (95% ДИ 0,95–1,14). При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики ХГ в сравнении с монотерапией (отношением рисков 1,23; 95% ДИ 1,06–1,41) [58]. В двух независимых исследованиях К. Nagata и соавт. (2002 г.) и Т. Kamada и соавт. (2015 г.) с длительным периодом наблюдения (12 мес) продемонстрировано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [59, 60]. Важно отметить, что включение ребамипида в схемы эрадикации инфекции *H. pylori* способствует повышению эффективности элиминации микроорганизма. Так, в метаанализе D. Andreev и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (Япония, Южная Корея, Россия), было показано, что добавление ребамипида в схемы лечения достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343, $p < 0,001$) [61].

В Мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном СПЭП в клинической практике (2021 г.), подчеркивается, что согласно патоморфологическим данным, а также исследованиям с применением теста проницаемости сахарозы при ХГ и ЯБ отмечается СПЭП, выраженность которого коррелирует с активностью воспалительного процесса в слизистой желудка [12]. Согласно последним

Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению гастрита и дуоденита (2021 г.), пациентам с ХГ, в том числе атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед [62]. В свою очередь, в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению ЯБ (2020 г.) говорится, что пациентам с обострением этого заболевания с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образующегося рубца рекомендуется применение ребамипида [34].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

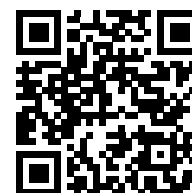
1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Кислотозависимые заболевания. М., 2020 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Acid-related diseases. Moscow, 2020 (in Russian)].
2. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. Elsevier, 2020.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53–74 [Ivashkin VT, Maev IV, Kaprin AD, et al. Rannee vyivleniye onkologicheskikh zabolevaniy organov pishchevareniya (metodicheskoe rukovodstvo Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii onkologov Rossii dlia vrachei pervichnogo zvena zdavoookhraneniia). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019;29(5):53–74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антицидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;2:65-72 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Rol' i mesto antatsidov v sovremennykh algoritmah terapii kislotozavisimyykh zabolevaniy. *Farmateka*. 2013;2:65-72 (in Russian)].
5. Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343-59. DOI:10.1016/j.giec.2019.12.003
6. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720-37. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
7. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957-63. DOI:10.3748/wjg.v20.i27.8957
8. Bockerstett KA, DiPaolo RJ. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):47-53.
9. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;5:30-7 [Andreev DN, Zaborovskii AV, Lobanova EG. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni: novye podkhody k optimizatsii farmakoterapii. *Meditsinskii sovet*. 2021;5:30-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-30-37
10. Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, et al. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology*. 2009;136(1):236-46.
11. Saadat I, Higashi H, Obuse C, et al. Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*. 2007;447(7142):330-3.
12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Sindrom povyshennoi epiteliial'noi pronitsaemosti v klinicheskoi praktike. Multidistsiplinarnyi natsional'nyi konsensus. *Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
14. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Diseases of the esophagus. Moscow, GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
15. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
16. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508. DOI:10.1371/journal.pone.0103508
17. Eusebi LH, Cirota GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456-63. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321365
18. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1222-7. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x
19. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190-4. DOI:10.1007/s11894-009-0030-6
20. Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2010;139:7-13.e3
21. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. Narushenie pronitsaemosti slizистой obolochki kishchnika kak faktor etiopatogeneza funktsional'nykh zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta. *Meditsinskii sovet*. 2020;5:87-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-5-87-95
22. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). DOI:10.1111/nmo.12923
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
24. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 [Maev IV, Gulenchenko YuS, Andreev DN, et al. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5-8 (in Russian)].
25. Tobey NA, Carson JL, Alkier RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200-5.
26. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629-36.
27. Jovov B, Que J, Tobey NA, et al. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039-47. DOI:10.1038/ajg.2011.102
28. Björkman EV, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118-26.
29. Weijenborg PW, Smout AJ, Versijden C, et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323-9. DOI:10.1152/ajpgi.00345.2013
30. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. *Фарматека*. 2016;6:24-33 [Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, et al. Evoliutsia predstavlenii o definitsii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiei Helicobacter pylori. *Farmateka*. 2016;6:24-33 (in Russian)].
31. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
32. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
33. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnostika i lechenie iazvennoi bolezni u vzroslykh (Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Rossiiskogo obshchestva kolorektal'nykh khirurgov i Rossiiskogo endoskopicheskogo obshchestva). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1994 [IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487770/> Accessed: 15.05.2021.
36. Matos JJ, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(12):1431-41. DOI:10.1097/MEG.0b013e328364b53e
37. Kpoghonou MA, Wang J, Wang T, Jin G. Association of Helicobacter pylori babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):465. DOI:10.1186/s12885-020-06962-7
38. Song H, Ekhedon IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015;351:h3867. DOI:10.1136/bmj.h3867
39. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):242-9. DOI:10.1056/NEJM199607253350404
40. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, et al. Long-term risk of gastrointestinal cancers in persons with gastric or duodenal ulcers. *Cancer Med*. 2016;5(6):1341-51. DOI:10.1002/cam4.680
41. Wroblewski LE, Peek RM Jr. Targeted disruption of the epithelial-barrier by Helicobacter pylori. *Cell Commun Signal*. 2011;9(1):29.
42. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):168-74. DOI:10.1038/nrgastro.2013.9
43. Pristautz H. Evaluation of the epithelial gastric mucosal barrier in gastric diseases using supravital staining of mucosal biopsies. *Wien Med Wochenschr Suppl*. 1984;86:1-15.
44. Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, et al. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *Lancet*. 1994;343(8904):998-1000.
45. Vera JF, Gotteland M, Chavez E, et al. Sucrose permeability in children with gastric damage and Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(5):506-11.
46. Zsigmond CS, Hannestad U, Franzén L, et al. Atrophic gastritis is associated with increased sucrose permeability related to chronic inflammation. *Digestion*. 2005;72(4):201-6.
47. Kawabata H, Meddings JB, Uchida Y, et al. Sucrose permeability as a means of detecting diseases of the upper digestive tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(10):1002-6.
48. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 [Andreev DN, Kulieva AK. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.8.200373
49. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70.

50. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al.; Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46-50. DOI:10.5009/gnl17078
51. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469-77. DOI:10.1254/jphs.fp0071422
52. Shim S, Jang HS, Myung HW, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;329:40-7. DOI:10.1016/j.taap.2017.05.012
53. Jang H, Park S, Lee J, et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):878-86. DOI:10.1111/jgh.14021
54. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97-104 [Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200455
55. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98-104 [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):98-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
56. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393-8. DOI:10.1007/s10620-010-1166-9
57. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910-6. DOI:10.5009/gnl15537
58. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667-73.
59. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7.
60. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146.
61. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
62. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского эндоскопического общества по диагностике и лечению гастрита и дуоденита. М., 2021 [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Endoscopic Society for the diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. Moscow, 2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности

В.В. Басина^{✉1}, А.А. Дземова^{1,2}, Н.А. Арсентьева², К.Е. Новак¹, Е.В. Эсауленко^{1,2}, А.А. Тотолян²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучение клинико-иммунологических особенностей течения хронического гепатита С (ХГС) у пациентов, имеющих неблагоприятный коморбидный фон.

Материалы и методы. В исследование включены 700 пациентов с ХГС, наблюдаемых в период с 2013 по 2019 г. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». Проведено сравнение иммунологических особенностей у 79 пациентов в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности, прицельно изучен иммунологический профиль (определены концентрации цитокинов/хемокинов: фактор некроза опухоли α , интерферон γ , CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC в плазме крови методом мультиплексного анализа) у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, патологией сердечно-сосудистой системы и эндокринными заболеваниями, проведено сравнение с показателями группы условно здоровых лиц.

Результаты. Коморбидность присутствовала у 63% пациентов с ХГС, среди которых мультиморбидность встречалась в 79,4%. Наиболее частыми сопутствующими патологиями стали заболевания желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы – 49% случаев, болезни органов кровообращения – 15,4% и патология органов эндокринной системы и обмена веществ – 13,9%. В группе пациентов с коморбидностью определены концентрации хемокинов CXCL9/MIG и CCL20/MIP-3 α , которые в 2 и 1,6 раза превышали таковые в группе без сопутствующих заболеваний ($p=0,017$). Также оба данных показателя значительно превышали нормальные значения ($p<0,05$). При проведении анализа профиля хемокинов у пациентов в различных подгруппах выявлено значительное превышение концентрации CCL20/MIP-3 α в подгруппе с эндокринными заболеваниями ($p<0,05$).

Заключение. Пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности и мультиморбидности. Цитокиновый профиль показал высокие концентрации хемокинов CCL20/MIP-3 α и CXCL9/MIG в группе пациентов с сопутствующей патологией в сравнении с пациентами без нее и преобладание концентрации хемокина CCL20/MIP-3 α у больных с эндокринной патологией, в том числе с сахарным диабетом 1 и 2-го типа.

Ключевые слова: хронический гепатит С, коморбидный фон, иммунопатогенез, хемокины, сахарный диабет

Для цитирования: Басина В.В., Дземова А.А., Арсентьева Н.А., Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity

Valentina V. Basina^{✉1}, Aleksandra A. Dzemova^{1,2}, Natalya A. Arsent'eva², Kseniya E. Novak¹, Elena V. Esaulenko^{1,2}, Areg A. Totolyan²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the clinical and immunological features of the course of chronic hepatitis C (CHC) in patients with an unfavorable comorbid background.

Materials and methods. The study included 700 patients with CHC, followed up in the period from 2013 to 2019 in Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (St. Petersburg). A comparison of immunological features in 79 patients was carried out, depending on the presence or absence of comorbidity, the immunological profile (the concentrations of cytokines/chemokines were determined: tumor necrosis factor α , interferon γ , CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC in blood plasma by multiplex analysis) was specifically studied in persons with diseases of the gastrointestinal tract and pancreas, pathology of the cardiovascular system and endocrine diseases, compared with the indicators of a group of conventionally healthy individuals.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Басина Валентина Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: v.basina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8095-1428; Author ID: 738454738453

Дземова Александра Андреевна – ассистент каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, аспирант лаб. вирусных гепатитов ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3683-7860; SPIN-код: 6301-6604; Author ID: 738457

Арсентьева Наталья Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2490-308X; SPIN-код: 7300-0182; Author ID: 232824

[✉]**Valentina V. Basina** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: v.basina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8095-1428; Author ID: 738454738453

Aleksandra A. Dzemova – Graduate Student, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3683-7860; SPIN code: 6301-6604; Author ID: 738457

Natalya A. Arsent'eva – Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2490-308X; SPIN code: 7300-0182; Author ID: 232824

Results. Comorbidity was present in 63% of patients with CHC, among whom multimorbidity was found in 79.4%. The most common comorbidities were diseases of the gastrointestinal tract and pancreas – 49% of cases, diseases of the circulatory system – 15.4%, and pathology of the endocrine system and metabolism – 13.9%. In the group of patients with comorbidity, the concentrations of the chemokines CXCL9/MIG and CCL20/MIP-3 α were determined, which were 2 and 1.6 times higher than those in the group without concomitant diseases ($p=0.017$). Also, both of these indicators significantly exceeded normal values ($p<0.05$). When analyzing the chemokine profile in patients in various subgroups, a significant excess of CCL20/MIP-3 α concentration was revealed in the subgroup with endocrine diseases ($p<0.05$).

Conclusion. Patients with CHC have a high prevalence of comorbidity and multimorbidity. The cytokine profile showed high concentrations of CCL20/MIP-3 α and CXCL9/MIG chemokines in the group of patients with concomitant pathology in comparison with patients without it, and a predominance of the CCL20/MIP-3 α chemokine concentration in patients with endocrine pathology, including diabetes 1 and 2 type.

Keywords: chronic hepatitis C, comorbid background, immunopathogenesis, chemokines, diabetes mellitus

For citation: Basina VV, Dzemova AA, Arsent'eva NA, Novak KE, Esaulenko EV, Totolyan AA. Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909

Введение

НСV-инфекция (инфекция, вызываемая вирусом гепатита С) относится к заболеваниям, не управляемым средствами специфической профилактики, и достигнуть ее элиминации возможно с расширением доступа к современной высокоэффективной противовирусной терапии, которая является мерой, ведущей к сокращению источников вирусного гепатита С (ВГС) [1]. В настоящее время подходы к этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС) изменились принципиально, эффективность препаратов прямого противовирусного действия превышает 85–96%. Однако часть пациентов, не достигших в ходе противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия устойчивого вирусологического ответа, имеют выраженную стадию фиброза печени и различный коморбидный фон [2]. Изучение иммунопатогенеза коморбидных состояний у пациентов с ХГС, их взаимное влияние являются целью научных исследований, направленных на оптимизацию тактики ведения и лечения больных.

Повреждение тканей печени при ХГС происходит как вследствие цитопатического действия вируса на гепатоциты, так и в результате реализации иммунного ответа организма человека. В большинстве случаев ни ранний врожденный, ни последующий адаптивный иммунный ответ не способны полностью элиминировать вирус, и инфекция переходит в хроническую форму. При вирусных инфекциях, включая НCV-инфекцию, именно хемокины регулируют иммунный ответ, способствуя миграции лейкоцитов в очаг воспаления, что способствует эрадикации вируса. Однако сохранение их повышенной экспрессии может вызвать повреждение тканей и поддерживать воспаление [3]. При патологии печени повышенная секреция хемокинов CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC, секретируемых инфицированными гепатоцитами, эпителиальными и купферовскими клетками, преимущественно связана с ответом Т-хелперных клеток, цитотоксических лимфоцитов (CTL), NK-клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы CCR6 и CXCR3 [4, 5]. Блокировка и изменение экспрессии хемокиновых рецепторов и секреции хемокинов могут быть механизмом ускользания вируса, позволяющим избежать миграции специфических Т-клеток в печень.

Наличие коморбидной патологии у пациентов с ХГС приводит к увеличению секреции цитокинов и хемокинов [6]. Это ведет к активации цитотоксического клеточного иммунитета и, как следствие, к повреждению тканей печени, что заставляет задуматься о возможности регулировать содержание хемокинов и их рецепторов с помощью медикаментозной терапии. В этой связи изучение иммунологических показателей у пациентов с ХГС и наличием сопутствующей патологии является актуальным на данный момент.

Цель исследования – изучение клинико-иммунологических особенностей течения ХГС у пациентов, имеющих неблагоприятный коморбидный фон.

Материалы и методы

В исследование включены 700 пациентов с ХГС, наблюдаемых в период с 2013 по 2019 г. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». Диагноз ХГС подтвержден обнаружением антител к ВГС и РНК ВГС с учетом клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем пациентам проводили общий осмотр, выполняли биохимический анализ крови с оценкой уровня билирубина, активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспаратаминотрансферазы – АСТ), а также белковых фракций и клинического анализа крови. Молекулярно-биологическое и молекулярно-генетическое исследования включали определение вирусной нагрузки (ВН) и генотипа ВГС: тест-системы производства Abbot (США) с аналитической чувствительностью 30 МЕ/мл – для количественной реакции и 10 МЕ/мл – для качественной. Для оценки степени выраженности фибротических изменений в печени выполнялась транзитная ультразвуковая эластометрия печени и/или определялся комплекс сывороточных биомаркеров оценки фиброза печени (ФиброТест).

Сопутствующие заболевания устанавливались на основании представленной медицинской документации, данных клинико-лабораторного обследования и консультации внешнего осмотра врача-специалиста.

Изучение иммунологического профиля проведено у 79 пациентов. Определены концентрации цитокинов/хемокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (ИФН- γ), CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10,

Новак Ксения Егоровна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9633-4328; SPIN-код: 4026-3720; Author ID: 738453

Есауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, зав. лаб. вирусных гепатитов ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3669-1993; SPIN-код: 6210-0424; Author ID: 486764

Тотолан Арег Артемович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярной иммунологии, дир. ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: totolian@spbbaaci.ru; ORCID: 0000-0003-4571-8799; SPIN-код: 3369-8560; Author ID: 453433

Kseniya E. Novak – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9633-4328; SPIN code: 4026-3720; Author ID: 738453

Elena V. Esaulenko – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3669-1993; SPIN code: 6210-0424; Author ID: 486764

Areg A. Totolyan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: totolian@spbbaaci.ru; ORCID: 0000-0003-4571-8799; SPIN code: 3369-8560; Author ID: 453433

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель		Пациенты с ХГС (n=700)	Пациенты с ХГС с наличием иммунологической характеристики (n=79)	
			с коморбидным фоном (n=40)	без коморбидного фона (n=39)
Пол пациентов, м:ж		1:1,5	1,1:1	1,6:1
Средний возраст пациентов, лет		46,3±12,8	48,7±8,6	46,5±9,44
Уровень билирубина, мкмоль/л		18,5±10,3	18,6±13,5	17,2±11,8
Активность АЛТ, МЕ/л		97,8±18,4	101±41,7	68,8±35,1
Активность АСТ, МЕ/л		102,6±21,8	84,4±29,7	59,79±31,4
Медиана ВН, МЕ/л		5,3×10 ⁶ (1,8×10 ⁵ /6,2×10 ⁷)	4,6×10 ⁵ (2,8×10 ⁵ /1,7×10 ⁶)	4,9×10 ⁶ (3,3×10 ⁶ /2,0×10 ⁷)
Генотип HCV, абс.	1b	361	36	29
	1a	30	1	1
	3a	241	2	8
	2	63	–	–
Смешанный, абс.	(1b+1a; 3a+2; 1b+3a)	5	1	1
Стадия фиброза (по METAVIR), абс.	F0	241	9	16
	F1	154	6	12
	F2	112	8	7
	F3	74	8	1
	F4	119	9	3

Таблица 2. Сравнительная характеристика концентраций цитокинов и хемокинов в плазме периферической крови у пациентов с ХГС с отягощенным коморбидным фоном и без него

Цитокины/хемокины	Концентрация в плазме крови, пг/мл				p*(M-W)
	ХГС с коморбидностью		ХГС без коморбидности		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ФНО-α	12,2 (n=40)	8,2–17,1	13,1 (n=39)	7,8–16,7	0,79
ИФН-γ	3,8 (n=40)	2,3–6,2	3,4 (n=39)	3,2–10,9	0,37
CCL20/MIP-3α	28,9 (n=40)	17,1–38,2	18,2 (n=39)	11,4–30,9	0,007
CXCL9/MIG	2208,98 (n=40)	1060,7–4084,9	1101,79 (n=39)	698,6–2065,9	0,016
CXCL10/IP-10	1812,8 (n=40)	1643,7–3440,0	1687,0 (n=39)	1675,9–4219,3	0,63
CXCL11/ITAC	235,4 (n=40)	127,1–554,9	224,5 (n=39)	156,9–393,7	0,51

*Достоверность изменения этих показателей, рассчитанная по трем временным точкам методом Манна–Уитни.

CXCL11/ITAC – в плазме крови методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex) с использованием коммерческих тест-систем Milliplex MAP (Millipore) (США), согласно инструкциям производителя.

Пациенты разделены на две группы (1-я группа – 39 человек – пациенты с наличием сопутствующей патологии, 2-я группа – 40 человек – пациенты с отсутствием сопутствующей патологии). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты 1-й группы – с наличием сопутствующей патологии – также разделены на три группы сравнения: А – с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ); В – с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и С – с эндокринными заболеваниями. Проведено сравнение их иммунологических показателей с показателями группы условно здоровых лиц (n=37), сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой, у которых отсутствовали любые клинико-лабораторные симптомы поражения печени, соматические и другие инфекционные заболевания.

Для статистической обработки использован пакет программ R, а для анализа данных сравнения групп – U-тест Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с уровнем значимости p<0,05.

На проведение данного исследования получено согласие локального Этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Все обследованные пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Возраст пациентов с диагнозом ХГС варьировал от 19 до 96 лет (средний возраст 46,3±12,8 года). Среди пациентов –

Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных хроническим гепатитом.



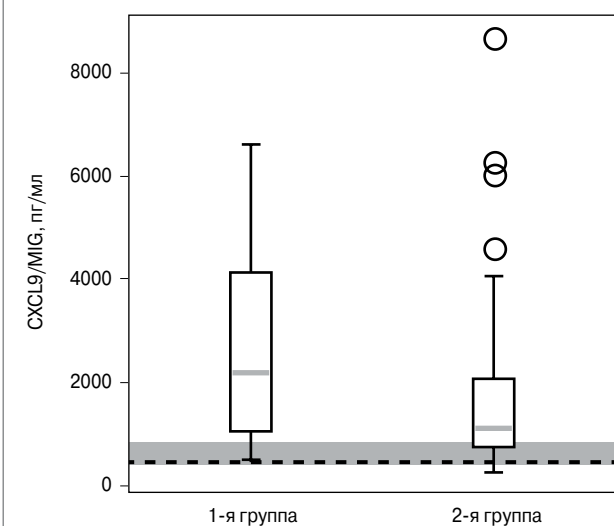
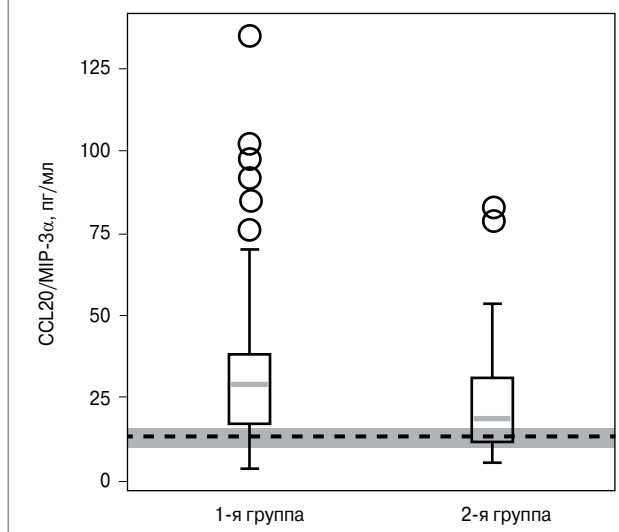
280 (40%) мужчин и 420 (60%) женщин. Коморбидность присутствовала у 63% пациентов. Имела место положительная корреляция между возрастом и наличием одного сопутствующего заболевания или более (p=0,007), а также между длительностью течения ХГС и наличием коморбидного фона (p=0,05). Проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие патологии: заболевания ЖКТ и ПЖ – 30% случаев, скрытый гепатит В – 19%, болезни органов кровообращения – 15,4%

Таблица 3. Сравнительная характеристика концентраций цитокинов и хемокинов в плазме периферической крови у пациентов с ХГС с отягощенным коморбидным фоном и без него

Цитокины/ хемокины	Концентрация в плазме крови, пг/мл						p*(K-Y)
	Группа А		Группа В		Группа С		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
CCL20/MIP-3α	28,5 (n=30)	17,8–35,7	16,5 (n=5)	16,5–28,9	40,7 (n=5)	34,9–97,1	0,05
*Достоверность изменения этих показателей, рассчитанная по трем временным точкам методом Краскела–Уоллиса.							

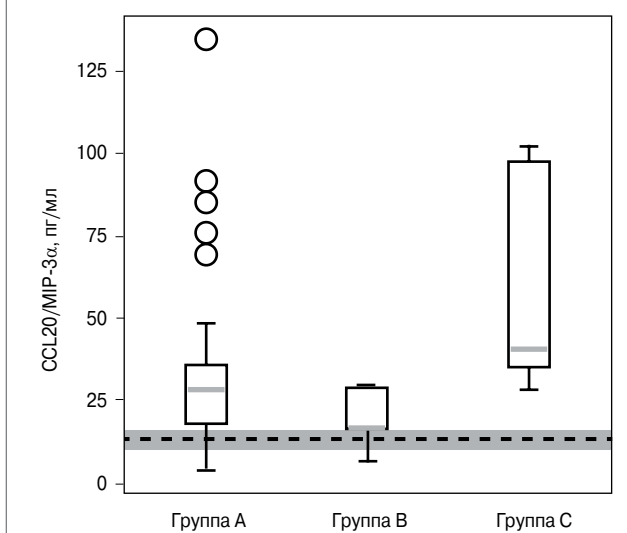
*Достоверность изменения этих показателей, рассчитанная по трем временным точкам методом Краскела–Уоллиса.

Рис. 2. Сравнение концентраций хемокина CXCL9/MIG в группах пациентов с ХГС, отягощенных коморбидностью и нет.**Рис. 3. Сравнение концентраций хемокина CCL20/MIP-3α в группах пациентов с ХГС, отягощенных коморбидностью и нет.**

и патология органов эндокринной системы и обмена веществ – 13,9%.

Среди пациентов с ХГС, имеющих сопутствующие заболевания, 79,4% обладали двумя и более патологиями. Наиболее часто выявлены сочетания патологий ССС и эндокринных заболеваний – 64%, болезней ЖКТ, ПЖ и ССС – 37%.

В ходе проведения сравнения концентраций цитокинов/хемокинов у пациентов с ХГС в группах с сопутствующим коморбидным фоном и без него выявлены различия по нескольким показателям, которые представлены в табл. 2.

Рис. 4. Сравнение концентрации CCL20/MIP-3α в группах пациентов с ХГС, отягощенных различным коморбидным фоном.

При сравнении групп пациентов с наличием сопутствующей патологии и без нее обнаружены достоверно значимые различия между концентрацией хемокина CXCL9/MIG ($p=0,017$; рис. 2, и хемокина CCL20/MIP-3α ($p=0,0074$; рис. 3. В 1-й группе медианные значения для хемокина CXCL9/MIG составили 2208,98 пг/мл [1060,66; 4084,87], что в 2 раза превышало показатели во 2-й группе, составляющие 1101,79 пг/мл [698,58; 2065,92], а также превышали медианы в группе здоровых доноров в 4,9 и 2,5 раза для 1 и 2-й группы соответственно.

В исследовании обнаружено, что в 1-й группе медианные значения для хемокина CCL20/MIP-3α составили 28,9 пг/мл [17,16; 38,17], что в 1,6 раза превышало показатели во 2-й группе, составляющие 18,2 пг/мл [11,37; 30,95], а также превышали медианы в группе здоровых доноров в 2,2 и 1,4 раза для 1 и 2-й группы соответственно.

В ходе сравнения концентраций цитокинов/хемокинов в периферической крови пациентов с различными вариантами коморбидного фона также выявлены достоверные различия по CCL20/MIP-3α, представленные в табл. 3.

В результате проведения сравнительного анализа концентраций цитокинов/хемокинов в трех группах пациентов с различной коморбидностью выявлено достоверно значимое преобладание концентрации хемокина CCL20/MIP-3α в группе с эндокринной патологией (преимущественно сахарный диабет – СД 1 и 2-го типа; $p=0,05$); рис. 4.

Обсуждение

Распространенность коморбидной патологии в нашем исследовании выявлена у 63% пациентов с ХГС, также в 1/2 случаев имела место мультиморбидность. В ряде научных наблюдений отмечается более высокая распространенность как коморбидности, так и мультиморбидности у пациентов с ХГС в сравнении с общей популяцией [7, 8]. Существует много сообщений о более высокой летальности у пациентов с ХГС при наличии различной сопутствующей патологии [9, 10].

Остро поднимаются вопросы о сложных иммунологических механизмах взаимодействия между ХГС и различными неинфекционными хроническими заболеваниями для оптимизации тактики лечения пациентов [11].

ХГС является фактором риска развития заболеваний ССС, так как ВГС активирует системное воспаление и оксидантный стресс, что обуславливает развитие атеросклеротических изменений [12]. Результаты исследований ряда авторов предполагают потенциальную связь между ХГС и риском развития субклинических и клинических форм заболеваний ССС [13].

Одним из часто обсуждаемых коморбидных заболеваний являются СД как 1-го, так и 2-го типа и иммунопатогенез взаимодействия ХГС и СД. В нашем исследовании обнаружены большие концентрации хемокина CXCL9/MIG, являющегося лигандом CXCR3+, у пациентов с ХГС в сравнении с условно здоровыми лицами, а также двукратное преобладание данного показателя в группе больных с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и СД 1 и 2-го типа, в сравнении с группой без таковых. В статье зарубежных исследователей имеются сообщения о том, что именно хемокин CXCL9/MIG играет решающую роль в деструкции β -клеток ткани ПЖ у пациентов, страдающих СД как 1-го, так и 2-го типа, и участвует в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний [14]. В сообщении D. Gonnella хемокин CXCL9/MIG предложен на роль прогностического маркера развития СД 1-го типа у пациентов с ХГС, а также рассматриваются такие потенциальные подходы к терапии СД 1-го типа, как блокировка экспрессии CXCL9/MIG в начале заболевания [14]. В нашем исследовании не обнаружено достоверных различий концентрации хемокина CXCL10/IP-10 у пациентов с наличием сопутствующей патологии при ХГС и с ее отсутствием. Но в литературных источниках имеются сообщения о том, что один из лигандов CXCR3+ рецептора – хемокин CXCL10/IP-10, индуцируемый ИФН- γ , играет важную роль в развитии ХГС и аутоиммунных заболеваний. В ходе течения ХГС у пациентов с СД 1-го типа наблюдалось увеличение концентраций CXCL10/IP-10, которое в свою очередь вызывает недостаточность продуцирующих инсулин клеток. Рассматривается возможность подавления синтеза хемокина CXCL10/IP-10 при впервые возникшем СД 1-го типа у пациентов с ХГС как один из подходов к терапии СД [15]. А в статье A. Sogado и соавт. [16] помимо сведений о том, что CXCL10/IP-10 провоцирует разрушение β -клеток ПЖ при СД 1-го типа, высказывается предположение, что он может быть предложен в качестве кандидата на роль прогностического маркера СД 1-го типа. Также имеются сведения о роли хемокина CXCL10/IP-10 в развитии псориаза у пациентов с ХГС. Лимфоциты, экспрессирующие CXCR3+ рецепторы хемокинов, и хемокин CXCL10/IP-10 обнаружены в кератиноцитах и дермальном инфильтрате в активных псориазических бляшках, а при успешном лечении псориаза снижалась экспрессия CXCL10/IP-10 [17]. Наиболее широко изучены концентрации цитокинов/хемокинов у больных ХГС при наличии различных сопутствующих заболеваний в статье [18], где показано значение хемокина CXCL10/IP-10 и лимфоцитов с CXCR3+ рецептором в иммунопатогенезе при развитии таких коморбидных патологий, как СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, смешанная криоглобулинемия, синдром Шегрена. В ходе данного исследования разница концентраций ФНО- α и ИФН- γ в группах пациентов с коморбидностью при ХГС и ее отсутствием не выявлена. Однако по данным литературных источников зафиксирована корреляционная связь между ФНО- α , CXCL10/IP-10 и инсулинорезистентностью при ХГС [19], а в сообщении С.-Н. Hung и соавт. говорится о связи ФНО- α и интерлейкина (ИЛ)-6 с инсулинорезистентностью [20]. Существуют научные данные о роли в формировании

СД 2-го типа при ХГС комплекса воспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , которые могут быть определены в прогностические факторы СД 2-го типа [21].

Заключение

Пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности и мультиморбидности. Среди выявленной сопутствующей патологии в обследуемой группе пациентов преобладали болезни желчевыводящих путей и ПЖ, также часто встречались болезни ССС и эндокринная патология.

В группе пациентов с наличием сопутствующей патологии обнаружены биомаркеры воспалительного процесса – хемокины: CXCL9/MIG, CCL20/MIP-3 α , – в 2 и 1,6 раза превышающие данные показатели в группе пациентов без сопутствующей патологии, и в 4,9 и 2,5 раза больше, чем в группе условно здоровых лиц. При сравнении различных групп коморбидного фона выявлено преобладание концентраций хемокина CCL20/MIP-3 α у пациентов с эндокринной патологией с преобладанием СД 1 и 2-го типа.

Данные наблюдения могут быть показателем взаимного влияния ХГС и коморбидного фона и требуют более подробного изучения в дальнейшем с целью обоснования возможности применения иммунокорректирующей терапии наряду с этиотропной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. European Association for the Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
2. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В., и др. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. *Мед. алфавит.* 2021;1:66-70 [Esaulenko EV, Novak KE, Basina VV, et al. Prevalence of comorbidity in chronic HCV-infection. *Medical alphabet.* 2021;1:66-70 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-66-70
3. Heydtmann M, Adams DH. Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection. *Hepatology.* 2009;49(2):676-88. DOI:10.1002/hep.22763
4. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., и др. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Рос. иммунологический журн.* 2015;9(18):83-92 [Arsent'eva NA, Semenov AV, Lyubimova NE, et al. Soderzhanie citokinov i hemokinov v plazme krvi bol'nykh hronicheskim virusnym gepatitom S. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal.* 2015;9(18):83-92 (in Russian)].
5. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., и др. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2015;160(8):218-22 [Arsent'eva NA, Semenov AV, Lyubimova NE, et al. Hemokinovye receptory CXCR3 i CCR6 i ih ligandy v pecheni i krvi bol'nykh hronicheskim virusnym gepatitom C. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2015;160(8):218-22 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2019-4-617-632
6. Larrubia J, Benito-Martinez S, Calvino M, et al. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2008;14(47):7149-59. DOI:10.3748/wjg.14.7149
7. Cooper C, Galanakis C, Donelle J, et al. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19:712. DOI:10.1186/s12879-019-4315-6
8. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014;61(1):69-78. DOI:10.1016/j.jhep.2014.08.003
9. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии. *Педиатр.* 2011;11(2):47-52 [Novak KE. Clinical and morphological characteristics of subcompensated and decompensated liver cirrhosis of viral etiology. *Pediatrician.* 2011;11(2):47-52 (in Russian)].
10. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Трансплантация в детском возрасте и у взрослых. *Педиатр.* 2015;6(3):98-103 [Esaulenko EV, Sukhoruk AA. Liver transplantation in children and adult. *Pediatrician.* 2015;6(3):98-103 (in Russian)].
11. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. HCV Extra hepatic manifestations. *J Clin Trans Hepatol.* 2019;7(2):172-82. DOI:10.14218/JCTH.2018.00049
12. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1109-16. DOI:10.1111/apt.14976

13. McPherson S, Gosrani S, Hogg S, et al. Increased cardiovascular risk and reduced quality of life are highly prevalent among individuals with hepatitis C. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):000470. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000470
14. Gonnella D. Type 1 diabetes and MIG. *Clin Ther.* 2019;170(6):465-71. DOI:10.7417/CT.2019.2177
15. Antonelli A, Ferrari S, Corrado A, et al. CXCR3, CXCL10 and type 1 diabetes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(1):57-65. DOI:10.1016/j.cytogfr.2014.01.006
16. Corrado A, Ferrari S, Ferri C, et al. Type 1 diabetes and (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 chemokine. *Clin Ther.* 2014;165(2):181-5. DOI:10.7471/CT.2014.1706
17. Ferrari S, Ruffilli I, Colaci M, et al. CXCL10 in psoriasis. *Adv Med Sci.* 2015;60(2):349-54. DOI:10.1016/j.advms.2015.07.011
18. Antonelli A, Ferrari S, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):272-80. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.010
19. Sayed-Ahmed L, Kotb N, El-Serogy H, et al. TNF-alpha and CXCL-10 correlation with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Egypt J Immunol.* 2010;17(1):101-11
20. Hung C-H, Lee C-M, Lu S-N. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(5):525-33. DOI:10.1586/eri.11.33
21. Liu C, Feng X, Li Q, et al. TNF-α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016;86:100-9. DOI:10.1016/j.cyto.2016.06.028

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новые подходы к определению тактики нутриционного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями

Л.Н. Костюченко^{✉1}, Г.Г. Варванина¹, Н.Ю. Добровольская², А.Д. Круглов¹, А.Э. Лычкова¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить персонализированные подходы к выбору тактики нутриционной поддержки (НП) при онкопатологии в зависимости от фазы канцерогенеза.

Материалы и методы. Нутрициологами консультированы за период 2018–2019 гг. 96 пациентов с онкопатологией (колоректальный рак, аденокарцинома поджелудочной железы). Стадию канцерогенеза определяли в основном по морфогенетической картине по В.С. Турусову. Нутриционный статус оценивали по параметрам известного алиментационно-волемического диагноза и характеристикам основных метаболических синдромов онкопациентов. Эффективность НП оценивалась по изменению метаболизма в лизосомах. Статистическая обработка обеспечивалась программой Statistica 10.

Результаты. На основе такого клинико-биохимического анализа выделены 3 группы заболевших: 1) подлежащие только хирургическому лечению; 2) подлежащие комбинированному лечению; 3) паллиативные. Соответственно выявленным группам сформулирована концепция нутриционного угасания и предложены 3 схемы лечения, отличающиеся использованием дополнительной коррекции эндотоксикоза, анальгетических фармаконутриентов или низкокалорийными рационами. Эффективность проводимой нутриционной коррекции оценивалась исследованием метаболизма в лизосомах по катепсинам L, исследуемым с помощью иммуноферментного анализа. Показано, что катепсин L может служить в качестве раннего маркера нутритивной дисфункции и нутриционного прогноза.

Заключение. При определении тактики нутриционного лечения онкопациентов целесообразно выделять фазы нутриционного угасания. Оценка эффективности НП и нутриционного прогноза целесообразно проводить с учетом содержания катепсина L. Нутриционное консультирование позволяет определить тактику неoadъювантной НП, а в ряде случаев – внести коррективы в выбор характера оперативного пособия.

Ключевые слова: нутриционная поддержка, нутриционное угасание, катепсин L

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Варванина Г.Г., Добровольская Н.Ю., Круглов А.Д., Лычкова А.Э. Новые подходы к определению тактики нутриционного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 434–439. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200872

ORIGINAL ARTICLE

New approaches to determining the nutritional treatment tactics in patients with malignant neoplasms

Liudmila N. Kostiuchenko^{✉1}, Galina G. Varvanina¹, Natalia Yu. Dobrovol'skaia², Artem D. Kruglov¹, Alla E. Lychkova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine personalized approaches to the choice of nutritional support (NS) tactics in oncopathology, depending on the stage of carcinogenesis.

Materials and methods. Nutritionists consulted 96 patients with oncopathology (colorectal cancer, pancreatic adenocarcinoma) over the period 2018–2019. The stage of carcinogenesis was determined mainly by the morphogenetic signs according to V.S. Turusov. Nutritional status was assessed according to the parameters of the known alimentation-volemic diagnosis and basic metabolic syndromes characteristics in cancer patients. The effectiveness of NS was assessed by the change in lysosomal metabolism. Statistical analysis was performed using Statistica 10 software.

Results. Based on such clinical and biochemical analysis, 3 groups of patients were identified: 1) subject only to surgical treatment; 2) subject to combined treatment; 3) palliative. Corresponding to the selected groups, the concept of nutritional extinction was formulated and 3 treatment

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Костюченко Людмила Николаевна** – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния нутрициологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: aprilbird2@ya.ru; ORCID: 0000-0003-3084-7563

Варванина Галина Григорьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Добровольская Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, врач-онколог МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Круглов Артем Дмитриевич – мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Лычкова Алла Эдуардовна – д-р мед. наук, патентовед ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

[✉]**Liudmila N. Kostiuchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RANS, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center. E-mail: aprilbird2@ya.ru; ORCID: 0000-0003-3084-7563

Galina G. Varvanina – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Natalia Yu. Dobrovol'skaia – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Artem D. Kruglov – Research Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Alla E. Lychkova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

regimens were proposed, which differ in the use of additional correction of endotoxemia, analgesic pharmacotherapy, or low-calorie diets. The effectiveness of the nutritional correction was assessed with testing lysosomal metabolism by cathepsins L using enzyme-linked immunosorbent assay. It has been shown that cathepsin L can serve as an early marker of nutritional dysfunction and nutritional prognosis.

Conclusion. When determining nutritional treatment tactics in cancer patients, it is advisable to distinguish the stages of nutritional extinction. It is advisable to carry out the assessment of NS effectiveness and nutritional prognosis according to cathepsin L levels. Nutritional counseling allows to determine the tactics of neoadjuvant NS, and in some cases to make adjustments in the choice of surgical aid.

Key words: nutritional support, nutritional extinction, cathepsin L

For citation: Kostichenko LN, Varvanina GG, Dobrovol'skaia Nlu, Kruglov AD, Lychkova AE. New approaches to determining the nutritional treatment tactics in patients with malignant neoplasms. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 434–439. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200872

В процессе лечения практически каждого онкологического больного на том или ином этапе рассматривается вопрос о возможности и целесообразности применения определенной персонализированной тактики (хирургической, паллиативной, гастроэнтерологической). Современный принцип выбора противоопухолевого лечения – это его индивидуализация в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли, а также особенностей организма больного. Ежегодно в практику входят новые противоопухолевые препараты и апробируются новые технологические подходы к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в разных фазах канцерогенеза.

Цель исследования – определить подходы к выбору тактики нутритивной поддержки (НП) при онкопатологии в разные фазы канцерогенеза.

Материалы и методы

Материал для исследования катепсина L (мг/мл) и преальбумина (мг/л) получали из отделения химиотерапии в 2018–2019 гг. Под наблюдением после оперативного лечения и адъювантной химиотерапии находились 48 пациентов с раком толстой кишки (T2–T4) и 24 пациента с аденокарциномой головки поджелудочной железы (T3 и T4), всего 72 пациента. Помимо традиционных методов обследования (охарактеризованных в клинических рекомендациях, утвержденных Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» в 2019–2020 гг.) оценивали нутритивный статус по параметрам известного персонализированного алиментационно-волемического диагноза (АВД) и характеристикам основных общих ме-

таболических синдромов (воспалительного, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, токсико-анемического, анорексии-кахексии) в разные фазы канцерогенеза, определяемые в соответствии со стадиями морфогенеза по В.С. Турусову (1992 г.); рис. 1. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.

Результаты и обсуждение

В последнее время в стационары для хирургического и химиолечения зачастую поступают пациенты, имеющие не очень сниженную массу тела (в том числе не сниженную совсем), пациенты с разной степенью кахексии составляют всего около 10%. При этом в нутритивной коррекции и НП нуждаются около 30% больных с измененными параметрами белково-энергетического, волемического, электролитного гомеостаза. НП – это процесс обеспечения адекватного питания с помощью методов, отличных от обычного приема пищи, включающих в себя парентеральное питание, трубчатое (в том числе энтеральное, через стому и др.) питание или их комбинацию. Но не всем необходим полный набор сред НП. Так, в терминальной фазе «пациенты умирают не потому, что не едят, но они не едят потому, что умирают» (С. Saunders, 2005).

У нетерминальных пациентов в ряде случаев сохранено в какой-то степени всасывание, но выражен интоксикационный синдром, у ряда больных – болевой синдром и др.

Для диагностики нутритивного состояния рекомендуют тестовую процедуру (регидратации, питания). Ряд авторов (даже в статьях 2020 г.) в клинических исследованиях по-прежнему пользуются устаревшей схемой NRS-2002, которая создана для ориентировочной скрининговой оценки и весьма поверхностного скринингового наблюдения за

Рис. 1. Схема взаимосвязи морфо- и канцерогенеза опухолей (В.С. Турусов, 1992).

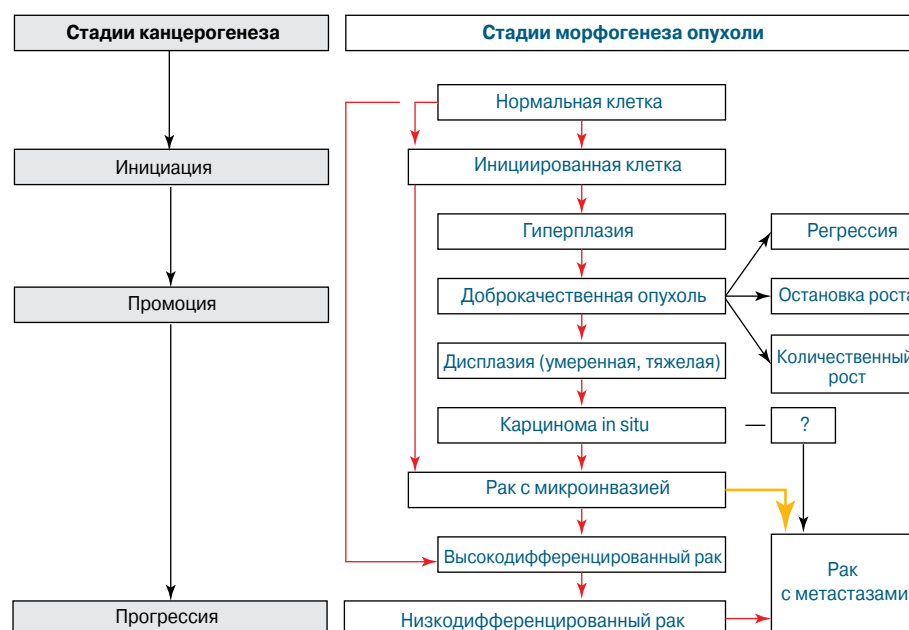
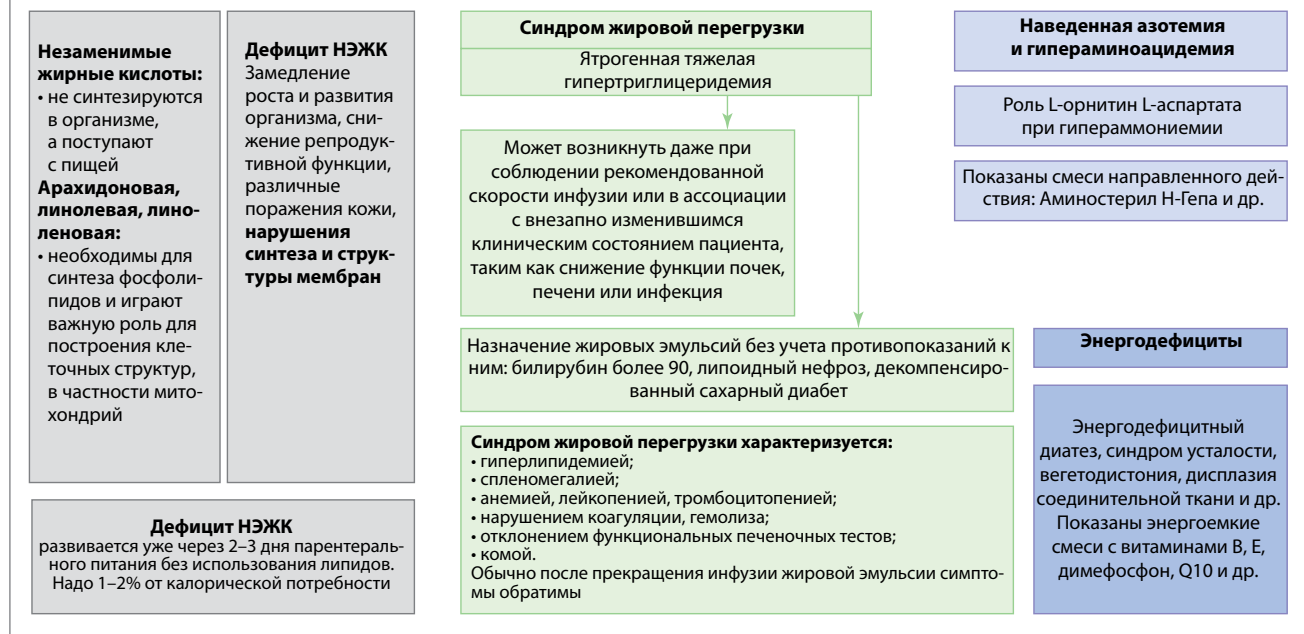


Рис. 2. Лечение патологических метаболических синдромов и метаболическая эррология [4].



динамикой метаболических расстройств [1–3]. Однако данная схема:

- 1) не позволяет определить характер белковых нарушений;
- 2) не позволяет рекомендовать, какие смеси по составу и пропорциям содержащихся в них аминокислот являются персонализированно наиболее метаболически адекватными для коррекции белковых расстройств в каждом конкретном случае;
- 3) не обосновывает критерии выбора оптимальных белково-энергетических составов, чтобы не вызвать метаболических осложнений с позиции метаболической эррологии: наведенной азотемии и гипераминоацидемии, энергодефицитных состояний, дефицитов неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) или, наоборот, синдрома жировой перегрузки и серьезных водно-электролитных нарушений и др. (рис. 2) [4].

Некоторые авторы опираются на клинические рекомендации (ESPEN 2016) по питанию в онкологии, которые рекомендованы на основе оценки физической активности и применяются, если обычная пища не покрывает 100% потребности пациента, уточненной главным образом расчетной формулой: энергия 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, белок 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки, углеводы – снижение доли углеводов, увеличение доли липидов с омега-3-жирными кислотами 2 г в день при обеспечении витаминами и микроэлементами согласно суточным потребностям [5, 6]. Таким образом, вопрос о выборе наиболее качественной оценки нутритивного статуса для определения персонализированного выбора составов для парентерально-энтеральной коррекции в онкологии остается открытым. Тем не менее каждый случай индивидуален и требует современного осмысления врачебных назначений НП.

По каким же критериям выбрать объем оказания дифференцированной (персонализированной) нутриционной помощи разным пациентам?

Отвечая на данный вопрос, нам удалось на основе оценки фаз канцерогенеза выделить 3 группы пациентов с разными уровнями метаболических нарушений, позволяющими определить степени постепенной деградации метаболических процессов, обозначенных нами как нутриционное угасание (НУ). В основу выделения групп, как указывалось выше, положены критерии, опирающиеся на известный АВД и основные метаболические синдромы, характерные для онкопациентов.

Как известно, параметры АВД представляют:

- 1) внешние признаки метаболических нарушений (сниженный рост волос на теле, сниженный тургор кожи, визуально низкая подкожно-жировая прослойка, выраженное выступание костных структур и т.п.);
- 2) антропометрию (толщина кожно-жировой складки, недостаточность висцерального и соматического жира по номограммам);
- 3) дефициты основных компонентов плазмы (биохимия, пульсоксиметрия);
- 4) соматометрию (обмен, водные разделы организма, индекс мышечной массы, функциональный резерв органов, определяющих усвоение);
- 5) тяжесть состояния по АРАСНЕ, наличие и уровень кахексии, фазу метаболического ответа (катаболизм в ebb- или flow-фазу, анаболизм, зуболизм), степень гиперметаболизма/гиперкатаболизма (по стадии распада белка);
- 6) нутриционную недостаточность в баллах;
- 7) степень интоксикации;
- 8) потребности;
- 9) сопутствующие нозологии, лимитирующие выбор нутритивных сред;
- 10) белково-энергетическую недостаточность (Е46);
- 11) саркопению (М62.84);
- 12) данные биоимпедансометрии (активная клеточная масса, фазовый угол – ФУ, общая – ОВ и внеклеточная вода – ВВ);
- 13) нутриционный риск и прогноз [7];
- 14) рекомендации по режимам клинической алиментации (парентеральное, энтеральное питание, смешанное и в каком темпе реабилитации).

Целесообразно добавить и генетические характеристики, а также некоторые расчетные показатели.

Основные метаболические синдромы – воспалительный, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, кишечной недостаточности, анорексии-кахексии, токсико-анемический – подробно представлены в ряде работ последних лет [8, 9].

На основании всех приведенных критериев и были определены группы НУ у наблюдаемых пациентов. Как правило, I фазу НУ составляли пациенты после хирургического и комбинированного лечения с нутриционной недостаточностью в 30–31 балл по АВД, II фазу – пациенты с нутриционной недостаточностью в 32–34 балла по АВД

Таблица 1. Критерии нутриционной недостаточности у разных групп пациентов (критерии степеней НУ)					
Фаза канцерогенеза (данные морфологии)	Клинико-биохимическая характеристика	Нутриционная недостаточность по АВД, баллы (по Л.Н. Костюченко, 2019)	Выраженность основных метаболических синдромов	Степень НУ	Группа пациентов
Инициация (гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки, соответственно незначительное увеличение, гиперплазия головки поджелудочной железы)	- Снижение жизненной емкости легких и резервов дыхания ниже 60% как прогностический фактор сложного послеоперационного периода - Вторичный иммунодефицит разной степени выраженности - Снижение фракции выброса сердца ниже 50% 3–8 баллов по АРАСНЕ - Потребность в белке около 90 г/сут - Энергопотребность 2500–2600 ккал/сут - Дефицит циркулирующего белка - Невыраженный дефицит соматических белков - ПИФ и ЛСФ практически не определяются	30–31	Воспалительный синдром выражен. Синдром гиперметаболизма/гиперкатаболизма умеренно выражен. Синдром кишечной недостаточности незначительно выражен, анорексии/кахексии – не выражен. Токсико-анемический синдром проявляется	1-я	1-я – оперированные, не требующие химиотерапевтической реабилитации
Промоция (тяжелая или умеренная дисплазия, карцинома in situ, рак с микроинвазией, высокодифференцированный рак)	- Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах), биоимпедансометрия (ОВ и ВВ сохранены, ФУ изменен, прогноз сомнителен) - Шкала Карновского более 50 - Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3-й степени, чаще 2-й) - Энергопотребность около 3500–4000 ккал/сут, протеиновая потребность 110–120 г/сут - Дефицит жидкости - Снижение соматического белка - Снижение общих липидов железа, калия - Тяжесть 9–11 по АРАСНЕ - Индекс нутриционного риска высокий	34–35	Воспалительный синдром выражен. Синдром гиперметаболизма/гиперкатаболизма выражен. Синдром кишечной недостаточности умеренно выражен, анорексии/кахексии – различной степени выраженности. Токсико-анемический синдром проявляется	2-я	2-я
Прогрессия (низкодифференцированный рак, рак с метастазами)	- Рост жидкости в тканевом секторе (рост ОВ и ВВ, ФУ высокий, низкая активная клеточная масса, прогноз отрицательный) - Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка - Рефрактерная кахексия (снижение общей липидной массы, соматического белка, висцерального белка) - Токсико-анемический синдром - Печечно-почечная недостаточность - Потребность в белке 70–78 г/сут - Энергопотребность 1200–1300 ккал/сут - Синдром кишечной недостаточности (нарушение активности кишечной микробиоты, угнетение пищеварительно-транспортной функции, в ряде случаев – наличие стом) - Шкала Карновского 40 и менее - Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при ЛСФ в норме)	≥36	Воспалительный синдром выражен. Синдром гиперметаболизма/гиперкатаболизма выражен. Синдром кишечной недостаточности выражен, анорексии/кахексии – выражен, токсико-анемический синдром выражен	3-я	3-я

Примечание. ПИФ – протеининдуцирующий фактор, ЛСФ – липидстимулирующий фактор.

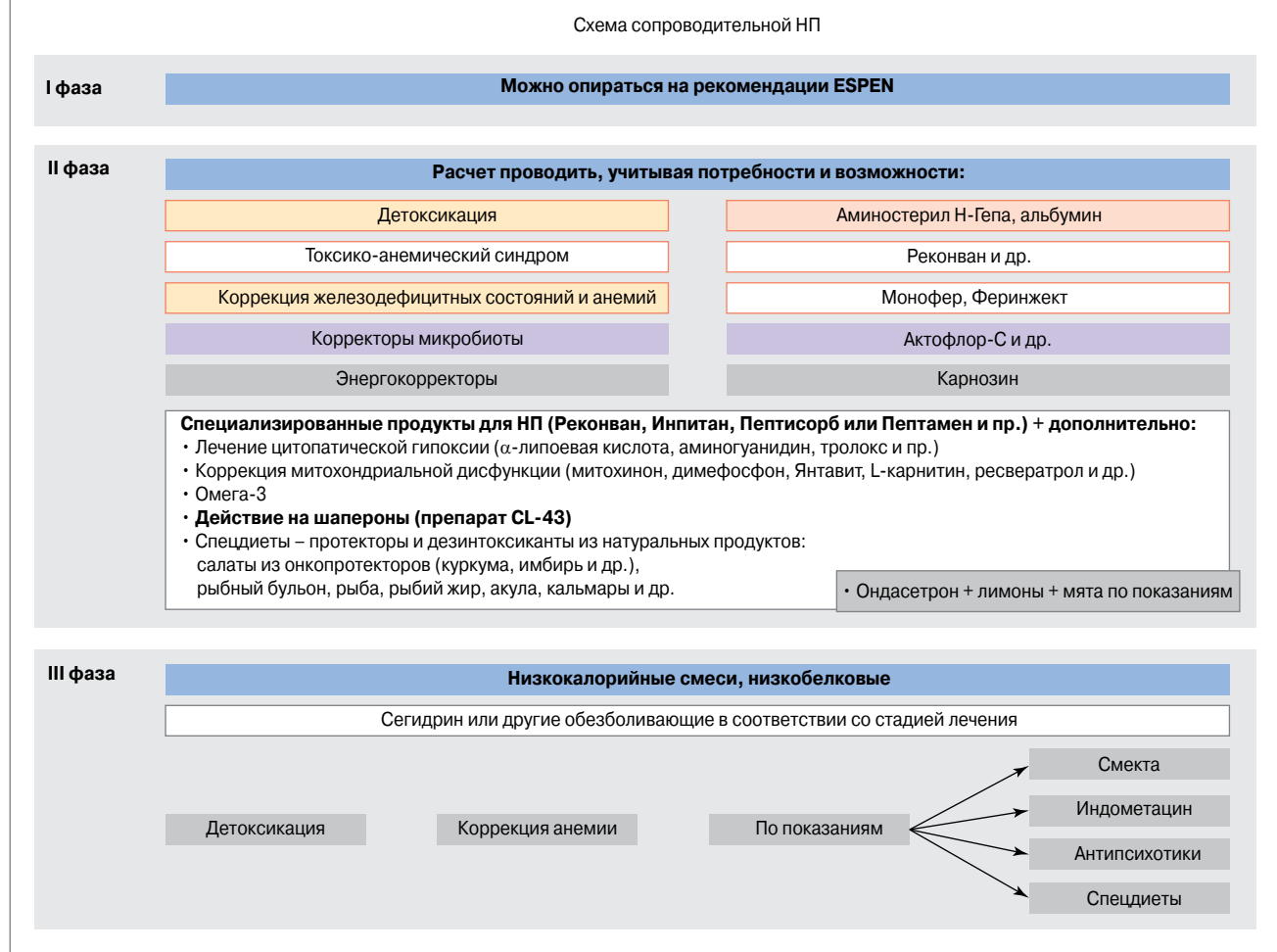
с присоединившимся выраженным токсико-анемическим синдромом, III фазу – паллиативные пациенты с нутриционной недостаточностью в 35 и более баллов, в том числе со значительной встречаемостью болевого синдрома. Нутриционная недостаточность у этих групп соответствовала критериям, приведенным в табл. 1.

В соответствии с выделенными степенями определена тактика лечения. При 1-й степени НУ целесообразно использование НП по потребностям (рекомендации ESPEN); при 2-й степени НУ в структуре НП обязательно использование детоксицирующего компонента (в частности, детоксикационное питание специальными нутритивными составами в зависимости от фазы детоксикации); при 3-й степени – заместительная НП низкоэнергетическими низкобелковыми составами в сочетании (рис. 3) с анальгезирующей терапией и психологической поддержкой, что согласуется с тактикой, описанной К. Лезером и соавт. [10].

Для обеспечения такого персонализированно-группового подхода особенно была актуальна не скрининговая (по NRS-2002 и подобным классификациям), а полная диагностика нарушений нутриционного статуса, обеспечиваемого специалистом-нутрициологом. В связи с этим цель второй части работы – показать необходимость метаболи-

ческого консультирования (консультации нутрициолога) уже в предоперационном периоде, что может ограничить даже выбор характера оперативного вмешательства. Были отобраны две группы пациентов со стадиями T2N0M0, T2N1M0, T3N1M1, T4N0M1: 1-я – прошедшие неоадъювантную консультацию только хирурга и анестезиолога (25 человек); 2-я (11 человек) – прошедшие консультацию хирурга, анестезиолога и нутрициолога. У всех оценены операционный, анестезиологический и нутриционный риски по стандартным методикам и определена тактика лечения, учитывающая в том числе нутриционный риск. Оказалось, что у 2-й группы послеоперационный период протекал более легко, с меньшим количеством хирургических и метаболических осложнений, в 1,5 раза меньшим койко-днем. При этом операционный и анестезиологический риски не всегда коррелировали с нутриционным риском (НР). В связи с этим нутриционный риск еще в дооперационном периоде становится весьма значимым показателем, а его определение – обязательным. Следует отметить, что данные биоимпедансометрии характеризуют состояние водных разделов, ФУ и активной массы тела и коррелируют с биохимическими характеристиками метаболического статуса и метаболического риска, что позволяет с их помощью быстро верифицировать программу неоадъювантной нутриционной

Рис. 3. Ориентировочные схемы НП в зависимости от фаз НУ.



коррекции в зависимости от степени НУ, определяющего возможность выбора характера лечения (хирургического, комбинированного, паллиативного). Следовательно, роль неоадьювантного метаболического консультирования пациентов с онкопатологией весьма существенна, а неоадьювантная нутритивная коррекция и нутритивное консультирование – обязательный компонент лечения больных онкологическими заболеваниями.

Эффективность применявшихся программ, рассчитанных по степени НУ, оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) изменением метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катепсина L с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов). Достоверной оказалась связь катепсина L (раннего маркера лизосомального повреждения) с риском развития нутритивно-метаболических сдвигов при КРР. Изменения концентрации катепсина L в крови до проведения адьювантной химиотерапии сопровождалось в 86% поражениями печени (гепатомегалия – 2%, гепатоз – 11%, рост аланин- и аспартатаминотрансферазы – 63%, фиброз – 4%, цирроз – 7%, терминальная стадия печеночной недостаточности – 3,4%), в 87% – сердечно-сосудистой системы (дислипидемия, рост риска сердечно-сосудистых заболеваний), в 22% – поражением кишечника (мальабсорбция, снижение активности интестинальных ферментов), в 36% – селезенки (спленомегалия, анемия, тромбоцитопения). При этом нутритивный риск был высоким. После комбинированного лечения под прикрытием нутритивной коррекции у пациентов с I и II стадиями НУ, несмотря на некоторое снижение нутритивных параметров, нутри-

ционный риск был средний или не изменялся, а катепсин L в 69% случаев был близок даже к целевым значениям (у пациентов I стадии НУ), в 25% имел тенденцию к снижению (у пациентов II стадии НУ), а в 6% оставался повышенным (пациенты III стадии НУ и частично, 15%, II стадии НУ). Изменение уровня катепсина L под влиянием комбинации хирургического и химиотерапевтического лечения коррелировало также с данными биоимпедансометрии (рост ОВ и ВВ прогностически неблагоприятны, а уровень катепсина L предельно низок). Это свидетельствует о влиянии катепсина L на метаболическую активность лизосом с последующим распадом нутритивных компонентов. Катепсин L может служить в качестве раннего маркера нутритивной дисфункции и еще одного маркера для определения тактики ведения онкопациентов, так как служит также маркером неблагоприятного нутритивного прогноза и контроля за эффективностью проводимого лечения.

Заключение

При определении тактики нутритивного лечения онкопациентов целесообразно выделять фазы НУ, на основании которых нужно проводить дифференцированную метаболическую коррекцию.

Нутритивное консультирование (наряду с консультированием хирургом и анестезиологом) позволяет уточнить стратегию лечения пациентов с онкологической патологией, а в ряде случаев – внести коррективы в выбор характера оперативного пособия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

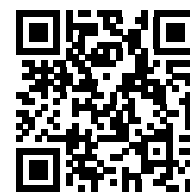
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника – термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности. *Доктор.Ру*. 2020;19(7):59-67 [Khat'kov IE, Kuz'mina TN, Sabel'nikova EA, Parfenov AI. Sindrom rezetsirovannogo kishhechnika – termin, opredeliaushchii strategiiu terapii nutritsionnoi nedostatochnosti. *Doktor.Ru*. 2020;19(7):59-67 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-7-59-67
2. Хорошилов И.Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2018 [Khoroshilov IE. Clinical nutrition and nutritional support. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2018 (in Russian)].
3. Костюченко Л.Н. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. М., 2019 [Kostyuchenko LN. Nutrition in oncology of the digestive tract. Moscow, 2019 (in Russian)].
4. Surani SR, Ratnani I, Guntupalli B, et al. Severe insulin treatment with intravenous chromium in septic Shock patients. *World J Diabetes*. 2012;3(Suppl.9):170-3.
5. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015
6. Клинические рекомендации Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России» 2019–2020 гг. [Klinicheskie rekomendatsii Obshcherossiiskogo natsional'nogo soiuza "Assotsiatsiia onkologov Rossii" 2019–2020 gg. (in Russian)].
7. Singh N, Das P, Gupta S, et al. Plasma cathepsin L: A prognostic marker for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17532-40.
8. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, et al. Nutrition support for Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(Suppl.1):1215-75.
9. Салтанов А.И., Лейдерман И.Н., Снеговой А.Н. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных. Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2012 [Saltanov AI, Leiderman IN, Snegovoy AN. Artificial nutrition in the maintenance therapy of cancer patients. Leadership. Moscow: Medical Information Agency, 2012 (in Russian)].
10. Лезер К., Адендс Я., Хюбнер Ю., и др. Питание в современной онкологии. Бремен, 2013 [Leser K, Adends J, Khiubner Iu, et al. Nutrition in modern oncology. Bremen, 2013 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Междисциплинарный подход – залог успеха лечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. Клинический случай

А.В. Каграманова^{✉1}, О.В. Князев¹⁻³, Д.С. Кулаков¹⁻³, Е.В. Винницкая¹, Ю.Г. Сандлер¹, Н.А. Савенкова¹,
Г.В. Лукина¹, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен анализ клинического случая сочетанной иммуновоспалительной патологии: болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит. Хронические иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) являются потенциально инвалидизирующими заболеваниями, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития. Появление генно-инженерных биологических препаратов изменило прогноз как при заболеваниях скелетно-мышечной системы, так и при воспалительных заболеваниях кишечника. Пересечение терапевтического спектра препаратов при различных ИВЗ – очень важный момент при выборе тактики ведения пациентов с данными патологиями. Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики ИВЗ и назначения генно-инженерных биологических препаратов для предотвращения инвалидизации пациентов с ИВЗ и повышения качества их жизни. Для реализации данного подхода необходимо тесное взаимодействие врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут наблюдать подобных больных.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, внекишечные проявления

Для цитирования: Каграманова А.В., Князев О.В., Кулаков Д.С., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Савенкова Н.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Междисциплинарный подход – залог успеха лечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 440–443. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200821

CASE REPORT

Interdisciplinary approach is a key of efficient treatment in patients with immunoinflammatory diseases. Case report

Anna V. Kagramanova^{✉1}, Oleg V. Knyazev¹⁻³, Dmitrii S. Kulakov¹⁻³, Elena V. Vinnitskaya¹, Iuliia G. Sandler¹,
Nadezhda A. Savenkova¹, Galina V. Lukina¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to clinical case of concomitant immune-inflammatory diseases: Crohn disease, ankylosing spondylitis, primary sclerosing cholangitis. Chronic immunoinflammatory diseases (CID) caused disability, characterized by similar genetic and immunological factors. The emergence of genetically engineered biological drugs has changed the prognosis for both musculo-skeletal diseases and inflammatory bowel disease (IBD). The intersection of the therapeutic spectrum in CID is a very important point in choosing the tactics of management of patients with these pathologies. This clinical case demonstrates the importance of early diagnosis of immunoinflammatory diseases and application of genetically engineered biological drugs, that contributes to prevention disability and enhancement of quality of life of IBD patients. It is concluded that treatment of immunoinflammatory diseases should be carried out taking into account the course of the IBD and the multidisciplinary approach, which requires close cooperation of doctors of various specialties.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations

For citation: Kagramanova AV, Knyazev OV, Kulakov DS, Vinnitskaya EV, Sandler IG, Savenkova NA, Lukina GV, Parfenov AI. Interdisciplinary approach is a key of efficient treatment in patients with immunoinflammatory diseases. Case report. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 440–443. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200821

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Каграманова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: a.kagramanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3818-6205

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУ НИИОЗММ, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

[✉]**Anna V. Kagramanova** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3818-6205

Oleg V. Knyazev – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute of Health Organization and Medical Management, Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology. E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к хроническим иммуновоспалительным заболеваниям (ИВЗ), этиология которых неизвестна, частота встречаемости в популяции составляет около 10%. Для ИВЗ характерны общие триггерные факторы (курение, инфекция и др.), общие факторы генетической предрасположенности, высокая коморбидность, частое развитие нескольких ИВЗ у одного больного. Примерно у 1/2 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона (БК) в разные периоды болезни можно наблюдать клинические симптомы, свидетельствующие о поражении других органов и систем [1]. Большинство внекишечных проявлений (ВКП) носит системный характер и оказывает влияние на качество жизни больного, течение болезни и прогноз. У части больных ВКП протекают параллельно с обострением ВЗК, но некоторые, например анкилозирующий спондилит, увеит и другие, приобретают самостоятельное течение и влияют на прогноз [2, 3]. ВЗК могут дебютировать не только симптоматикой со стороны желудочно-кишечного тракта, но и ВКП, затрудняя диагностику, отодвигая начало адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания. Поэтому адекватная оценка системных манифестаций является важным аспектом стратегии ведения пациентов с ВЗК, так как помогает выбрать оптимальную терапию, влияющую на инвалидность и прогноз [4–6].

Клиническое наблюдение

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» обратилась пациентка Н., 35 лет, проживающая в г. Новосибирске. В апреле 1999 г. впервые отметила ухудшение самочувствия, обратилась за медицинской помощью с жалобами на боли в суставах, общую слабость, снижение аппетита. Лабораторно отмечался выраженный цитоллиз (аспартатаминотрансфераза – 576 ед/л, аланинаминотрансфераза – 417 ед/л), антитела иммуноглобулина (Ig) G к двуцепочечной ДНК положительные, циркулирующий иммунный комплекс – резко положительный, криоглобулины – резко положительные, LE-клетки – положительные.

На основании полученных данных высказано предположение о наличии у пациентки аутоиммунного гепатита (АИГ). Начата терапия преднизолоном с положительным эффектом, однако после отмены препарата наступало обострение заболевания, в связи с чем с 2000 г. постоянно принимала 12 мг метипреда. В 2014 г. проходила обследование в частной клинике г. Москвы, где установлен диагноз: реактивный неспецифический гепатит низкой степени активности; серонегативный ревматоидный артрит, поздняя стадия. Выполнена биопсия печени – высказано предположение о наличии АИГ, однако ввиду длительного приема системных глюкокортикостероидов достоверно диагноз

подтвердить не удалось. Выполнена фиброэластометрия – METAVIR A0 F1–2. Специфическая терапия на данном этапе не назначалась.

В 2016 г. пациентка обследована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Лабораторно отмечался цитоллиз в 2–3 нормы, антинуклеарные антитела – положительные, антитела к митохондриям (АМА) – отрицательные, антитела к гладким мышцам – отрицательные, антитела к растворимому антигену печени – отрицательные, антитела к ДНК – отрицательные, антитела к цитруллинированному виментину – отрицательные. Уровень С-реактивного белка составил 11,4 мг/л.

Повторно выполнена биопсия печени, по данным которой впервые установлен диагноз АИГ, также подтвержден диагноз: первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

В последующем пациентка консультирована ревматологом, и на основании полученных данных диагноз ревматоидного артрита отвергнут. К терапии добавлен азатиоприн в дозировке 150 мг, на фоне терапии трансаминазы нормализовались, однако попытки снизить дозу метипреда приводили к обострению суставного синдрома.

В октябре 2016 г. – очередное стационарное лечение в клинике г. Москвы. По данным проведенного обследования лабораторно выявлены следующие изменения: IgA, М, G в норме. Аспартатаминотрансфераза – 48 ед/л, аланинаминотрансфераза – 46 ед/л, γ -глутамилтрансфераза – 342 ед/л, щелочная фосфатаза – 554 ед/л. По данным магнитно-резонансной холангиографии признаки изменений внутрипеченочных протоков соответствуют ПСХ. Магнитно-резонансная картина цирротической трансформации печени. Портальная гипертензия. Фиброэластометрия – F3–4 по шкале METAVIR.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз: цирроз печени в исходе вариантной формы АИГ/ПСХ с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков, умеренной степени активности, с синдромом портальной гипертензии. Продолжена терапия метилпреднизолоном в дозировке 12 мг/сут, азатиоприном 75 мг/сут, урсодезоксихолевой кислотой 750 мг/сут.

В конце 2018 г. у пациентки впервые возникли жалобы на жидкий стул до 3–4 раз в сутки, амбулаторно выполнена колоноскопия, выявлена язва илеоцекального клапана. Инфекционный генез выявленных изменений в кишке исключен, однако никакой трактовки язвенного дефекта дано не было. Рекомендован прием энтеросорбентов, на фоне терапии которыми отмечался положительный эффект, стул нормализовался.

В июне 2019 г. госпитализирована в клинику г. Москвы с жалобами на ноющие боли в крупных суставах, жидкий

Кулаков Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова», ГБУ НИИОЗММ, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». E-mail: dm.kulakov77@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0855-5217

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, рук. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-0344-8375

Сандлер Юлия Григорьевна – ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Савенкова Надежда Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: n.savenkova@mknc.ru

Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: g.lukina@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Dmitrii S. Kulakov – Research Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute of Health Organization and Medical Management, Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology. E-mail: dm.kulakov77@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0855-5217

Elena V. Vinnitskaya – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-0344-8375

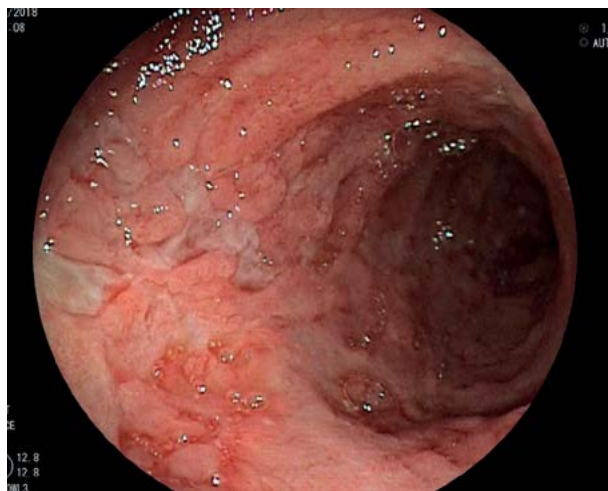
Iuliia G. Sandler – Senior Research Officer, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Nadezhda A. Savenkova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: n.savenkova@mknc.ru

Galina V. Lukina – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: g.lukina@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Asfold I. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Рис. 1. Больная Н., 35 лет. Колоноскопия от августа 2019 г. Просвет подвздошной кишки сужен за счет отека, отмечается рыхлость, выраженная гиперемия слизистой. Определяются множественные ветвящиеся язвы, покрытые фибрином (предоставили С.В. Белоусов, М.В. Орлова).



стул до 7 раз без патологических примесей, боли спастического характера в правой подвздошной области. Лабораторно отмечались ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 45 мм/ч, снижение уровня гемоглобина до 98 г/л. Фекальный кальпротектин – 2800 мкг/г. Выполнена колоноскопия – язвы баугиновой заслонки. Впервые высказано предположение о БК.

По данным рентгенографии тазобедренного сустава – признаки сакроилиита.

Коррекция иммуносупрессивной терапии с учетом установленного диагноза БК не проводилась. Пациентка продолжала прием метипреда в дозе 10–12 мг/сут.

В августе 2019 г. пациентка госпитализирована в отделение лечения ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». При поступлении она предъявляла жалобы на жидкий стул до 6–7 раз в сутки без патологических примесей, боли в правой подвздошной области, вздутие и урчание в животе, боли в тазобедренных суставах.

Объективно: состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 17,96 кг/м². Лунообразное лицо. При поверхностной пальпации живот мягкий, болезненный в правой подвздошной области. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Лабораторно отмечались ускорение СОЭ, анемия легкой степени, а также умеренный тромбоцитоз и лабораторные признаки холестаза. По данным инструментальных методов исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 02.08.2019 – выраженные диффузные изменения печени. Мультиспиральная компьютерная томография – энтерография от 06.08.2019: картина терминального илеита, без признаков активного воспаления.

Колоноскопия от 07.08.2019: эндоскоп проведен на 20 см в подвздошную кишку. Слизистая оболочка кишки отечная, гиперемизирована, просвет подвздошной кишки сужен за счет отека, отмечается рыхлость, выраженная гиперемия слизистой. Определяются множественные ветвящиеся язвы, покрытые фибрином. Заключение: БК, фаза язв (рис. 1).

Учитывая сложность ведения данной пациентки, наличие сопутствующей патологии гепатобилиарной и скелетно-мышечной систем, проведен мультидисциплинарный консилиум в составе гепатологов, ревматологов, гастроэнтерологов с целью определения дальнейшей тактики обследования. Назначен план дообследования. Выполнены рентгенография костей таза, кистей и стоп (рис. 2, 3), а также ультразвуковое исследование тазобедренных суставов (рис. 4).

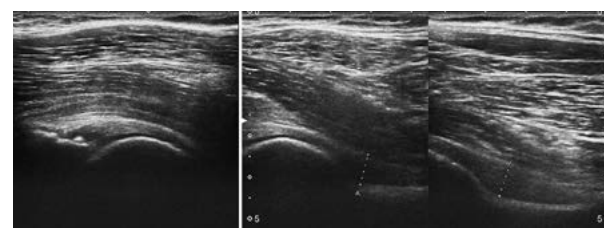
Рис. 2. Рентгенография костей таза. Картина двустороннего сакроилиита II стадии справа, I стадии слева по Келлгрену, двустороннего артрита тазобедренных суставов, вторичного артроза II стадии по Келлгрену.



Рис. 3. Рентгенография кистей и стоп. Картина соответствует эрозивному артриту суставов кистей и правой стопы. Деформация левой кисти.



Рис. 4. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов. Эхопризнаки начальных дегенеративных изменений тазобедренных суставов, синовита левого тазобедренного сустава.

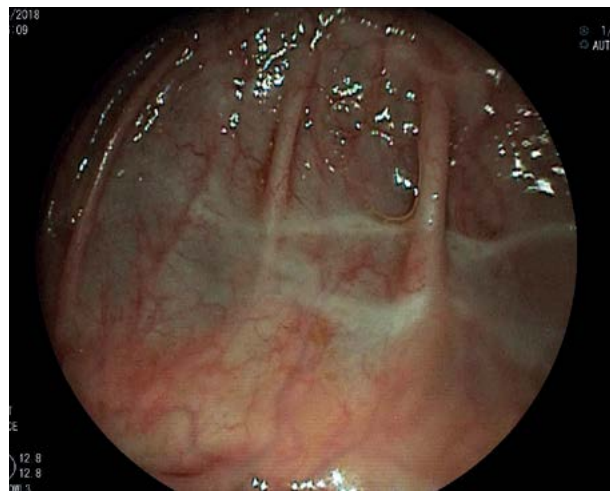


Получены следующие результаты лабораторных исследований. Ревмо-иммунологическое исследование: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (high sensitive), антитела к кардиолипину IgM, антитела к кардиолипину IgG, антитела группы антиядерных антител, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (RO), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (La), антинуклеарные антитела, IgG (анти-Scl-70), антитела к экстрагируемым ядерным антигенам RNP/Sm, антисклеродермальные антитела с молекулярной массой 70 кДа, антитела к β_2 -гликопротеину 1 IgM, антитела к β_2 -гликопротеину 1 IgG, антинуклеарный фактор (HEp-2), антитела к центромерному белку B, ревматоидный фактор – отрицательные. AMA-M2 – 1,3 ед/мл (референсные значения AMA-M2: результат – отрицательный). Электрофоретическое разделение белков сыворотки крови – без клинически значимых изменений.

Фиброэластометрия печени – эластичность ткани печени 5,4 кПа, F0 по METAVIR, IqR 0,9 кПа, с высокой степенью достоверности, что соответствует норме.

По результатам проведенного лабораторного и инструментального обследования, анализа предоставленной ме-

Рис. 5. Больная Н., 35 лет. Колоноскопия от ноября 2019 г. Слизистая очагово гиперемирована. Продольные белесые рубцы в поперечно-ободочной кишке (предоставили М.В. Орлова, С.В. Белоусов).



дицинской документации убедительных данных за цирроз печени на момент обследования получено не было. Однако диагноз ПСХ в стадии биохимической, иммунологической, гистологической ремиссии, а также БК не вызывал сомнений.

Таким образом, установлен диагноз: БК в форме илеоколита, впервые выявленная, средней степени тяжести, умеренной активности. ПСХ с признаками АИГ. Серонегативный спондилоартрит, HLA-B27 негативный с внеаксиальными проявлениями (периферический артрит), умеренной активности, функциональный класс III.

Учитывая наличие сочетанных ИВЗ, пациентке назначена терапия генно-инженерным биологическим препаратом – ингибитором фактора некроза опухоли α адалимумабом по схеме индукции и далее 40 мг подкожно каждые 2 нед.

На фоне проводимой терапии препаратом адалимумаб в течение 2 мес от ее начала состояние и самочувствие пациентки значительно улучшились: стул регулярный 1–2 раза в сутки без крови и слизи, боли в суставах не беспокоили. В анализах крови – нормализация уровня гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ, С-реактивного белка. Уровень фекального кальпротектина составил 200 мкг/г.

В ноябре 2019 г. выполнена контрольная колоноскопия: слизистая слепой, восходящей, поперечно-ободочной и дистального отдела сигмовидной кишки очагово гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Складки нормальной высоты. Слизистая остальных отделов розовая, гладкая, блестящая. Местами сосудистый рисунок усилен, перестроен. Имеются продольные белесые рубцы на фоне неизменной слизистой в поперечно-ободочной кишке. Заключение: БК, ремиссия (рис. 5).

Таким образом, на фоне проводимой терапии генно-инженерным биологическим препаратом достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия БК, купирован суставной синдром, произошла нормализация уровня маркеров воспаления.

Заключение

При ВЗК в патологический процесс может вовлекаться практически любой орган, поэтому спектр заболеваний, связанных с БК, достаточно разнообразен. Врачам разных специальностей (дерматологам, ревматологам, окулистам, инфекционистам, гепатологам, хирургам и пр.) приходится сталкиваться с больными, страдающими ВЗК, чаще всего именно тогда, когда неспецифические ВКП возникают в дебюте ВЗК, предшествуя классическим кишечным симптомам БК [7, 8].

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности ведения пациентов с несколькими ИВЗ, проявляющимися многообразием симптомов со стороны как кишечника, так и других органов и систем. Несмотря на прогрессивное развитие инструментальных методов диагностики, длительный анамнез пациентки, неоднократное обследование в ведущих клиниках, проблема своевременной постановки диагноза остается актуальной [9].

Многогранность клинической картины, сложность диагностики, отсутствие настороженности врачей общей практики относительно данных заболеваний приводят к большому числу диагностических ошибок и, следовательно, к потере драгоценного времени для назначения адекватного лечения. Тем не менее в данном случае – с прогрессирующим и трудноконтролируемым течением заболеваний печени, скелетно-мышечной системы, а также диагностированной впервые БК – назначение биологической терапии продемонстрировало высокую эффективность и позволило добиться клинико-инструментальной ремиссии в соответствии с современной концепцией лечения БК и сочетанных ИВЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(5):541-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy191
- Парфенов А.И. Эпидемиология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2009 [Parfenov AI. Enterology: a guide for doctors. Moscow: Medical news agency, 2009 (in Russian)].
- Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998;114:912-22. DOI:10.1016/S0016-5085(98)70310-5
- Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995;109:3-12. DOI:10.1016/0016-5085(95)90263-5
- Van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: From shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:987-94. DOI:10.1097/MIB.0000000000000032
- Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227-36. DOI:10.3748/wjg.v11.i46.7227
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:307-27. DOI:10.1016/S0889-8553(01)00019-x
- Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:344-50. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x
- Хатков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания в практике терапевта и хирурга. М., 2017; с. 70–2 [Khatkov IE, Parfenov AI, Kniyazev OV, et al. Inflammatory diseases in the practice of a therapist and surgeon. Moscow, 2017; p. 70–2 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Случай длительного этапного лечения пациента, страдающего пептической язвой гастродуоденальной зоны. Клиническое наблюдение

Д.Ю. Семенов¹, Е.С. Дид-Зурабова², З.Х. Османов², П.А. Панкова², Д.В. Куликов², Е.В. Полевая^{✉2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В настоящее время разработан единый подход к лечению язвенной болезни верхних отделов желудочно-кишечного тракта, основанный на знаниях патогенеза заболевания. Однако у ряда пациентов стандартные методы консервативного и оперативного лечения не приносят положительных результатов. Причиной может служить невозможность установления истинного этиологического фактора данной патологии. Необходимо помнить, что пациенты с рефрактерным язвенным поражением гастродуоденальной зоны не являются однородной группой и требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению. В статье описывается клинический случай успешного этапного лечения осложненного язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, резистентного к разным методам консервативного и хирургического лечения.

Ключевые слова: гастродуоденальная зона, пептическая язва, резистентное течение, гастрин, этапное лечение, хирургическое лечение

Для цитирования: Семенов Д.Ю., Дид-Зурабова Е.С., Османов З.Х., Панкова П.А., Куликов Д.В., Полевая Е.В. Случай длительного этапного лечения пациента, страдающего пептической язвой гастродуоденальной зоны. Клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 444–447. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200871

CASE REPORT

A case of long-term staged treatment of a patient suffering from a peptic ulcer of the gastroduodenal zone. Case report

Dmitry Yu. Semenov¹, Elena S. Did-Zurabova², Zeynur Kh. Osmanov², Polina A. Pankova², Dmitry V. Kulikov², Elizaveta V. Polevaya^{✉2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Currently, a unified approach to the treatment of peptic ulcer of the upper gastrointestinal tract has been developed, based on knowledge of the pathogenesis of the disease. However, standard methods of conservative and surgical treatment do not bring positive results to a number of patients. The reason may lie in the impossibility of establishing the true etiological factor of this pathology. It must be remembered that patients with of the gastroduodenal zone are not a homogeneous group and require a differentiated approach to diagnosis and treatment. The article describes a clinical case of successful of complicated ulcerative lesions of the gastric and duodenal mucosa, resistant to various methods of conservative and surgical treatment.

Keywords: gastroduodenal zone, peptic ulcer, resistant course, gastrin, staged treatment, surgical treatment

For citation: Semenov DYU, Did-Zurabova ES, Osmanov ZKh, Pankova PA, Kulikov DV, Polevaya EV. A case of long-term staged treatment of a patient suffering from a peptic ulcer of the gastroduodenal zone. Case report. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 444–447. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200871

Введение

В настоящее время проблема лечения язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в значительной мере решена. Разработан строгий и еди-

ный подход к лечению, основанный на знаниях патогенеза заболевания, который включает антисекреторную и эрадикационную терапию [1–4]. Это позволило значительно улучшить результаты лечения, полностью

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Полевая Елизавета Владимировна – врач-хирург, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: Polyovkiny@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6036-2244

Семенов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: semenov_du@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2207-3414; SPIN-код: 2839-7241; Author ID: 680822

Дид-Зурабова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: didelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0670-2682; SPIN-код: 4095-8759; Author ID: 311960

Османов Зейнур Худдусович – канд. мед. наук, доц. каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: zhosmanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9671-0394; SPIN-код: 3011-7808; Author ID: 401751

[✉]Elizaveta V. Polevaya – surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: Polyovkiny@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6036-2244

Dmitry Yu. Semenov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University. E-mail: semenov_du@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2207-3414; SPIN code: 2839-7241; Author ID: 680822

Elena S. Did-Zurabova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: didelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0670-2682; SPIN code: 4095-8759; Author ID: 311960

Zeynur Kh. Osmanov – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: zhosmanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9671-0394; SPIN code: 3011-7808; Author ID: 401751

снять вопрос об операциях при неосложненных формах заболевания. Все известные методики лечения язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как терапевтические, так и хирургические, которые несмотря ни на что остаются в арсенале врачей, основаны на знаниях патогенетических факторов [2–5]. В то же время признан факт громадного полиморфизма данной патологии, выделены группы заболеваний и синдромов, сопровождающихся развитием язвенных поражений гастродуоденальной зоны [6–8]. К ним относятся стрессорные, ишемические, медикаментозные, эндокринные язвы [4, 5, 9–11]. Не всегда удается с полной уверенностью установить истинный этиологический фактор язвообразования. Это явилось причиной того, что в настоящее время все реже трактуют ситуацию как «язвенную болезнь», а чаще говорят о язвенных поражениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. По-видимому, именно эта полиэтиологичность является основной причиной неудачных результатов консервативного и оперативного лечения ряда пациентов [1, 4, 9].

Мы хотим поделиться опытом длительного и сложного лечения пациента, имеющего осложненное язвенное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и в течение длительного времени подвергшегося разным методам лечения заболевания.

Клинический случай

С 2005 г. в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России наблюдается пациент К. Из анамнеза известно, что с возраста 19–20 лет мужчина отмечал достаточно частые боли в эпигастриальной области, возникающие преимущественно натощак. Несколько раз были эпизоды слабости, сопровождающиеся появлением черного стула. К врачам за помощью не обращался. Впервые язва ДПК обнаружена в 1997 г. (в возрасте 49 лет) на фоне кровотечения, которое остановлено консервативными мероприятиями. В дальнейшем постоянно получал адекватное лекарственное лечение, характер которого зависел от времени и этапов развития представлений о патогенезе заболевания, а также уровня развития фармакологии.

В 2003 г., когда пациенту было 55 лет, произошла перфорация язвы. Произведено ушивание язвы, назначена противоязвенная терапия. Однако, несмотря на получаемую терапию, в 2005 г. пациент вновь госпитализирован в городской стационар с повторной перфорацией язвы пилородуоденальной зоны. При интраоперационной ревизии выявлено, что перфорация произошла на фоне стеноза ДПК, что сделало невозможным безопасное ушивание язвы. Выполнена резекция желудка по Гофмейстеру–Финстереру. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 2–3 мес после операции вновь возникли «голодные» боли в эпигастриальной области, а потом и кровотечения. После одного из очередных кровотечений из язвы гастроэнтероанастомоза, остановленного консервативными мероприятиями, классифицируемого эндоскопически как Forrest 2, пациент переведен в клинику общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

В стационаре при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выявлено, что культи желудка стандартных размеров, со-

Рис. 1. Очаговое тканевое образование головки ПЖ.



ответствует резекции 2/3 тела, в области гастроэнтероанастомоза визуализирована язва диаметром около 1,5 см, под фибрином, анастомоз проходим, выраженного рефлюкса содержимого из приводящей петли нет. Хелпил-тест положительный. При рентгенологическом исследовании – культи обычных размеров, эвакуация контрастного вещества из культи желудка своевременная. Признаков демпинг-синдрома, синдрома приводящей петли нет. Язвенная ниша отчетливо не определяется. К моменту поступления в клинику больной уже получал противоязвенную терапию в полном объеме, включающую антисекреторные препараты и эрадикацию хеликобактерной инфекции. Лечение было продолжено. При исследовании желудочной секреции выявлена сохраненная кислотопродукция – на фоне приема блокаторов протонной помпы pH в культе желудка 1,2, что в резецированном желудке трактуется как гиперацидное состояние. Уровень паратгормона в пределах референсных значений. Данных в пользу стеноза чревного ствола нет. Гастрин плазмы крови 99 пг/мл (норма 13–115 пг/мл). Следует отметить, что формально такой уровень гастрина крови укладывается в нормальные значения. Однако после резекции 2/3 желудка, что подразумевает удаление гастринпродуцирующей зоны, уровень гастрина должен стремиться к нулю. Таким образом, можно было говорить о как минимум сохраненной секреции гастрина. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости в головке поджелудочной железы (ПЖ) определяется очаговое тканевое образование диаметром 1,0 см (рис. 1). Произведена чрескожная тонкоигольная биопсия образования под УЗИ-контролем. По результату цитологического исследования – картина соответствует нейроэндокринной опухоли. Таким образом, пациент был полностью обследован в рамках имеющихся на тот момент технических возможностей.

Клиническая картина, очаговое образование головки ПЖ, цитологическая картина нейроэндокринной опухоли, сохраненный уровень гастрина плазмы крови, несмотря на резекцию 2/3 желудка в анамнезе, позволили предположить наличие гастриномы головки ПЖ и предложить пациенту оперативное лечение.

Панкова Полина Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: polpankova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6909-1858; SPIN-код: 7742-6501; Author ID: 680791

Куликов Дмитрий Викторович – врач-хирург отделения хирургии №3 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: fomka123.91@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4126-2886; SPIN-код: 5887-3250; Author ID: 1009763

Polina A. Pankova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: polpankova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6909-1858; SPIN code: 7742-6501; Author ID: 680791

Dmitry V. Kulikov – surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: fomka123.91@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4126-2886; SPIN code: 5887-3250; Author ID: 1009763

Операция проходила со значительными техническими трудностями, связанными с выраженным рубцово-спаечным процессом, возникшим после многократных операций в данной зоне. При мануальном исследовании образование в головке ПЖ отчетливо определить не удалось. Выполнено интраоперационное УЗИ, при котором подтвержден дооперационный диагноз. Однако локализация образования по задней поверхности железы в непосредственном контакте с верхней брыжеечной веной не позволила его изолированно вылущить из ткани железы. В зоне задней стенки гастроэнтероанастомоза отмечался выраженный рубцовый процесс (именно в этом месте при дальнейшей ревизии удаленного препарата выявлена глубокая язва диаметром около 1 см). Принято решение о выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции. При этом уровень резекции желудка расширен до субтотальной. При макроскопической послеоперационной ревизии препарата, выполненной хирургами, в удаленной головке ПЖ имеется участок около 1,5 см неоднородной более плотной ткани без четких границ, не отличающийся по цвету от окружающей ткани. Однако, к нашему большому разочарованию, патологоанатомы при микроскопическом исследовании очаговых патологических образований не выявили.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 20-е сутки после операции. ФГДС-контроль не проводился. Никаких жалоб на момент выписки больной не предъявлял. Учитывая отсутствие опухоли в удаленном препарате, продолжена антисекреторная терапия. Однако через 3 мес после операции на фоне хорошего самочувствия при плановой контрольной ФГДС выявлена язва гастроэнтероанастомоза. В дальнейшем пациент постоянно наблюдался в клинике, получал антисекреторную терапию. На этом фоне продолжались боли в эпигастриальной области, изжога. Эрадикационную терапию получал несколько раз при выявлении положительного хеликпил-теста. Санация достигалась всегда. Эндоскопические исследования, проводимые каждые 3 мес вне зависимости от самочувствия, всегда обнаруживали язву гастроэнтероанастомоза. Кровотечений больше не было. Исследования желудочной секреции, проводимые при гастроскопии, фиксировали сохраненную желудочную секрецию (рН 1,1–1,5). При повторных УЗИ и компьютерной томографии (КТ) брюшной полости очаговых изменений не выявлено.

В 2010 г. пациент стал отмечать периодически возникающее чувство распирания в эпигастриальной области, отрыжку, тошноту. При эндоскопии помимо всегда присутствующей язвы зафиксировано формирование рубцового стеноза гастроэнтероанастомоза. При рентгенологическом исследовании подтверждено наличие субкомпенсированного стеноза анастомоза.

Возникновение стеноза, выраженность жалоб у больного, полная неэффективность современной консервативной терапии продиктовали необходимость постановки показаний к очередной операции. Пациент с тактикой согласился. Осталось выбрать метод оперативного лечения. Учитывая сохраненную желудочную кислотопroduкцию, достаточный уровень гастрин плазмы крови, нельзя исключить наличие эктопированных очагов гастринпродуцирующих клеток, которые могут располагаться в желудке, ДПК, жировой клетчатке, брюшной полости, ПЖ. Однако обнаружить их при КТ, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии не удалось. В связи с прогнозируемыми во время операции значительными техническими сложностями была рассмотрена возможность наддиафрагмальной ваготомии. Тест медикаментозной ваготомии оказался отрицательным (после введения атропина интрагастральная рН не изменилась). Учитывая результаты теста, формирование стеноза, а также уже имеющиеся многочисленные неудачные попытки излечения

пациента, было принято решение о выполнении экстирпации культи желудка. Во время операции встретились ожидаемые технические трудности, связанные с выраженным рубцово-спаечным процессом в брюшной полости. После экстирпации культи желудка наложен эзофагоэнтероанастомоз. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 15-е сутки после операции. Все последующее время больной наблюдается в клинике, регулярно выполняются эндоскопические исследования. Никаких жалоб пациент не предъявляет, лекарственных препаратов не принимает, язвенные дефекты не обнаружены ни разу. Следует отметить, что за все время своего лечения пациент похудел всего на 1 кг.

Обсуждение

Данный клинический случай описан как пример резистентного к разным видам терапевтического и хирургического лечения язвенного поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Современный подход к лечению язвенной болезни желудочно-кишечного тракта за последние полвека претерпевал постоянные изменения. На настоящем этапе развития представлений об этиологии и патогенезе данной патологии сформированы лечебные алгоритмы, которые оправдывают себя в лечении пациентов с типичным течением. Высокая эффективность современной консервативной терапии диктует взвешенное отношение хирургической агрессии, которое показано только пациентам с упорным течением язвенного поражения желудка и ДПК. Пациенты с низким ответом на антисекреторную и эрадикационную терапию не являются однородной группой, требуют глубокого обследования, уточняющего этиологию и патогенез язвообразования. План хирургического лечения должен быть выстроен, исходя из указанных факторов.

Заключение

Пациенты с рефрактерным язвенным поражением желудка и ДПК не являются однородной группой и требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению.

Планирование хирургического лечения должно исходить из глубокого понимания этиологии и патогенеза язвенного поражения в каждом конкретном случае.

Причина неэффективных попыток оперативного лечения у пациентов с рефрактерным язвенным поражением желудка и ДПК обусловлена невозможностью достоверного установления этиологии язвообразования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

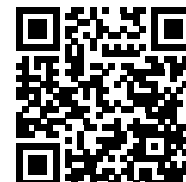
Литература/References

1. Соколов Р., Столярчук Е., Антонов О. Хирургическое лечение стенозирующих язв выходного отдела желудка. *Врач.* 2020;1:20-7 [Sokolov R, Stolyarchuk E, Antonov O. Surgical treatment for pyloric stenotic ulcers. *Vrach.* 2020;1:20-7 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2020-01-04
2. Стяжкина С.Н., Андреева А.С., Воложанина М.А., Раимова С.Р. Диагностика, лечение, профилактика язвенной болезни. *Modern Science.* 2020;10(2):305-8 [Styazhkina SN, Andreyeva AS, Volozhanina MA, Raimova SR. Diagnostika, lecheniye, profilaktika yazvennoy bolezni. *Modern Science.* 2020;10(2):305-8 (in Russian)].
3. Стяжкина С.Н., Андреева А.С., Воложанина М.А., Раимова С.Р. Язвенная болезнь: этиология, патогенез, клиника. *Modern Science.* 2020;10(2):310-3 [Styazhkina SN, Andreyeva AS, Volozhanina MA, Raimova SR. Yazvennaya bolezni': etologiya, patogenez, klinika. *Modern Science.* 2020;10(2):310-3 (in Russian)].
4. Мухаммедова Х.Х., Умурова Н.М. Выбор схемы противоязвенной терапии. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.* 2017;2(2):69-71 [Mukhammedova KhKh, Umurova NM. Vybory skhemy protivoyazvennoy terapii. *Aktual'nyye problemy gumanitarnykh i yestestvennykh nauk.* 2017;2(2):69-71 (in Russian)].
5. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(3). DOI:10.1186/s13017-019-0283-93

6. Spindelböck W, Kump PK, Püspök A, et al. Neuroendocrine tumors in daily gastroenterology and endoscopy – a practice manual. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2019;57(12):1493-513. DOI:10.1055/a-1013-4279
7. Терещенко И.В. К вопросу о диагностике гастрином. *Поволжский онкологический вестник*. 2019;10(3):56-60 [Tereshchenko IV. To the question about diagnostics gastrinoma. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2019;10(3):56-60 (in Russian)].
8. Моргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям. *Педиатр*. 2018;9(1):90-9 [Morgoshiia TSh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: from theory to practical recommendations. *Pediatrician*. 2018;9(1):90-9 (in Russian)]. DOI:10.17816/PED9190-99
9. Беседина Н.К., Главнов П.В., Молостова А.С., и др. Проблема желудочно-кишечного кровотечения (Обзор литературы). *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2020;15(2):738-754.4 [Besedina NK, Glavnov PV, Molostova AS, et al. Problem of gastrointestinal bleeding (literature review). *Zdorov'ye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2020;15(2):738-754.4 (in Russian)].
10. Потахин С.Н., Шапкин Ю.Г. Сравнительный анализ методов прогнозирования рецидива язвенных гастродуоденальных кровотечений. *Новости хирургии*. 2020;28(2):141-9 [Potakhin SN, Shapkin YuG. Comparative analysis of methods for predicting of peptic ulcers rebleeding. *Surgery news*. 2020;28(2):141-9 (in Russian)]. DOI:10.18484/2305-0047.2020.2.141
11. Липницкий Е.М., Алекберзаде А.В., Гасанов М.Р. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;3:4-10 [Lipnitsky EM, Alekberzade AV, Gasanov MR. The causes of recurrent ulcerative gastroduodenal bleeding. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;3:4-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia201734-10

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эндоскопическое стентирование при рефрактерных доброкачественных стриктурах пищевода (обзор)

А.И. Иванов¹⁻³, В.А. Попов^{✉4}, М.В. Бурмистров²⁻⁴, А.Н. Чугунов³, М.А. Назмеев⁴, И.Т. Гатин⁴, В.Б. Рахматуллин⁴

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Аннотация

Несмотря на то, что подавляющее большинство доброкачественных стриктур пищевода хоть и длительно, но эффективно купируется с помощью эндоскопических реканализаций, 10% из них рецидивирует. Такие стриктуры являются серьезной проблемой торакальной хирургии. Инвалидизирующие хирургические методы лечения сопряжены с достаточно высокой частотой летальности и не гарантируют образования новых анастомотических стриктур. На фоне ограниченного эндоскопического арсенала методов реканализаций доброкачественных стриктур стентирование пищевода является последним вариантом. С момента внедрения первых стентов в клинической практике появилась масса различных моделей пищеводных стентов со своими индивидуальными характеристиками и особенностями. Все они исследованы в попытке выявить оптимальный тип и конструкцию стента в лечении рефрактерных доброкачественных стриктур. Обзор посвящен современному состоянию стентирования при рецидивирующих доброкачественных стенозах пищевода. В обзоре отражены эффективность и недостатки различных видов стентов, а также их сравнение с акцентом на новые биodeградебельные стенты, используемые при лечении доброкачественных стриктур пищевода.

Ключевые слова: рефрактерная доброкачественная стриктура пищевода, доброкачественный стеноз пищевода, биodeградебельный стент, саморасправляющийся стент, стентирование пищевода

Для цитирования: Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В., Чугунов А.Н., Назмеев М.А., Гатин И.Т., Рахматуллин В.Б. Эндоскопическое стентирование при рефрактерных доброкачественных стриктурах пищевода (обзор). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 448–452. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200873

REVIEW

Endoscopic stenting of refractory benign esophageal strictures (review)

Aleksey I. Ivanov¹⁻³, Vladimir A. Popov^{✉4}, Mihail V. Burmistrov²⁻⁴, Alexandr N. Chugunov³, Marat A. Nazmeev⁴, Il'nar T. Gatin⁴, Vadim B. Rahmatullin⁴

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Abstract

Despite the fact that the overwhelming majority of benign esophageal strictures, although long-term, but effectively stop with the help of endoscopic recanalization, 10% of them recur. Such strictures are a major problem in thoracic surgery. Disabled surgical methods of treatment are associated with a sufficiently high mortality rate and do not guarantee the formation of new anastomotic strictures. Esophageal stenting against the background of a limited endoscopic arsenal of methods for recanalization of benign strictures is the last option. A lot of different models of esophageal stents with their own individual characteristics and features have appeared since the introduction of the first stents in clinical practice. All were investigated in an attempt to identify the optimal stent type and design for the treatment of refractory benign strictures. The review is devoted to the current state of stenting in recurrent benign esophageal stenosis. The review reflects the efficacy and disadvantages of various types of stents and their comparison with a focus on new biodegradable stents used in the treatment of benign esophageal strictures.

Keywords: refractory benign esophageal stricture, benign esophageal stenosis, biodegradable stent, self-expandable stents, esophageal stenting

For citation: Ivanov AI, Popov VA, Burmistrov MV, Chugunov AN, Nazmeev MA, Gatin IT, Rahmatullin VB. Endoscopic stenting of refractory benign esophageal strictures (review). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 448–452. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200873

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Попов Владимир Альбертович** – врач-эндоскопист отделения эндоскопии, науч. сотр. научно-исследовательского отд. ГАУЗ РКБ. E-mail: lyapac@mail.ru

✉ **Vladimir A. Popov** – endoscopist, Republican Clinical Hospital. E-mail: lyapac@mail.ru

Иванов Алексей Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, зав. отд-нием эндоскопии ГАУЗ РКБ, гл. внештатный эндоскопист Республики Татарстан. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

Aleksey I. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan (Volga Region) Federal University, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

Бурмистров Михаил Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. хирургических болезней последипломного образования Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, зам. глав. врача по мед. работе ГАУЗ РКБ. E-mail: burma71@mail.ru

Mihail V. Burmistrov – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan (Volga Region) Federal University, Republican Clinical Hospital. E-mail: burma71@mail.ru

Доброкачественные стриктуры пищевода являются следствием глубокого повреждения стенки пищевода [1]. По этиологическому характеру различают: пептические стриктуры пищевода, вызванные длительным гастроэзофагеальным рефлюксом; стриктуры на фоне химических ожогов; послеоперационные стриктуры анастомозов; стриктуры, возникшие в результате эндоскопических манипуляций; стриктуры, вызванные местной лучевой терапией или туберкулезом [2]. Доброкачественные стриктуры пищевода классифицируются на простые, которые характеризуются протяженностью менее 2 см и, как правило, с прямым и незначительным сужением (более 1 см), и на сложные, характеризующиеся извитым и выраженным стенозом просвета пищевода (менее 1 см) и протяженностью более 2 см. Простые стриктуры возникают на фоне длительного пептического рефлюкса, в то время как сложные стриктуры могут развиваться после химических повреждений, лучевой терапии, хирургических операций и эндоскопических интервенций, таких как фотодинамическая терапия или диссекция в подслизистом слое [3]. Простые стриктуры, как правило, разрешаются путем эндоскопических дилатаций с постепенным удлинением временного интервала между эндоскопическими сеансами реканализаций. Сложные стриктуры, напротив, трудно поддаются лечению, имеют более высокую частоту осложнений и, как правило, требуют частых и длительных или постоянных поддерживающих эндоскопических дилатаций [4, 5].

Многие авторы довольно произвольно трактуют определение резистентной доброкачественной стриктуры, поэтому в литературе описываются очень варибельные результаты эндоскопических методов реканализаций. Для конкретизации общей характеристики рефрактерной доброкачественной стриктуры (РДС) М. Kochman и соавт. предложено следующее стандартизированное определение: РДС – анатомическое фиброзное сужение пищевода с отсутствием воспалительных изменений, нарушением моторики и невозможностью поддерживать диаметр просвета пищевода более или равным 14 мм в течение 2–4 нед без повторной дилатации или невозможностью достичь просвета диаметром 14 мм за 3 сеанса дилатации [6].

Прогноз лечения рефрактерных стриктур не зависит от способа эндоскопической реканализации, а напрямую коррелирует с этиологией возникновения стриктуры [7]. Таким образом, показатели эффективности проводимого лечения варьируют в зависимости от причины формирования стриктуры и составляют 92% при послеоперационных стриктурах анастомозов; 84% – при стриктурах после химических ожогов; 81% – при пептических стриктурах и 58% – при стриктурах, возникших на фоне лучевой терапии [8].

Ведение пациентов с доброкачественными стриктурами пищевода является трудоемким и сложным. Баллонная дилатация и бужирование традиционно считаются методами первоначального выбора эндоскопического лечения доброкачественных стриктур с показателями эффективности 80–90%. Однако для достижения устойчивого клинического эффекта более 30% пациентов нуждаются в продолжении эндоскопических дилатаций более чем на 2 сеанса в течение длительного периода времени [9], и несмотря на проводимое лечение 10% стриктур рецидивирует, увеличивая риски возникновения осложнений [10]. Перфорация среди них является наиболее

серьезным осложнением и несет за собой высокий уровень смертности (20%) [11, 12]. Следует отметить, что в настоящее время кроме баллонной дилатации и бужирования доступен ряд других эндоскопических методов лечения или их сочетания. Среди них – 4-квadrантные инъекции кортикостероидов в область сужения пищевода [13] и эндоскопические разрезы стриктур с помощью специальных игольчатых ножей [14].

Хирургическая операция может обеспечить хорошие результаты в лечении больных с РДС, но сопряжена с высокой частотой летальности, инвалидизацией больного и также не исключает формирование новых стриктур анастомозов [15, 16]. Таким образом, ведение больных с РДС пищевода после безуспешного лечения путем последовательных эндоскопических дилатаций или хирургических вмешательств является крайне сложной клинической задачей [5, 9, 17].

За последнее десятилетие границы применения стентирования для лечения доброкачественных заболеваний пищевода значительно расширились, и РДС не стали исключением [18]. Имплантация пищевода стента в алгоритме лечения РДС занимает последний эндоскопический вариант дилатации после того, как другие эндоскопические методы выбора оказались неэффективны [19]. В отличие от баллонной дилатации или бужирования временный стент действует как расширитель, находясь в просвете пищевода в течение длительного периода времени. В настоящее время исследования подтверждают, что стенты при РДС достаточно эффективны, но в литературе очень мало отведено внимания исследованиям, посвященным клинической эффективности баллонной дилатации или бужирования в сравнении со стентированием. Кроме того, отдаленные результаты имплантации пищеводных стентов при РДС остаются не до конца изученными [1]. За последнее десятилетие клинический успех временной имплантации стентов при РДС исследован в основном в неконтролируемых когортных исследованиях [20].

Тем не менее, по данным литературы, стентирование все же имеет большую частоту осложнений, чем баллонная дилатация. В метаанализе 18 исследований (444 пациента с РДС), проведенном L. Fuccio и соавт., частота осложнений составила 28,6 и 20,6% соответственно [21, 22]. В результатах нескольких ретроспективных исследований [10, 23–26] также отражено, что осложнения достаточно часто возникают после имплантации стента. В случае несвоевременного удаления стента может возникнуть ряд достаточно серьезных осложнений, включая изъязвления, кровотечения, рецидивирующую дисфагию в результате миграции стента, обрастание стента грануляционными тканями, которое приводит к образованию новых стриктур [3]. Грозным осложнением, связанным с имплантацией стента, является формирование пищеводных свищей [27].

В клинической практике лечения РДС используют три типа стентов: пластиковые стенты, биоразлагаемые стенты (BD – Biodegradable) и саморасправляющиеся металлические стенты (SEMS – Self-Expandable Metallic Stent) [23, 28–31].

Саморасправляющиеся металлические пищеводные стенты

В настоящее время на рынке медицинских изделий существует масса металлических саморасправляющихся стентов с различной конструкцией и свойствами.

Чугунов Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: chugunov-an@mail.ru

Назмеев Марат Альбертович – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии ГАУЗ РКБ. E-mail: 77nma@mail.ru

Гатин Ильнар Талгатович – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии ГАУЗ РКБ. E-mail: ilnar-1@mail.ru

Рахматуллин Вадим Булатович – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии ГАУЗ РКБ. E-mail: endo-xupypr@yandex.ru

Alexandr N. Chugunov – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: chugunov-an@mail.ru

Marat A. Nazmeev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Hospital. E-mail: 77nma@mail.ru

Il'nar T. Gatin – endoscopist, Republican Clinical Hospital. E-mail: ilnar-1@mail.ru

Vadim B. Rahmatullin – endoscopist, Republican Clinical Hospital. E-mail: endo-xupypr@yandex.ru

В целом их можно разделить по следующим основным параметрам:

1. Покрытие стента:
 - 1) частично покрытые саморасширяющиеся стенты;
 - 2) полностью покрытые саморасширяющиеся стенты.
2. Материал стента:
 - 1) нитинол;
 - 2) сталь.
3. Вспомогательные механизмы стента:
 - 1) антирефлюксные клапаны;
 - 2) антимиграционные механизмы.
4. Раскрытие стента:
 - 1) дистальное;
 - 2) проксимальное.

Как европейские, так и британские клинические рекомендации предлагают использовать полностью покрытые металлические стенты при РДС после того, как другие эндоскопические меры оказались неэффективными [30, 32]. Нахождение стента в просвете пищевода, как описывалось ранее, должно быть временным, чтобы избежать избыточной гиперплазии тканей на концах стента, что может усугубить дисфагию и вызвать значительные трудности при удалении. Тем не менее оптимальные сроки экстракции стентов достоверно не определены. Британские клинические рекомендации предлагают удалять полностью покрытые SEMS через 4–8 нед, в то время как европейские рекомендации сообщают, что стент должен находиться в просвете пищевода не менее 6–8 нед и не более 3 мес, чтобы достичь адекватной дилатации стриктуры и снизить риск интеграции стента в стенку пищевода [27, 33]. Временная имплантация частично покрытых SEMS не рекомендуется из-за обрастания непокрытых концов стента грануляционными тканями, что существенно осложняет его удаление [31, 34, 35]. При инвазии стента в стенку пищевода за счет роста грануляционных тканей в литературе описывают установку второго стента по так называемой методике «стент в стент». В данном случае давление, оказываемое на грануляционные ткани в краях ранее установленного стента, вызывает их последующую ишемию и некроз, что облегчает дальнейшую экстракцию стента. Подобный способ подразумевает удаление обоих стентов через 2 нед [33]. Успех данной методики представлен в исследовании J. Swinnen и соавт. [36], в котором удаление не только полностью покрытых SEMS, но и пластиковых стентов являлось безопасным с показателями частоты успеха 96,6–98,4%. Еще одним осложнением имплантации SEMS при доброкачественных стриктурах является высокая частота миграций. По результатам крупного систематизированного метаанализа миграция стента произошла у 29% пациентов с доброкачественными стриктурами [21]. Таким образом, на данный момент, несмотря на постоянное улучшение конструкций SEMS, результаты имплантаций при РДС пищевода все еще остаются неудовлетворительными с клиническим успехом 24,4% и частотой серьезных осложнений 17,7% [36].

Пластиковые пищеводные стенты

Polyflex SEPS (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) – единственный одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США пластиковый пищеводный стент для лечения РДС. Стент выполнен из полиэфирной сетки с внутренним покрытием из гладкой силиконовой мембраны по всей длине стента. Благодаря своим свойствам стент индуцирует минимальное образование ответной грануляционной воспалительной реакции в тканях пищевода, тем самым облегчая его последующее удаление. Так же, как и в SEMS, в конструкции стента имеются рентгеноконтрастные маркеры, расположенные на верхнем и нижнем концах, и дополнительный маркер в середине стента. Как и SEMS, пластиковые стенты доступны в различных диаметрах и длинах. Стент имеет преимущество перезагрузки в доставочное устройство и в повторном использовании

в случае неправильной фиксации в просвете пищевода. Недостатком устройства является система доставки стента, которая имеет широкий диаметр – 12–14 мм, следовательно, предварительная дилатация перед имплантацией требуется практически каждому больному с РДС [3].

В сравнении с SEMS эффективность разрешения дисфагии пластиковыми стентами не выявила существенных различий, однако частота миграций у пластиковых стентов оказалась выше. В самом крупном проспективном исследовании миграция пластиковых стентов наблюдалась у 22% больных. Кроме того, имплантация пластиковых стентов сопряжена с высокой частотой других осложнений, включая выраженный ретроостеральный болевой синдром, перфорацию, формирование свищей и кровотечение [25, 37]. В ряде исследований все же доказано, что пластиковые стенты Polyflex весьма эффективны при лечении РДС [32, 38, 39], но из-за высокого риска миграции стента [22] и других осложнений [17] выпуск продукции Polyflex прекращен.

Биоразлагаемые пищеводные стенты

Для того чтобы уменьшить частоту осложнений после имплантации стентов, а также избежать необходимости удаления стента, разработаны биодеградируемые стенты (BD-стент). С момента проведения первых клинических исследований в 2010 г. с использованием подобных стентов [40] представлен ряд исследований по оценке их безопасности и эффективности [21, 41] с положительным результатом для внедрения в клиническую практику. В настоящее время доступны два типа биоразлагаемых полимерных стентов. Одним из них является стент ELLA-BD (ELLA-CS, Градец-Кралове, Чешская Республика), состоящий из полидиоксанаона – хирургического шовного материала [42]. Другой BD-стент PLLA (Marui Textile Machinery, Осака, Япония) состоит из трикотажных специальных мононитей поли-L-молочной кислоты [43]. Ключевое преимущество биоразлагаемого стента заключается в том, что после его имплантации нет необходимости в последующем удалении [44].

Y. Saito и соавт., разработавшие стенты PLLA, представили результаты их имплантации 13 больным с различными заболеваниями пищевода, включая стенозирующий рак пищевода. Авторы отметили отсутствие симптомов рестеноза у больных в течение периода наблюдения от 7 мес до 2 лет. Дальнейшее лечение с помощью баллонной дилатации или замены биоразлагаемого стента не потребовалось [38]. Однако самопроизвольная миграция стентов произошла с 10-го на 21-й день с момента имплантации в 10 случаях. Эта же исследовательская группа применила разработанные BD-стенты PLLA при доброкачественных стриктурах (2 случая). Результаты показали длительный безрецидивный период у пациентов в течение 6 мес. Таким образом, пищеводный BD-стент PLLA предоставил новую возможность в лечении доброкачественных стриктур пищевода [39].

Тем не менее биодеградация после имплантации может привести к преждевременному разрушению конструкции из-за нарушения деградационных свойств стента, быстро теряющих свою механическую прочность. O. Rincon и соавт. установили BD-стент SX-ELLA у больного со стриктурой анастомоза, в процессе наблюдения стент деградировал и разрушился через 9 нед. Кроме того, свернутая поперек сетка стента вызвала механическую дисфагию [45]. Таким образом, эти исследования демонстрируют, что деградационные свойства BD-стентов определяют его механическую целостность. Как стенты ELLA-BD, так и стенты PLLA-BD, два доступных в настоящее время биоразлагаемых стента, могут расщепляться в результате гидролиза желудочной кислотой. Деградация стентов ускоряется при более низком pH. Стенты деградировали в среднем через 4–5 нед и полностью растворились в течение 2–3 мес [42, 43]. Скорость деградации стента BD зависит не только от свойств полимера и окружающей сре-

ды (температура, pH и действие ферментов), но и от размера и структуры стента. Со временем эти факторы постепенно влияют на механическую целостность стента. Радиальная сила раскрытия стента также играет важную роль. Начальное значение радиальной силы BD-стента может поддерживаться в физиологическом солевом растворе (pH 7, 37°C) в течение 6–8 нед. Через 7 нед радиальная сила существенно снижается, и через 2–4 мес стент полностью деградирует [46].

В клинических исследованиях применения BD-стентов у больных с РДС недавнее рандомизированное исследование, проведенное D. Walter и соавт., выявило, что имплантация BD-стентов связана с более продолжительным периодом безрецидивной дисфагии по сравнению с дилатацией [47]. В целом период без симптомов дисфагии увеличился на 12 дней. Обратные результаты по прошествии 6 мес выявлены в другом исследовании с выборкой в 17 пациентов с РДС пищевода [48]. Ряд авторов отметили, что однократная установка BD-стентов эффективна лишь у некоторых пациентов, с безрецидивной дисфагией в 20% при 6-месячном наблюдении [49]. В дальнейшем предприняты попытки имплантации BD-стентов последовательно. В самом крупном исследовании на сегодняшний день (59 стентов, 28 пациентов) последовательная установка 1, 2-го и затем 3-го BD-стентов приводила к медиане свободного от дисфагии периода в 90, 55 и 106 дней соответственно. Тем не менее лишь немногие пациенты полностью избавляются от рецидива дисфагии после последовательной имплантации стентов. Это позволяет предположить, что данный алгоритм является неэффективным, но может быть пригоден для отдельных групп больных, у которых не существует альтернативных вариантов [27].

Из осложнений, вызванных BD-стентами, наиболее грозным является перфорация пищевода. Общий уровень перфораций при стентировании пищевода составляет от 0,1 до 0,4%, тогда как при имплантации BD-стентов сообщается о более высоких показателях – 1,9% [50]. Частота возникновения значимых кровотечений встречается в 0,4% [32]. Следует отметить, что имплантация BD-стентов сопряжена с высокой частотой возникновения болевого синдрома и рвоты с сообщаемой частотой в 20–50% и может сохраняться до тех пор, пока стент не деградирует [49, 51]. Выраженный болевой синдром возникает у 13,0% больных после имплантации BD-стентов. По данным многочисленных исследований, болевой синдром сохраняется в основном в течение 1-й недели после имплантации [10, 25, 40, 51, 52]. Как сообщалось ранее, модели стентов, не имеющие возможности деградации, требуют экстракции через 2–3 мес, но они имеют преимущество в том, что могут быть эндоскопически удалены при необходимости, в то время как эндоскопическая экстракция BD-стентов зачастую невыполнима, даже если болевой синдром и рвотные позывы для больного невыносимы [27]. Ранее предполагалось, что ретростеральная боль после установки стента обусловлена радиальной силой раскрытия стента и его давлением на стриктуру [10, 25, 40, 51, 52]. Однако анализ радиальных и осевых сил 23 моделей пищеводных стентов показал, что BD-стенты имеют относительно низкую радиальную силу и высокую осевую силу раскрытия [53]. Поэтому более вероятно, что жесткая конструкция стента на фоне активной перистальтики пищевода вызывает спастические боли. В исследовании M. Hirdes и соавт. клинически значимый рост гиперпластической ткани встречался в 7,8%. Другие авторы также отметили, что ответное воспалительное образование грануляционной ткани является частым осложнением после имплантации BD-стентов [54, 55]. Возникновение роста грануляционных тканей можно объяснить реакцией на химические процессы деградации, которые также могут спровоцировать кровотечения из пораженной слизистой оболочки пищевода. Следовательно, исходя из некоторых упомянутых исследований, становится очевидным, что высокая эффективность размещения BD-стентов сопровождается повышенным риском развития осложнений [56].

Таким образом, основываясь на результатах представленных работ, необходимы более длительные исследования, чтобы выявить взаимосвязь между ожидаемой деградацией стента и эффективностью проводимой терапии РДС пищевода. При разработке новых биоразлагаемых стентов и их внедрении в клиническую практику для лечения доброкачественных стриктур пищевода свойства полимера должны быть учтены и оптимизированы для достижения длительной целостности стента и минимизации возможных осложнений [57].

Ультракороткие стенты

Имплантация новых ультракоротких (1–2 см) металлических стентов (LAMS), которые изначально разработаны и использовались для трансабдоминального дренирования кист поджелудочной железы с помощью эндоскопической ультразвуковой навигации, совсем недавно стала новым методом лечения доброкачественных стриктур. Они успешно применены у небольшого числа пациентов с короткими РДС. Преимущество этих стентов заключается в том, что они имеют короткое и широкие фланцы. Благодаря этим свойствам существует перспектива, что подобные стенты будут менее склонны к миграции и могут быть применены для стриктур шейного отдела пищевода. Тем не менее в настоящее время нет достаточного количества исследований, подтверждающих эффективность применения подобных стентов [58, 59].

Сравнение эффективности и безопасности различных типов стентов

Достаточно разнятся результаты исследований, сравнивающих эффективность различных типов стентов. В сравнительном анализе эффективности и безопасности биodeградируемых и пластиковых стентов при РДС исследовательская группа отметила, что в повторных реинтервенциях больные нуждались меньше при имплантации BD-стентов. При стентировании пластиковыми стентами 12 (67%) пациентов имели рецидивирующую дисфагию, что в 2 раза больше, чем при установке BD-стентов (33%) [17]. В другом проспективном исследовании сравнивалась эффективность BD-стентов и полностью покрытых SEMS [4]. В результатах проведенной работы длительное купирование симптомов дисфагии наблюдалось у 30 и 40% пациентов соответственно. Однако эти результаты не подтвердили два систематизированных обзора [21, 56] со сравнительными исследованиями эффективности разных моделей стентов при РДС пищевода. Три типа стентов, изученных в основном в ретроспективных исследованиях, включали пластиковые стенты, полностью покрытые SEMS и BD-стенты. С точки зрения клинического успеха, который основывался на разрешении дисфагии без необходимости какого-либо дальнейшего вмешательства в конце наблюдения, все типы стентов показали аналогичные результаты с показателями клинического успеха в 40%. В отношении частоты миграций и развития других осложнений между стентами не наблюдалось существенных различий. В целом частота миграций и других осложнений составила 29 и 21% соответственно для всех типов стентов [21]. Тем не менее в результатах ряда других исследований в сравнении частоты основных осложнений с другими моделями стентов у BD-стентов показатели в 2 раза выше (28,6%), чем у пластиковых стентов (14,3%) и полностью покрытых SEMS (10,6%), поскольку они связаны с более высокой частотой возникновения ретростеральных болей, гиперпластических стенозов и кровотечений [10, 25, 40, 51, 52].

Заключение

Таким образом, различные типы пищеводных стентов имеют свои преимущества и недостатки. Полностью покрытые SEMS в отличие от частично покрытых SEMS обусловлены более низкими показателями рецидива дисфагии в результате активного роста грануляционной ткани, но имеют

более высокую частоту миграций. Пластиковые стенты имеют высокие показатели миграций, что привело к ограничению в применении. Биоразлагаемые стенты не требуют удаления стента по сравнению с SEMS и SEPS, но имеют более высокие показатели роста гиперпластической ткани и ретростеральных болей. Тем не менее имеющиеся в настоящее время исследования в отношении эффективности и безопасности использования биodeградебельных стентов демонстрируют не всегда однозначные результаты, поэтому необходимо дальнейшее изучение биodeградебельных стентов в лечении рефрактерных стриктур пищевода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Lu Q, Yan H, Wang Y, et al. The role of endoscopic dilation and stents in refractory benign esophageal strictures: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterology*. 2019;19:95. DOI:10.1186/s12876-019-1006-0
- Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, et al. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15098-109. DOI:10.3748/wjg.v20.i41.15098
- Kulwinder S. Dua 1 expandable stents for benign esophageal disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011;21(3):359-76. DOI:10.1016/j.giec.2011.04.001
- Said A, Brust DJ, Gaumnitz EA, et al. Predictors of early recurrence of benign esophageal strictures. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1252-6
- Siersema PD, de Wijkerslooth LR. Dilation of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(5):1000-12. DOI:10.1016/j.gie.2009.07.004
- Kochman ML, McClave SA, Boyce HW. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(3):474-5.
- Repici A, Small AJ, Mendelson A, et al. Natural history and management of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(2):222-8. DOI:10.1016/j.gie.2016.01.053
- Raymond R, Pereira-Lima JC, Valves A, et al. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures without fluoroscopy: experience of 2750 procedures. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:1342-8.
- de Wijkerslooth LR, Vleggaar FP, Siersema PD. Endoscopic management of difficult or recurrent esophageal strictures. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2080-91. DOI:10.1038/ajg.2011.348
- Dan DT, Gannavarapu B, Lee JG, et al. Removable esophageal stents have poor efficacy for the treatment of refractory benign esophageal strictures (RBES). *Dis Esophagus*. 2014;27:511-51.
- Brinster CJ, Singhal S, Lee L, et al. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1475-83.
- Sigounas DE, Siddhi S, Plevris JN. Biodegradable esophageal stents in benign and malignant strictures – a single center experience. *Endosc Int Open*. 2016;4:E618-23.
- Ramage JJ, Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic teriodinjection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2419-25.
- Hordijk ML, van Hooft JE, Hansen BE, et al. A randomized comparison of electrocautery incision with Savarybougienage for relief of anastomotic gastroesophageal strictures. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(5):849-55.
- Dua KS, Vleggaar FP, Santharam R, et al. Removable self-expanding plastic esophageal stent as a continuous, non-permanent dilator in treating refractory benign esophageal strictures: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):2988-994. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02177.x
- Siersema PD. Stenting for benign esophageal strictures. *Endoscopy*. 2009;41(4):363-73. DOI:10.1055/s-0029-1214532
- van Boeckel PGA, Vleggaar FP, and Siersema PD. A comparison of temporary self-expanding plastic and biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):653-9.
- Rana F, Dhar A. Oesophageal stenting for benign and malignant strictures: a systematic approach. *Frontline Gastroenterol*. 2015;6(2):94-100. DOI:10.1136/flgastro-2015-100559
- van Boeckel PG, Siersema PD. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(1):47-58.
- Vermeulen BD, Siersema PD. Esophageal stenting in clinical practice: an overview. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(2):260-73. DOI:10.1007/s11938-018-0181-3
- Fuccio L, Hassan C, Frazzoni L, et al. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2016;48(2):141-8.
- Repici A, Hassan C, Sharma P, et al. Systematic review: the role of self-expanding plastic stents for benign esophageal strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(12):1268-75. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04301.x
- Bakken JC, Song WK, de Groen PC, et al. Use of a fully covered self-expanding metal stent for the treatment of benign esophageal diseases. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:712-20.
- Senousy BE, Gupta AR, Draganov PV, et al. Fully covered Alimaxx esophageal metal stents in the endoscopic treatment of benign esophageal diseases. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3399-403.
- Holm AN, de la Mora Levy JG, Gostout CJ, et al. Self-expanding plastic stents in treatment of benign esophageal conditions. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:20-5.
- Kim JH, Song HY, Choi EK, et al. Temporary metallic stent placement in the treatment of refractory benign esophageal strictures: results and factors associated with outcome in 55 patients. *Eur Radiol*. 2009;19:384-90.
- Everett SM. Endoscopic management of refractory benign esophageal strictures. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2019;12:2631774519862134. DOI:10.1177/2631774519862134
- Hirides MM, van Hooft JE, Wijdeman HK, et al. Combination of biodegradable stent placement and single-dose brachytherapy is associated with an unacceptably high complication rate in the treatment of dysphagia from esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:267-74.
- Sigounas DE, Siddhi S, Plevris JN. Biodegradable esophageal stents in benign and malignant strictures – a single center experience. *Endosc Int Open*. 2016;4:E618-23.
- Spaander M, Baron T, Siersema P, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-48.
- van Halsema EE, Song WKLM, Baron TH, et al. Safety of endoscopic removal of self-expandable stents after treatment of benign esophageal diseases. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:18-28.
- Sami SS, Haboubi HN, Ang Y, et al. UK guidelines on oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut*. 2018;67:1000-23.
- Biancari F, Saarnio J, Mennander A, et al. Outcome of patients with esophageal perforations: a multicenter study. *World J Surg*. 2014;38:902-9.
- Gangloff A, Leclerc S, di Fiore A, et al. Fully versus partially covered self-expandable metal stents in benign esophageal strictures. *Dis Esophagus*. 2015;28(7):678-83.
- van Heel NC, Haringsma J, Wijnhoven BP, et al. Endoscopic removal of self-expandable metal stents from the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc*. 2011;74:44-50.
- Swinnen J, Eisendrath P, Rigaux J, et al. Self-expandable metal stents for the treatment of benign upper GI leaks and perforations. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:890-9.
- Karbowski M, Schembre D, Kozarek R, et al. Polyflex self-expanding, removable plastic stents: assessment of treatment efficacy and safety in a variety of benign and malignant conditions of the esophagus. *Surg Endosc*. 2008;22:1326-33.
- Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-L-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(29):3977-80.
- Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci*. 2008;53(2):330-3.
- Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:927-34.
- Imaz-Iglesia I, García-Pérez S, Nachtnabel A, et al. Biodegradable stents for the treatment of refractory or recurrent benign esophageal stenosis. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(6):583-99.
- Stivaros SM, Williams LR, Senger C, et al. Woven polydioxanone biodegradable stents: A new treatment option for benign and malignant esophageal strictures. *Eur Radiol*. 2010;20(5):1069-72.
- Tanaka T, Takahashi M, Nitta N, et al. Newly developed biodegradable stents for benign gastrointestinal tract stenoses: a preliminary clinical trial. *Digestion*. 2007;74(3-4):199-205.
- Zhu Y, Yang K, Cheng R, et al. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. *Materials Today*. 2017;20:516-29.
- Nogales Rincón O, Huerta Madrigal A, Merino Rodríguez B, et al. Esophageal obstruction due to collapsed biodegradable esophageal stent. *Endoscopy*. 2011;43(2):189-90.
- Yang K, Ling C, Yuan T, et al. Polymeric biodegradable stent insertion in the esophagus. *Polymer*. 2016;8(5):158.
- Walter D, van den Berg MW, Hirides MM, et al. Dilation or biodegradable stent placement for recurrent benign esophageal strictures: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2018;50(12):1146-55. DOI:10.1055/a-0602-4169
- Dhar A, Close H, Viswanath YK, et al. Biodegradable stent or balloon dilatation for benign esophageal stricture: pilot randomised controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18199-206.
- Yano T, Yoda Y, Nomura S, et al. Prospective trial of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures after curative treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:492-99.
- Fry LC, Monkemuller K, Neumann H, et al. Incidence, clinical management and outcomes of esophageal perforations after endoscopic dilatation. *Z Gastroenterol*. 2007;45:1180-4.
- Hirides M, Siersema P, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. *Endoscopy*. 2012;44:649-54.
- Chaput U, Heresbach D, Audureau E, et al. Comparison of a standard fully covered stent with a super-thick silicone-covered stent for the treatment of refractory esophageal benign strictures: A prospective multicenter study. *United European Gastroenterol J*. 2013;1:93-102.
- Hirides MM, Vleggaar FP, de Beule M, et al. In vitro evaluation of the radial and axial force of self-expanding esophageal stents. *Endoscopy*. 2013;45:997-1005.
- van Hooft JE, van Berge Henegouwen MI, Rauws EA, et al. Endoscopic treatment of benign anastomotic esophagogastric strictures with a biodegradable stent. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:1043-7.
- Karakan T, Utku OG, Dorukoz O, et al. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: a new therapeutic approach. *Dis Esophagus*. 2013;26:319-22.
- van Halsema EE, van Hooft JE. Clinical outcomes of self-expandable stent placement for benign esophageal diseases: a pooled analysis of the literature. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(2):135-53.
- Kang Y. A review of self-expanding esophageal stents for the palliation therapy of inoperable esophageal malignancies. *Biomed Res Int*. 2019;29:9265017. DOI:10.1155/2019/9265017
- Irani S, Jalaj S, Ross A, et al. Use of a lumen-apposing metal stent to treat GI strictures (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2017;85:1285-9.
- Granata A, Amata M, Ligresti D, et al. Novel lumen-apposing stent to treat benign esophageal stricture. *Endoscopy*. 2017;49:273-74.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU



Пластика и крурорафия при хиатальных грыжах

И.И. Розенфельд✉

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. В статье сравниваются результаты хирургических операций запатентованным способом двухслойной лапароскопической пластики больших и гигантских хиатальных грыж с использованием имплантата из биокарбона и других методик.

Материалы и методы. 716 пациентов были разделены на 3 исследовательские группы исходя из площади грыжевого дефекта пищевого отверстия диафрагмы: группа I (314 пациентов) с малыми (менее 5 см²) и средними (5–10 см²) хиатальными грыжами, т.е. до 10 см², которым выполнялась герниопластика только методом задней крурорафии; группа II (323 пациента) – с большими грыжами 10–20 см²: подгруппе 1 (92 пациента) выполнялась задняя крурорафия, подгруппе 2 (231 пациент) – аллопластика. В зависимости от методики аллопластики подгруппа 2, в свою очередь, была разделена: подгруппа А (89 человек) – герниопластика полипропиленовым имплантатом и подгруппа Б (142 человека) – герниопластика конструкцией из медицинского биокарбона. Исследовательская группа III (79 больных) – пациенты с гигантскими диафрагмальными грыжами более 20 см², аллопластика: подгруппа А (29 человек) – герниопластика полипропиленовым имплантатом и подгруппа Б (50 пациентов) – аллопластика конструкцией из медицинского биокарбона.

Результаты. При сравнении группы I с подгруппой 1 группы II были получены следующие результаты. По степеням и типам диафрагмальных грыж были выявлены статистически достоверные различия. Средний возраст пациентов и статистические различия по нему были недостоверны. При сравнении подгруппы 1 с подгруппой 2 группы II по степеням и типам хиатальных грыж были выявлены статистически недостоверные различия. Различия в среднем возрасте пациентов также оказалось статистически недостоверным. При сравнении подгрупп А и Б группы II по степеням и типам хиатальных грыж были выявлены статистически недостоверные различия. При сравнении подгруппы 2 группы II с группой III различие оказалось статистически достоверным в распределении больных по типам и степеням диафрагмальных грыж. При сравнении подгрупп А и Б группы III по степеням и типам хиатальных грыж были выявлены статистически недостоверные различия.

Заключение. Задняя крурорафия при малых и средних диафрагмальных грыжах имела достоверные статистические отличия по типам и степеням по сравнению с таковой при больших грыжах, а также по усредненной площади грыжевого дефекта. Задняя крурорафия с герниопластикой при больших хиатальных грыжах ни по одному из критериев достоверно статистически не различались. Пластика полипропиленовым имплантатом с аллопластикой биокарбонированного имплантата при больших грыжах ни по одному из критериев достоверно не различались. Герниопластика при больших хиатальных грыжах и гигантских грыжах различалась достоверно только по степени и типам, а также по площади грыжевого дефекта. Onlay-пластика полипропиленовым имплантатом и аллопластика конструкции из биокарбона при гигантских грыжах не различались достоверно ни по одному из критериев, кроме распределения по полу, которое не имело принципиального значения, что позволило сделать более корректным сравнение результатов хирургических вмешательств в данных исследовательских подгруппах.

Ключевые слова: диафрагмальные грыжи, хиатальные грыжи, герниопластика, полипропиленовый имплантат, биокарбонированный имплантат, техника операции

Для цитирования: Розенфельд И.И. Пластика и крурорафия при хиатальных грыжах. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 453–456. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200924

ORIGINAL ARTICLE

Plastic and cruroraphy for chialat hernia

Igor I. Rozenfel'd✉

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Aim. The article discusses the results of a study using a patented method of two-layer laparoscopic repair of large and giant hiatal hernias using a biocarbon implant in comparison with other surgical techniques.

Materials and methods. 716 patients were divided into 3 study groups based on the area of the size of the esophageal hernia defect: group I (314 patients) – with small (less than 5 cm²) and medium (5–10 cm²) hiatal hernias, that is, up to 10 cm², which hernioplasty was performed only by the method of posterior cruraphy; group II (323 patients) – with large hernias 10–20 cm²: subgroup 1 (92 patients) underwent posterior cruraphy, subgroup 2 (231 patients) – alloplasty. Depending on the alloplasty technique, subgroup 2, in turn, was divided: subgroup A (89 people) – hernioplasty with a polypropylene implant and subgroup B (142 people) – hernioplasty with a medical biocarbon construction. Study group III (79 patients) – patients with giant diaphragmatic hernias of more than 20 cm² using alloplasty: subgroup A (29 people) – hernioplasty with a polypropylene implant and subgroup B (50 patients) – alloplasty with a medical biocarbon construction.

Results. When comparing group I with subgroup 1 of group II, the following results were obtained. Statistically significant differences were found in the degrees and types of diaphragmatic hernias. The average age of patients and statistical differences for it were insignificant. When comparing subgroup 1 with subgroup 2 of group II, statistically insignificant differences were found in the degrees and types of hiatal hernias. The difference in the average age of patients was also statistically insignificant. The difference in the average age of patients was also statistically insignificant. When comparing subgroup A with subgroup B of group II, statistically insignificant differences were found among themselves in the degrees and types of hiatal hernias. When comparing subgroup 2 of group II with group III, the difference turned out to be statistically significant in the distribution of patients by types and degrees of diaphragmatic hernias. When comparing subgroup A with subgroup B of group III by degrees and types of hiatal hernias, statistically insignificant differences were revealed.

Conclusion. Posterior cruraphy in small and medium diaphragmatic hernias had significant statistical differences in types and degrees compared to that in large hernias, as well as in the average area of the hernial defect. Posterior cruraphy with hernioplasty in large hiatal hernias did not differ statistically significantly according to any of the criteria. Plastic surgery with a polypropylene implant with alloplasty of a biocarbon implant for large hernias did not differ significantly according to any of the criteria. Hernioplasty for large hiatal hernias, when compared with giant hernias, differed significantly only in the degree and type, as well as in the area of the hernial defect. Onlay plastic surgery with a polypropylene implant with alloplasty

Информация об авторе / Information about the author

✉Розенфельд Игорь Игоревич – канд. мед. наук, врач-хирург
ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». E-mail: iiggo@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0702-676x

✉Igor I. Rozenfel'd – Cand. Sci. (Med.), surgeon, Tver State Medical University. E-mail: iiggo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0702-676x

of biocarbon structures for giant hernias did not differ significantly according to any of the criteria, except for gender distribution, which did not have significant fundamental significance, which made it possible to make a more correct comparison of the results of surgical interventions in these research subgroups.

Keywords: diaphragmatic hernia, hiatal hernia, hernioplasty, polypropylene implant, biocarbon implant, surgical technique

For citation: Rozenfel'd I. Plastic and cruroraphy for chialtal hernia. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 453–456. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200924

Введение

В статье представлен анализ результатов ретроспективного рандомизированного исследования, проведенного с 2012 г. в рамках поиска оптимальной техники хирургической операции хиатальных грыж в зависимости от размеров грыжевого дефекта с использованием задней круорографии и различных имплантатов. Приведены результаты использования способа герниопластики больших и гигантских диафрагмальных грыж с применением сетчатой конструкции из медицинского биокарбона [1–10].

Материалы и методы

В ретроспективное сравнительное исследование сначала были вовлечены 1480 пациентов. Для создания однородной когорты из этого числа были исключены следующие больные:

- 72 пациента с неполным обследованием без рентгеноскопии или фиброэзофагогастроуденоскопии;
- 68 пациентов с нарушениями перистальтики пищевода;
- 29 пациентов в возрасте старше 75 лет;
- тяжелая сопутствующая риску «ASA» III и IV класса патология;
- 90 человек с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без диафрагмальных грыж;
- 118 человек с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с диафрагмальными грыжами 1-го типа 1-й степени;
- 316 пациентов с фундопликацией: 256 человек с фундопликацией по Тупе, 25 – по Ниссену–Розетти, 35 – по Дору.

Таким образом, были исключены 693 пациента и сформирована однородная когорта из 787 человек, в которой грыжи 1-го типа 2-й степени (скользящие кардиальные) имелись у 185 (23,5%) пациентов, 1-го типа 3-й степени (скользящие кардиофундальные) – 278 (35,3%), 2-го типа (параэзофагеальные) – 48 (6,1%), 3-го типа (смешанные) – 264 (33,6%), 4-го типа (другие органы) – 12 (1,5%).

В данной когорте отдаленные результаты операции изучены только у 716 человек: грыжи 1-го типа 2-й степени были у 173 (24,2%) пациентов, 1-го типа 3-й степени – у 269 (37,6%) пациентов, 2-го типа – у 45 (6,2%) пациентов, 3-го типа – у 216 (30,2%) пациентов, 4-го типа – у 13 (1,8%) пациентов.

Также 716 пациентов разделили на 3 группы исходя из площади грыжевого дефекта:

- группа I (314 больных) – с малыми (менее 5 см²) и средними (5–10 см²) грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, т.е. до 10 см², которым выполнялась герниопластика только методом задней круорографии;
- группа II (323 человека) – с большими хиатальными грыжами (10–20 см²): подгруппе 1 (92 пациента) выполняли заднюю круорографию, а подгруппе 2 (231 пациент) – герниопластику. В зависимости от методики герниопластики подгруппа 2, в свою очередь, была разделена на подгруппы: подгруппа А (89 пациентов) – использование полипропиленового имплантата и подгруппа Б (142 пациента) – использование конструкции из биокарбона;
- группа III (79 человек) – пациенты с гигантскими диафрагмальными грыжами (более 20 см²) с применением аллопластики: подгруппа А (29 больных) – пластика полипропиленовым имплантатом и подгруппа Б (50 человек) – пластика биокарбоновым имплантатом.

В группе I хиатальные грыжи 1-го типа 2-й степени были у 172 (55,0%) пациентов, 1-го типа 3-й степени – 118 (37,4%), 2-го типа – 6 (1,7%), 3-го типа – 20 (6,1%). Средний возраст больных составил 45,5±12,6 (17–75) года. Мужчин было 114 (36,5%), женщин – 200 (63,5%). Риск «ASA» I класса был у 260 (82,6%) пациентов, II класса – 54 (17,4%). Средняя площадь грыжевого дефекта 5,8±1,1 (2,7–8,8) см²; средний срок оценки отдаленных результатов – 28,8±8,9 (9–47) мес. (M±m, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего).

В подгруппе 1 группы II хиатальные грыжи 1-го типа 3-й степени были у 41 (45,5%) больного, 2-го типа – 6 (5,7%), 3-го типа – 45 (47,9%). Средний возраст больных составил 48,1±13,2 (19–78) года. Мужчин – 30 (33,6%), женщин – 60 (66,4%). Риск «ASA» I класса был у 71 (78,2%), II класса – 21 (21,8%) пациента. Площадь грыжевого дефекта 12,0±2,2 (10,2–19,2) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – 28,2±9,6 (9–46) мес.

В подгруппе 2 группы II хиатальные грыжи 1-го типа 3-й степени были у 110 (47,9%) больных, 2-го типа – 18 (7,5%), 3-го типа – 96 (41,9%), 4-го типа – 7 (2,7%). Средний возраст пациентов составил 48,2±13,1 (17–74) года. Мужчин – 77 (33,6%), женщин – 154 (66,4%). Риск «ASA» I класса был у 187 (81,6%) человек, II класса – у 44 (18,4%). Площадь грыжевого диафрагмального дефекта составила 12,3±2,3 (10,2–18,9) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – 28,6±7,4 (9–48) мес.

В подгруппе А подгруппы 2 группы II хиатальные грыжи 1-го типа 3-й степени зарегистрированы у 36 (41,5%) человек, 2-го типа – 8 (8,0%), 3-го типа – 42 (48,2%), 4-го типа – 3 (2,3%). Средний возраст больных составил 49,4±12,0 (18–73) года. Мужчин было 28 (32,5%), женщин – 61 (67,5%). Риск «ASA» I класса отмечен у 72 (81%) пациентов, II класса – 17 (19%). Средняя площадь диафрагмального грыжевого дефекта 12,2±2,1 (10,2–18,2) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – 29,3±6,9 (9–46) мес.

В подгруппе Б подгруппы 2 группы II хиатальные грыжи 1-го типа 3-й степени наблюдались у 73 (52,0%) человек, 2-го типа – 11 (7,2%), 3-го типа – 53 (37,9%), 4-го типа – 5 (2,9%). Средний возраст составил 47,5±13,6 (17–72) года. Мужчин было 48 (34,6%), женщин – 94 (65,6%). Риск «ASA» I класса отмечался у 114 (80%) человек, II класса – 28 (20%). Средняя площадь диафрагмального грыжевого дефекта 12,4±2,2 (10,2–18,7) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – 28,2±7,4 (9–45) мес.

В группе III хиатальные грыжи 2-го типа наблюдались у 16 (21,4%) человек, 3-го типа – 58 (72,3%), 4-го типа – 5 (6,3%). Средний возраст больных составил 50,1±9,7 (22–72) года. Мужчин было 27 (35,3%), женщин – 52 (64,7%). Риск «ASA» I класса отмечен у 64 (82,2%) человек, II класса – 15 (17,8%). Средняя площадь диафрагмального грыжевого дефекта составила 27,8±9,4 (20,2–64,6) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – 28,2±9,7 (9–47) мес.

В подгруппе А группы III хиатальные грыжи 2-го типа были у 7 (27,5%) человек, 3-го типа – 20 (65,6%), 4-го типа – 2 (6,9%) пациентов. Средний возраст больных составил 49,0±6,6 (32–62) года. Мужчин было 5 (20,6%), женщин – 24 (79,4%). Риск «ASA» I класса был у 22 (79,2%) человек, II класса – 7 (20,8%). Средняя площадь диафрагмального грыжевого дефекта составила 29,5±10,7 (21,6–60,6) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – 28,8±10,0 (9–45) мес.

В подгруппе Б группы III хиатальные грыжи 2-го типа были у 8 (17%) человек, 3-го типа – 39 (77%), 4-го типа – 3 (6%). Средний возраст больных составил 50,5±10,8

(21–70) года. Мужчин – 21 (43%), женщин – 29 (57%). Риск «ASA» I класса наблюдался у 41 (83%), II класса – 9 (17%) пациентов. Средняя площадь диафрагмального грыжевого дефекта составила $26,8 \pm 8,6$ ($20,2$ – $64,6$) см². Средний срок оценки отдаленных результатов – $27,9 \pm 9,7$ (9–47) мес.

Далее для оценки результатов осуществлялось сравнение следующих групп и подгрупп между собой:

- группа I с подгруппой 1 группы II (задняя крурорафия при малых и средних хиатальных грыжах с задней крурорафией при больших диафрагмальных грыжах);
- подгруппа 1 с подгруппой 2 группы II (задняя крурорафия с герниопластикой при больших хиатальных грыжах);
- подгруппа А с подгруппой Б группы II (пластика полипропиленовым имплантатом с герниопластикой с использованием биокарбоновой сетчатой конструкции при больших хиатальных грыжах);
- подгруппа 2 группы II с группой III (герниопластика при больших хиатальных грыжах с герниопластикой при гигантских диафрагмальных грыжах);
- подгруппа А с подгруппой Б группы III (герниопластика полипропиленовым имплантатом с герниопластикой биокарбоновой сетчатой конструкцией при гигантских хиатальных грыжах).

Результаты

При сравнении группы I с подгруппой 1 группы II были получены следующие результаты. Распределение больных по степеням и типам хиатальных грыж было статистически достоверным ($172/118/6/20/0$ против $0/41/6/45/0$; $p < 0,0001$; χ^2). В среднем возрасте больных различие было статистически недостоверным ($45,5 \pm 12,6$ против $48,1 \pm 13,2$; $p = 0,1490$; критерий Стьюдента). В распределении больных по половой принадлежности различие оказалась статистически недостоверным ($114/200$ против $30/60$; $p = 0,6066$; χ^2). По риску «ASA» различие в распределении больных также было статистически недостоверным ($260/54$ против $71/21$; $p = 0,4594$; χ^2). По средней площади грыжевого диафрагмального дефекта различие между пациентами было статистически достоверным ($5,8 \pm 1,1$ против $12,3 \pm 2,3$; $p < 0,0001$; критерий Манна–Уитни). По среднему сроку оценки отдаленных результатов различие между больными оказалось статистически недостоверным ($28,2 \pm 9,6$ против $28,6 \pm 7,4$; $p = 0,5502$, критерий Манна–Уитни).

При сравнении подгруппы 1 с подгруппой 2 группы II были получены следующие результаты. Распределение больных по степеням и типам хиатальных грыж было статистически недостоверным ($41/6/45/0$ против $110/18/96/7$; $p = 0,6967$; χ^2). В среднем возрасте больных различие было статистически недостоверным ($48,1 \pm 13,2$ против $48,2 \pm 13,1$; $p = 0,8476$; критерий Стьюдента). В распределении больных по половой принадлежности различие оказалась статистически недостоверным ($30/60$ против $77/154$; $p = 0,9903$; χ^2). По риску «ASA» различие в распределении между пациентами также было статистически недостоверным ($71/21$ против $187/44$; $p = 0,5225$; χ^2). По средней площади грыжевого диафрагмального дефекта различие между пациентами было статистически недостоверным ($12,0 \pm 2,2$ против $12,3 \pm 2,3$; $p = 1,0000$; критерий Манна–Уитни). По среднему сроку оценки отдаленных результатов различие между больными оказалось статистически недостоверным ($28,2 \pm 9,6$ против $28,6 \pm 7,4$; $p = 0,0666$; критерий Манна–Уитни).

При сравнении между собой подгрупп А и Б группы II распределение больных по степеням и типам хиатальных грыж оказалось статистически достоверным ($36/8/42/3$ против $73/11/53/5$; $p = 0,1184$; χ^2). В среднем возрасте больных различие было статистически недостоверным ($49,4 \pm 12,0$ против $47,5 \pm 13,6$; $p = 0,2335$; критерий Манна–Уитни). В распределении больных по половой принадлежности различие оказалась статистически недостоверным ($28/61$ против $48/94$; $p = 0,7638$; χ^2). По риску «ASA» разли-

чие в распределении между пациентами также было статистически недостоверным ($72/17$ против $114/28$; $p = 0,4692$; χ^2). По средней площади грыжевого диафрагмального дефекта различие между пациентами было статистически недостоверным ($12,2 \pm 2,1$ против $12,4 \pm 2,2$; $p = 0,5090$; критерий Манна–Уитни). По среднему сроку оценки отдаленных результатов различие между больными оказалось статистически недостоверным ($29,3 \pm 6,9$ против $28,2 \pm 7,4$; $p = 0,1592$; критерий Манна–Уитни).

При сравнении подгруппы 2 группы II с группой III распределение больных по степеням и типам хиатальных грыж было статистически достоверным ($110/18/96/7$ против $0/16/58/5$; $p < 0,0001$; χ^2). В среднем возрасте больных различие было статистически недостоверным ($48,2 \pm 13,1$ против $50,1 \pm 9,7$; $p = 0,3444$; критерий Манна–Уитни). В распределении больных по половой принадлежности различие оказалась статистически недостоверным ($77/154$ против $27/52$; $p = 0,7853$; χ^2). По риску «ASA» различие в распределении между пациентами также было статистически недостоверным ($187/44$ против $64/15$; $p = 0,8599$; χ^2). По средней площади грыжевого диафрагмального дефекта различие между пациентами было статистически достоверным ($12,3 \pm 2,3$ против $27,8 \pm 9,4$; $p < 0,0001$; критерий Манна–Уитни). По среднему сроку оценки отдаленных результатов различие между больными оказалось статистически недостоверным ($28,6 \pm 7,4$ против $28,2 \pm 9,7$; $p = 0,7217$; критерий Манна–Уитни).

При сравнении подгрупп А и Б группы III различие в распределении больных по степеням и типам хиатальных грыж было статистически недостоверным ($7/20/2$ против $8/39/3$; $p = 0,3178$; χ^2). В среднем возрасте больных различие было статистически недостоверным ($49,0 \pm 6,6$ против $50,5 \pm 10,8$; $p = 0,6005$; критерий Манна–Уитни). В распределении больных по половой принадлежности различие оказалось статистически недостоверным ($5/24$ против $21/29$; $p = 0,0369$; χ^2). По риску «ASA» различие в распределении между пациентами также было статистически недостоверным ($22/7$ против $41/9$; $p = 0,5989$; χ^2). По средней площади грыжевого диафрагмального дефекта различие между пациентами было статистически недостоверным ($29,5 \pm 10,7$ против $26,8 \pm 8,6$; $p = 0,2223$; критерий Манна–Уитни). По среднему сроку оценки отдаленных результатов различие между больными оказалось статистически недостоверным ($28,8 \pm 10,0$ против $27,9 \pm 9,7$; $p = 0,6582$; критерий Манна–Уитни).

Заключение

Задняя крурорафия при малых и средних хиатальных грыжах и задняя крурорафия при больших грыжах имели статистически достоверное различие только по степеням и типам грыж, а также по средней площади диафрагмального грыжевого дефекта.

Задняя крурорафия и герниопластика при больших хиатальных грыжах ни по одному из критериев не имели статистически достоверного различия.

Герниопластика полипропиленовым имплантатом с аналогичной пластикой биокарбоновым имплантатом при больших хиатальных грыжах ни по одному из критериев не имели статистически достоверного различия.

Аллопластика при больших хиатальных грыжах с таковой при гигантских грыжах имели статистически достоверное различие только по степеням и типам грыж, а также по средней площади диафрагмального дефекта.

Герниопластика полипропиленовым имплантатом с герниопластикой сетчатой биокарбоновой конструкцией при гигантских хиатальных грыжах ни по одному из критериев не имели статистически достоверного различия, кроме распределения пациентов по полу, которое не имело принципиального значения, что позволило сделать сравнение результатов хирургических операций в данных подгруппах корректно.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

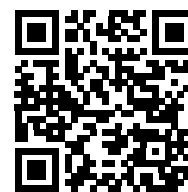
Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Furnée E, Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surg Endosc*. 2013;27(11):3998-4008. DOI:10.1007/s00464-013-3036-y
2. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, et al. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh – hiatoplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(3):347-53. DOI:10.1016/s1091-255x(01)00025-7
3. Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S et al. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1017-24. DOI:10.1007/s00464-009-0718-6
4. Antoniou SA, Koch OO, Antoniou GA, et al. Mesh-reinforced hiatal hernia repair: a review on the effect on postoperative dysphagia and recurrence. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(1):19-27. DOI:10.1007/s00423-011-0829-0
5. Lidor AO, Steele KE, Stem M, et al. Long-term quality of life and risk factors for recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *JAMA Surg*. 2015;150(5):424-31. DOI:10.1001/jamasurg.2015.25
6. Targarona EM, Grisales S, Uyanik O, et al. Long-term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. *World J Surg*. 2013;37(8):1878-82. DOI:10.1007/s00268-013-2047-0
7. Никонов Е.Л. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы и возможности новых эндоскопических процедур. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2018;5:96-105 [Nikonov EL. Khirurgicheskoe lechenie gryzh pishchevodnogo otverstia diafragmy i vozmozhnosti novykh endoskopicheskikh protsedur. *Khirurgiya. Zhurn. im. N.I. Pirogova*. 2018;5:96-105 (in Russian)].
8. Грубник В.В., Малиновский А.В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Одесса: ВМБ-типография, 2015 [Grubnik VV, Malinovskii AV. Critical aspects of laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia. Odessa: VMB typography, 2015 (in Russian)].
9. Jones R, Simorov A, Lomelin D, et al. Long-term outcomes of radiologic recurrence after paraesophageal hernia repair with mesh. *Surg Endosc*. 2015;29(2):425-30. DOI:10.1007/s00464-014-3690-8
10. Latzko M, Borao F, Squillaro A, et al. Laparoscopic repair of paraesophageal hernias. *JSL*. 2014;18(3):e2014.00009. DOI:10.4293/jsl.2014.00009

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU