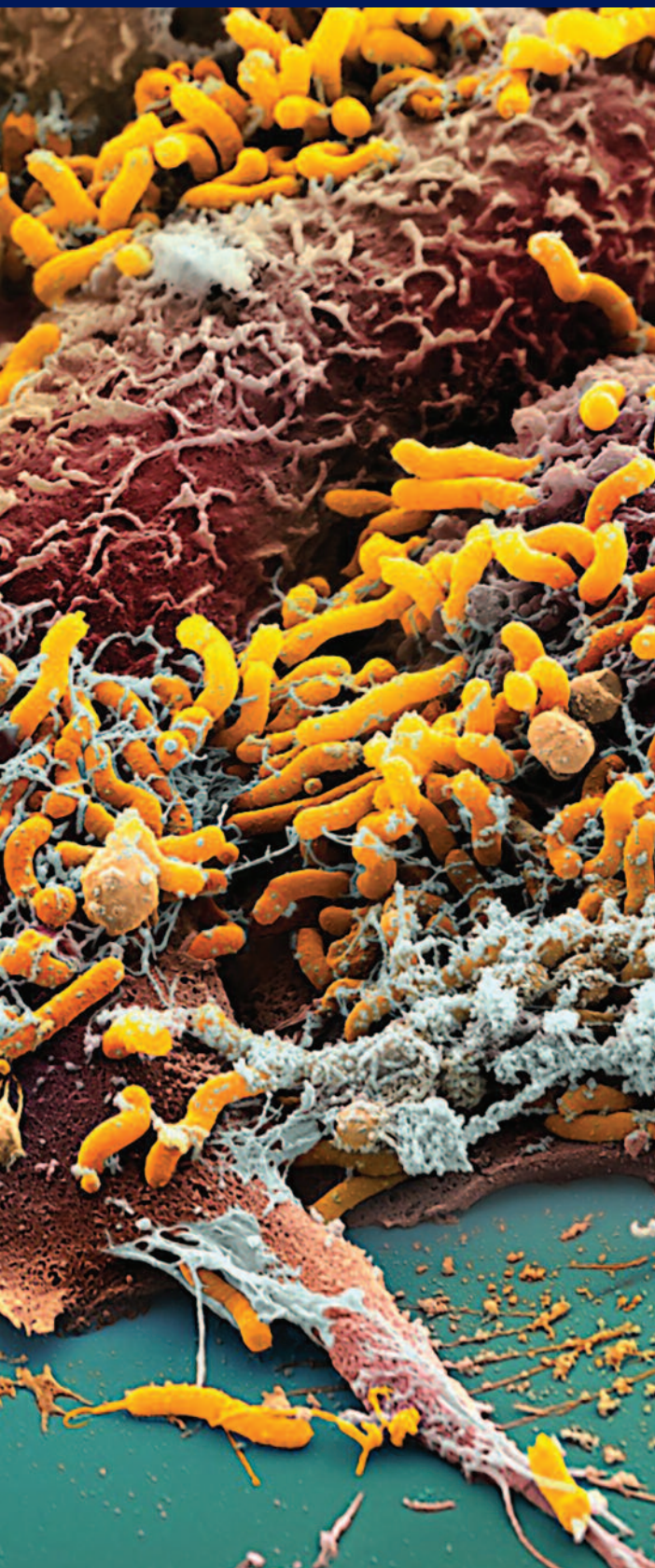


CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №8, 2019

VOL. 21, No. 8, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ХИРУРГИЯ

GASTROENTEROLOGY / SURGERY

Эозинофильный эзофагит:
обзор Европейских рекомендаций
2017 г.

Фенотипы гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни

Актуальные вопросы эффективности
и безопасности антихеликобактерной
терапии

Синдром раздраженного кишечника

Энтеропатия с нарушением
мембранного пищеварения

Неалкогольная жировая болезнь печени
и метаболический синдром

Лекарственные поражения печени

Анопластика в лечении
хронической анальной трещины

Туберкулезный перитонит

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.

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 2019, ТОМ 21, №8

Минушкин Олег Николаевич,

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

Дибиров Магомед Дибирович,

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

Парфёнов Асфольд Иванович,

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

Кириенко Александр Иванович,

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

Пиманов Сергей Иванович,

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.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. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 38

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 8, 2019

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.

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 2019, VOLUME 21, No. 8

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. Dibirow,

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

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

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

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

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

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

orscience.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. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Irina G. Telegina

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:


Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция

 MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. 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)
 Хаитов Р.М., академик РАН, 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

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин 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)

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., чл.-кор. 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)
 Сеницын 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)
 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)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УША, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., 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)

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)
 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)
 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

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

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, 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

Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, 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)

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. Tsybin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTIO 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. Sinityn, 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)
 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)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, 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)

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)
 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)
 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. Zabiroy, 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)
 Igor E. Stepanyan, 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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г.

И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев, Е.Г. Лобанова, А.В. Заборовский

9

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике

И.Г. Бакулин, Д.С. Бордин, О.М. Драпкина и др.

15

ОБЗОР

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности

Е.И. Кузнецова, Е.А. Рымарева, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев

23

ОБЗОР

Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Д.Н. Андреев

29

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Применение стандартной тройной терапии в лечении инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

Н.Н. Дехнич, Ю.А. Хохлова, И.В. Трушин, А.Ю. Кузьменков, А.П. Шумилов, Н.А. Сериков

35

ОБЗОР

Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня?

О.В. Гаус, М.А. Ливзан

42

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид

А.И. Парфенов, С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, Н.И. Белостоцкий, С.Г. Хомерики, О.В. Ахмадуллина, М.Ю. Звяглова, С.Р. Дбар

49

ОБЗОР

Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования

Н.В. Бакулина, Т.А. Ильчишина, И.Г. Бакулин и др.

58

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме

И.Ю. Пирогова, С.В. Яковлева, Т.В. Неуймина, С.П. Синицын, В.С. Чулков

65

ОБЗОР

Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию

М.А. Ливзан, Н.В. Ширинская

71

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Течение желчнокаменной болезни у лиц с метаболическими нарушениями

М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова, Д.В. Балашов, М.М. Осадчук

74

ОБЗОР

Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента

Е.Г. Коренская, О.В. Парамонова

78

ЛЕКЦИЯ

Раннее выявление, дифференциальная диагностика и возможности предупреждения развития осложнений хронических воспалительных заболеваний кишечника

С.Э. Дуброва

84

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние предоперационной пероральной углеводной нагрузки на периоперационный период (пилотное исследование)

И.А. Смешной, И.Н. Пасечник, Д.А. Тимашков, М.А. Онегин, А.В. Чепарнов

88

ОБЗОР

Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

А.О. Буеверов

93

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анопластика в лечении хронической анальной трещины

Е.А. Загрядский

98

ОБЗОР

Современные методы профилактики тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде

М.В. Костюченко

102

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации

Д.В. Плоткин, М.Н. Решетников, И.А. Соколова, Ю.Р. Зюзя, Е.А. Степанов, О.В. Беленцева, У.О. Гафаров, М.В. Синицын

108

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Клиническая эффективность электрического поля электрета при хирургическом лечении остеоартроза тазобедренного сустава

В.П. Хомутов, С.А. Линник, В.В. Хомутов, А.В. Калязин

116

Contents

EDITORIAL

Eosinophilic esophagitis diagnostics and treatment: review of the 2017 European guidelines

Igor V. Maev, Diana T. Dicheva, Dmitrii N. Andreev, Elena G. Lobanova, Andrei V. Zaborovskii

9

ORIGINAL ARTICLE

Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease in real clinical practice

Igor G. Bakulin, Dmitriy S. Bordin, Oxana M. Drapkina, et al.

15

REVIEW

Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity

Elena I. Kuznetsova, Ekaterina A. Rymareva, Diana T. Dicheva, Dmitrii N. Andreev

23

REVIEW

The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders

Dmitrii N. Andreev

29

ORIGINAL ARTICLE

Use of standard triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adult

Natalya N. Dekhnich, Julia A. Khokhlova, Ivan V. Trushin, Alexey Yu. Kuzmenkov, Artem P. Shumilov, Nikita A. Serikov

35

REVIEW

Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today?

Olga V. Gaus, Maria A. Livzan

42

CLINICAL CASE

Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide

Asfold I. Parfenov, Svetlana V. Bykova, Elena A. Sabelnikova, Nikolai I. Belostotskii, Sergei G. Khomeriki, Olga V. Akhmadullina, M.Iu. Zviaglova, Saria R. Dbar

49

REVIEW

Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication regimens: current data and results of our own research

Natalya V. Bakulina, Tatyana A. Ilchishina, Igor G. Bakulin, et al.

58

ORIGINAL ARTICLE

Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome

Irina Yu. Pirogova, Sofia V. Yakovleva, Tatyana V. Neuimina, Sergey P. Sinitsyn, Vasily S. Chulkov

65

REVIEW

Gastrointestinal complications in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy

Maria A. Livzan, Natalia V. Shirinskaya

71

ORIGINAL ARTICLE

Course of gallstone disease in persons with metabolic disorders

Mikhail A. Osadchuk, Ekaterina D. Mironova, Dmitrii V. Balashov, Maksim M. Osadchuk

74

REVIEW

Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient

Ekaterina G. Korenskaya, Olga V. Paramonova

78

LECTURE

Early detection, differential diagnosis and prevention of complications of chronic inflammatory bowel disease

Sofya E. Dubrova

84

ORIGINAL ARTICLE

Influence of preoperative oral carbohydrate loading on perioperative period (a pilot study)

Ivan A. Smeshnoi, Igor N. Pasechnik, Denis A. Timashkov, Mikhail A. Onegin, Artem V. Cheparnov

88

REVIEW

Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression

Aleksei O. Bueverov

93

ORIGINAL ARTICLE

Anoplastic in the treatment of the chronic anal fissure

Evgenii A. Zagryadskiy

98

REVIEW

Modern methods for the prevention of thromboembolic complications in the postoperative period

Marina V. Kostuchenko

102

ORIGINAL ARTICLE

Tuberculous peritonitis. Identification difficulties

Dmitrii V. Plotkin, Mikhail N. Reshetnikov, Irina A. Sokolina, Iuliia R. Ziuzia, Evgenii A. Stepanov, Olga V. Belentseva, Umedzhon O. Gafarov, Mikhail V. Sinitsyn

108

ORIGINAL ARTICLE

Clinical efficacy of the electret's electrostatic field in the surgical treatment for hip joint osteoarthritis

Viktor P. Khomutov, Stanislav A. Linnik, Viktor V. Khomutov, Andrei V. Kalyazin

116

Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г.

И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев[✉], Е.Г. Лобанова, А.В. Заборовский

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Эозинофильный эзофагит – это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа. Целью данной обзорной статьи является освещение для российских специалистов основных позиций по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита, регламентированных Европейскими рекомендациями 2017 г.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, рекомендации, элиминационная диета, ингибиторы протонной помпы, топические глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190499

Editorial

Eosinophilic esophagitis diagnostics and treatment: review of the 2017 European guidelines

Igor V. Maev, Diana T. Dicheva, Dmitrii N. Andreev[✉], Elena G. Lobanova, Andrei V. Zaborovskii

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉dna-mit8@mail.ru

Abstract

Eosinophilic esophagitis is a chronic immune-mediated disorder of the esophagus that is characterized by esophagus dysfunction symptoms and severe eosinophile infiltration of the organ mucosa. The aim of the present review article was to present Russian medical practitioners the main points of diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis that are specified in 2017 European guidelines.

Key words: eosinophilic esophagitis, guidelines, elimination diet, proton pump inhibitors, topical corticosteroids.

For citation: Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. et al. Eosinophilic esophagitis diagnostics and treatment: review of the 2017 European guidelines. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190499

Введение

В настоящее время интерес к проблеме эозинофильного эзофагита (ЭЭ) в мировом медицинском научном сообществе неуклонно растет, в то время как специалисты практического звена, как правило, знают об этой патологии недостаточно [1–3]. Между тем тенденция к росту заболеваемости и распространенности ЭЭ в сочетании с преимущественным поражением детей и лиц трудоспособного возраста возводит данную патологию в разряд социально значимых [4–6].

Учитывая актуальность проблемы ЭЭ для современного здравоохранения, детерминированную ростом распространенности и значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов, в 2016 г. была сформирована мультидисциплинарная группа экспертов из европейских профилей гастроэнтерологических ассоциаций и обществ (United European Gastroenterology, The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, The European Society of Eosinophilic Oesophagitis), целью которой явилась разработка клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЭЭ, основанных на принципах доказательной медицины. Финальный протокол данных рекомендаций был опубликован в 2017 г. в авторитетном журнале «United European Gastroenterology Journal» (SAGE Publications Ltd, Лондон, Великобритания) [7]. Целью данной обзорной статьи является освещение для российских специалистов основных позиций по диагностике и лечению ЭЭ, регламентированных названными Европейскими рекомендациями. Все приведенные положения экспертной комиссии проиллюстрированы оригинальными уровнями степени убедительности рекомендаций (СУР) и качества доказательств (КД). Предложенные материалы, снабженные как оригинальными, так и собст-

венными комментариями, знакомят российских гастроэнтерологов с мировыми трендами в области тактики ведения пациентов с ЭЭ.

Определение

Согласно современным представлениям, ЭЭ – это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа [7, 8].

ЭЭ можно считать относительно новой и ранее малоизвестной нозологической единицей, однако наши знания о ней существенно расширились в последние десятилетия. Первые упоминания о ЭЭ датированы концом 1970-х годов, а уже в 1994 г. накопленные данные о клинических, эндоскопических и гистологических характеристиках данного заболевания были систематизированы и выделены в отдельный клинико-морфологический синдром [9]. Впоследствии, начиная с середины 2000-х годов, были сформулированы и неоднократно пересматривались критерии диагностики и принципы лечения ЭЭ, основанные на принципах доказательной медицины и отраженные в ряде согласительных документов [7, 10–13].

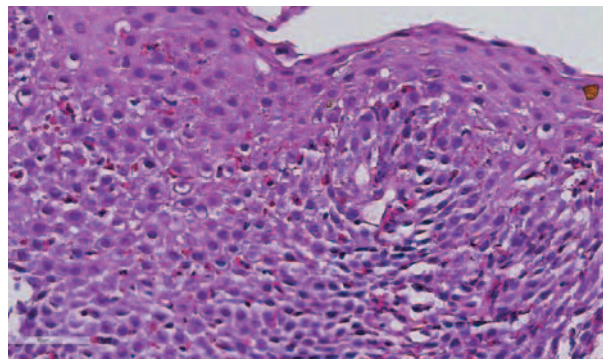
К настоящему времени известно, что ЭЭ, в отличие от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), не ассоциирован с риском развития аденокарциномы или других неоплазий пищевода [14]. Тем не менее данное заболевание существенно влияет на качество жизни пациентов, лимитируя социальную активность и повышая реактивную тревожность [15, 16].

Эпидемиология и факторы риска

Заболеваемость ЭЭ имеет неуклонную тенденцию к росту и в настоящий момент варьируется от 1 до 20 случаев

Рис. 1. Гистологическое исследование биоптата больного ЭЭ: диффузная эозинофильная инфильтрация многослойного плоского эпителия пищевода с наличием более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении; $\times 400$ (В.Т. Ивашкин и соавт., 2018 [4]).

Fig. 1. Histologic examination of biopsy sample of a patient with eosinophilic esophagitis: diffuse eosinophile infiltration of esophagus stratified squamous epithelium with presence of more than 15 eosinophiles per high powered field; $\times 400$ (V.T. Ivashkin et al., 2018 [4]).



на 100 тыс. населения в год. Распространенность заболевания составляет 13–49 случаев на 100 тыс. населения [17]. Стоит отметить, что представленные эпидемиологические данные получены из стран европейского и североамериканского регионов. Установлено, что распространенность ЭЭ у взрослых пациентов с жалобами, характерными для заболеваний пищевода, составляет 7,3% [18]. При этом частота ЭЭ в этой когорте пациентов варьируется в зависимости от преобладающего симптома [19]. Так, ЭЭ является редко у пациентов с рефрактерной изжогой и регургитацией (0,9–8%) [7, 20]. У пациентов с некоронарогенными болями в грудной клетке ЭЭ возникает в 6% случаев [21]. А у пациентов с жалобами на дисфагию и болезненное глотание частота выявления ЭЭ достигает 23–46% [22–24].

ЭЭ может возникнуть в любом возрасте, однако большинство новых случаев регистрируется у детей, подростков и лиц моложе 50 лет [3, 7, 25]. У взрослых пациентов пик заболеваемости ЭЭ приходится на период между 30–50 годами [19, 26]. Мужской пол является фактором риска развития ЭЭ как во взрослой, так и педиатрической популяциях [7]. Данная тенденция неоднократно отмечалась в работах, проведенных в странах Европы, США и Канаде [19, 27, 28]. Недавний метаанализ популяционных исследований продемонстрировал, что риск развития ЭЭ у мужчин значительно выше, чем у женщин (отношение шансов – ОШ 2,02, 95% доверительный интервал – ДИ 1,63–2,48) [17]. Другим фактором риска ЭЭ является сопутствующее течение ряда атопических заболеваний. Так, в метаанализе, обобщившем результаты 21 исследования (53 592 пациента с ЭЭ), показано, что ЭЭ чаще выявляется у пациентов с аллергическим ринитом (ОШ 5,98, 95% ДИ 3,27–9,53), бронхиальной астмой (ОШ 3,06, 95% ДИ: 2,01–4,66) и экземой (ОШ 2,86, 95% ДИ: 1,88–4,36) [29].

Клинические проявления

В ряде исследований показано, что клинические проявления ЭЭ имеют различные паттерны у взрослых и детей. Дисфагия, болезненное глотание пищи и боль в грудной клетке являются наиболее распространенными симптомами ЭЭ у детей старшей возрастной группы и взрослых лиц [30, 31]. В частности, у больных ЭЭ старше 18 лет дисфагия выявляется в 70–80% случаев, а болезненное глотание пищи – в 33–54% [7]. У детей младшей возрастной группы ЭЭ может проявляться рефлюкс-подобными симптомами, тошнотой, рвотой, а также абдоминальной болью [32].

Диагностика

Диагностика ЭЭ должна базироваться на данных клинической картины заболевания, а также на совокупности эндоскопических и гистологических признаков [1, 3, 12]. При диагностике эозинофильного поражения пищевода мало помогает исследование общего IgE, уровень которого часто бывает в пределах нормы или слегка повышен; эозинофилия в периферической крови не обязательна, а результаты кожных проб часто отрицательны. Диагноз ЭЭ можно верифицировать только при эндоскопическом исследовании с обязательным последующим патоморфологическим подтверждением эозинофильной инфильтрации [1, 7, 12, 13].

Положение 1. ЭЭ требует обязательной гистологической верификации. Биопсия должна быть взята как минимум из 6 участков эндоскопически-измененной слизистой (СУР – сильная, КД – среднее).

Поскольку воспалительные изменения при ЭЭ носят мультифокальный характер, требуется взятие биопсии из разных участков слизистой пищевода [7, 33]. Приоритет должен отдаваться участкам с патологически измененной слизистой при эндоскопическом обследовании (пищеводные кольца, борозды и белесые наложения) [34, 35]. Диагностическая чувствительность возрастает параллельно увеличению количества взятого гистологического материала [7].

Положение 2. Диагностическим критерием ЭЭ при проведении гистологического исследования является присутствие 15 и более эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, по крайней мере в 1 эзофагеальном экземпляре биопсии (СУР – сильная, КД – среднее).

Пороговое значение в 15 и более эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (рис. 1) обладает высокой диагностической точностью при верификации диагноза ЭЭ с показателем чувствительности 100% и специфичности – 96% [36]. Кроме того, данный критерий может быть использован при дифференциальной диагностике ЭЭ и ГЭРБ. При ГЭРБ количество эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения редко превышает 5 [37]. Однако следует помнить, что эти две нозологии не являются взаимоисключающими и могут сопутствовать друг другу [2].

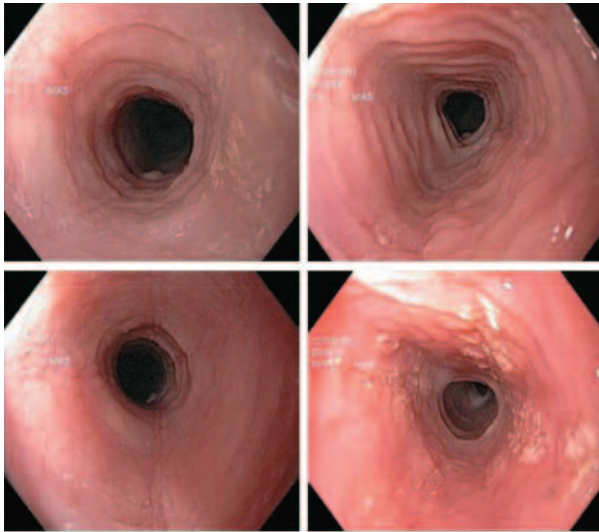
Положение 3. Окраска препаратов гематоксилином и эозином является достаточной для гистологической диагностики ЭЭ в рутинной клинической практике (СУР – слабая, КД – низкое).

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что окраска препаратов гематоксилином и эозином является достаточной для адекватного определения количества эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, а также для идентификации суррогатных гистологических признаков ЭЭ [2, 7, 38]. Применение специфичных и высокотехнологичных методов анализа гистологического материала, включая конфокальную микроскопию, электронную микроскопию и методики иммунофлуоресценции, в настоящее время используется в клинической практике весьма ограничено и в основном применяется в научных работах [39, 40].

Положение 4. Дополнительными гистологическими признаками ЭЭ являются эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базальной зоны, расширенные межклеточные промежутки, элонгация сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (СУР – слабая, КД – среднее).

В настоящее время общепризнанным диагностическим критерием ЭЭ при проведении гистологического исследования является присутствие 15 и более эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, однако для данного заболевания характерны и другие микроскопические признаки [1, 3, 7, 41]. Так, при окраске препаратов ге-

Рис. 2. Эндоскопические особенности ЭЭ: бледность слизистой оболочки, циркулярные кольца, вертикальные борозды, эозинофильный экссудат (В.Т. Ивашкин и соавт., 2012 [1]).
 Fig. 2. Eosinophilic esophagitis endoscopic features: mucosa pallor, trachealization, vertical sulcae, eosinophilic exudate (V.T. Ivashkin et al., 2012 [1]).



матоксилином и эозином у пациентов с ЭЭ можно выявить такие гистологические признаки, как эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базальной зоны, расширенные межклеточные промежутки, элонгация сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки [40, 41]. Важно отметить, что данные находки не являются специфичными для ЭЭ и могут выявляться при других заболеваниях пищевода.

Положение 5. Тяжесть клинических проявлений ЭЭ не коррелирует с гистологической активностью заболевания (СУР – слабая, КД – среднее).

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что выраженность клинических признаков ЭЭ прецизионно не коррелирует с гистологической активностью заболевания [42]. Таким образом, гистологическая оценка остается необходимым инструментом для мониторинга активности заболевания в динамике [7].

Положение 6. Исключительно эндоскопические признаки без последующей гистологической верификации ЭЭ не

являются высокоинформативными при диагностике заболевания (СУР – слабая, КД – низкое).

В настоящее время выделено несколько эндоскопических признаков, ассоциированных с ЭЭ, включая белесые наложения (пятна или экссудаты), множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды, контактную ранимость слизистой, а также стриктуры и сужения пищевода (рис. 2) [1, 8, 43]. Важно отметить, что у 10–32% пациентов с гистологически верифицированным ЭЭ изменения при эндоскопическом обследовании не выявляются [43, 44].

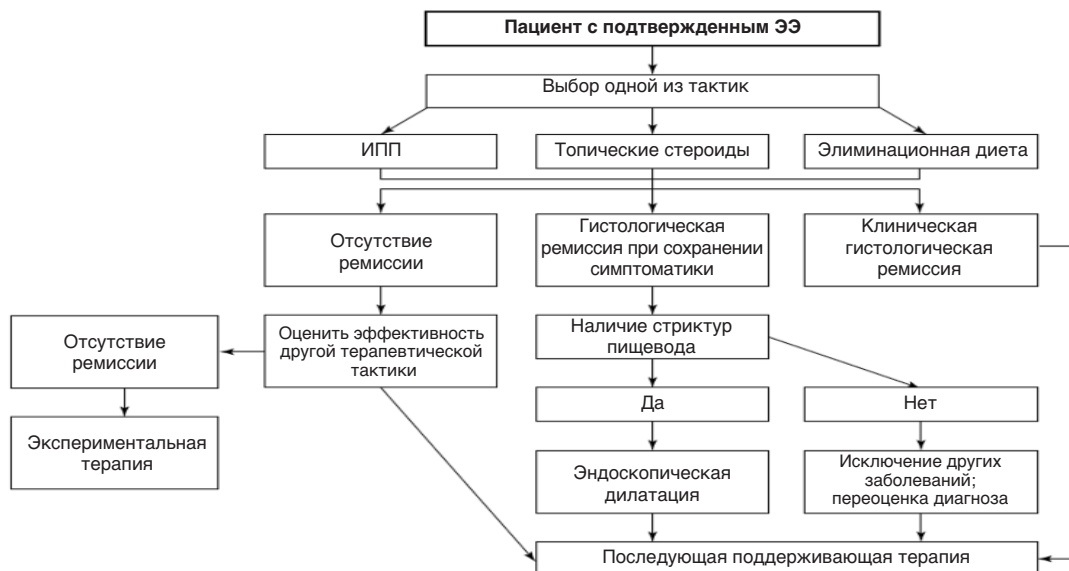
Лечение

В современной клинической практике для лечения ЭЭ используется несколько подходов, включающих применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), топических глюкокортикостероидов (ГКС), а также элиминационной диеты [7]. Выбор терапии должен быть индивидуализированным, учитывая клиническое состояние больного, наличие коморбидного фона (атопические заболевания), а также осложнений (стриктуры пищевода, вклинение пищи). Эффективность инициальной терапии следует оценивать в периоде от 6 до 12 нед, используя эндоскопическое обследование с обязательным забором биоптатов [11]. Эндоскопическая дилатация должна рассматриваться у пациентов, страдающих выраженной дисфагией на фоне ЭЭ при неэффективности вышеназванных терапевтических методов лечения [14]. Алгоритм терапевтической тактики приведен на рис. 3.

Положение 7. Терапия с применением ИПП приводит к индукции клинической и гистологической ремиссии у части пациентов с ЭЭ (СУР – сильная, КД – среднее).

Недавний систематический обзор и метаанализ, обобщивший результаты 33 исследований (619 пациентов с вероятным ЭЭ), продемонстрировал, что использование ИПП позволяет добиться гистологической ремиссии (по критерию менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения) у 50,5% (95% ДИ 42,2–58,7) пациентов и регресса симптоматики заболевания у 60,8% (95% ДИ 48,38–72,2) больных [45]. Данная работа не выявила различий в эффективности терапии у пациентов разных возрастных групп. Тем не менее была отмечена тенденция к увеличению эффективности лечения у пациентов, принимающих ИПП 2 раза в сутки по сравнению с однократным приемом [45]. В целом отмечено, что эффективность антисекреторной терапии у больных ЭЭ выше,

Рис. 3. Терапевтический алгоритм при ЭЭ.
 Fig. 3. Therapeutic algorithm in eosinophilic esophagitis.



Рекомендованные дозы топических ГКС при ЭЭ [11]	
Table 1. Recommended doses of topical corticosteroids for eosinophilic esophagitis [11]	
Препарат (индукция ремиссии)	Возраст и дозы
Флутиказон (впрыск–глоток)	Взрослые: 440–880 мкг дважды в день. Дети: 88–440 мкг от 2 до 4 раз в день (до максимальной взрослой дозы)
Будесонид (густая суспензия)	Взрослые и дети старше 10 лет: 2 мг в день. Дети моложе 10 лет: 1 мг в день

чем у лиц с патологической экспозицией соляной кислоты в пищеводе, верифицированной при проведении рН-метрии [46].

Рекомендуемой дозировкой ИПП при лечении ЭЭ у взрослых является 20–40 мг омепразола (или эквивалентных дозировок других ИПП) дважды в день, а у детей – 1–2 мг на 1 кг массы тела [7].

Положение 8. У пациентов, ответивших на терапию ИПП, долгосрочное применение этого класса препаратов является эффективной тактикой в поддержании ремиссии заболевания (СУР – сильная, КД – низкое).

Как правило, при прекращении использования ИПП на фоне установившейся ремиссии клинико-гистологический рецидив ЭЭ развивается в течение 3–6 мес [11]. Тем не менее отдаленные результаты долгосрочной тактики применения ИПП у этих пациентов остаются неизвестными. Текущие исследования, выполненные на взрослой и педиатрической популяции пациентов с ЭЭ, ограничены периодом наблюдения в 1 год [7]. Таким образом, оптимальной тактикой поддерживающей терапии ЭЭ является постепенное снижение дозировки препарата до уровня, позволяющего обеспечить безрецидивное течение заболевания [47].

Положение 9. Системные ГКС не рекомендованы для лечения ЭЭ (СУР – сильная, КД – среднее).

В одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) продемонстрировано, что применение системных ГКС обладает эквивалентной терапевтической эффективностью в сравнении с топическим ГКС (флутиказон пропионат) при индукции клинической и гистологической ремиссии к 4-й неделе от начала терапии [48]. Тем не менее системные побочные явления (гиперфагия, увеличение массы тела, синдром Иценко–Кушинга и др.) наблюдались у 40% пациентов, принимавших преднизолон. Таким образом, назначение системных ГКС при ЭЭ не сопряжено с повышением терапевтического эффекта, в то время как провоцирует развитие ряда клинически релевантных побочных явлений.

Положение 10. Применение топических ГКС эффективно для достижения гистологической ремиссии у пациентов ЭЭ (СУР – сильная, КД – высокое).

К настоящему времени было проведено 11 рандомизированных контролируемых исследований, изучавших эффективность топических ГКС у пациентов с ЭЭ [7]. Результаты этих исследований были обобщены в нескольких систематических обзорах и метаанализах, продемонстрировавших эффективность этой группы препаратов при достижении гистологической ремиссии ЭЭ [49–52]. В свою очередь влияние топических ГКС на редукцию клинических симптомов ЭЭ неоднозначно. Так, 2 последних метаанализа не продемонстрировали статистически достоверного тренда к регрессу симптомов заболевания по сравнению с плацебо [51, 52]. Рекомендованные дозы топических ГКС при лечении ЭЭ указаны в таблице [11].

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют заключить, что топические ГКС обладают хорошим профилем безопасности при лечении ЭЭ. Наиболее частым побочным явлением был кандидоз пищевода, развившийся примерно у 10% пациентов [7]. Как правило, данное состояние характеризуется асимптоматичным течением и выявляется при повторных эндоскопических исследованиях пищевода.

Положение 11. У пациентов, ответивших на терапию топическими стероидами, долгосрочное назначение этой группы препаратов эффективно при поддержании ремиссии заболевания у части пациентов (СУР – сильная, КД – низкое).

Согласно данным клинического исследования, в котором изучалась эффективность долгосрочной терапии топическим ГКС (суспензия будесонида 0,5 мг/сут) у взрослых пациентов с ЭЭ, продемонстрировано, что 36% пациентов, принимавших будесонид, к 50-й неделе наблюдения сохраняли состояние полной ремиссии (менее 5 эозинофилов в поле зрения), в то время как в группе плацебо клинической эффективности не было достигнуто ни у одного пациента [53].

Положение 12. Эмпирическое применение многокомпонентной элиминационной диетотерапии эффективно у большинства пациентов с ЭЭ (СУР – слабая, КД – среднее).

С учетом низкой чувствительности и специфичности кожных проб для идентификации пищевых аллергенов в 2006 г. было предложено эмпирическое использование многокомпонентной элиминационной диеты у пациентов с ЭЭ [54]. В рамках рассматриваемой тактики диетотерапии исключаются 6 групп продуктов, наиболее часто вызывавших пищевую аллергию в педиатрической практике США (коровье молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, рыба и морепродукты). В пилотном исследовании у детей с ЭЭ многокомпонентная элиминационная диетотерапия привела к клинической и гистологической ремиссии заболевания у 74% пациентов детского возраста [54]. В дальнейшем эквивалентные результаты были получены и в других возрастных группах [55, 56]. Недавний метаанализ, обобщивший результаты 7 исследований, подтвердил высокую эффективность рассматриваемой тактики диетотерапии в рамках индукции гистологической ремиссии ЭЭ как во взрослой, так и в педиатрической популяции (частота ремиссии 72%; 95% ДИ 66–78) [57].

Помимо рассмотренной выше 6-компонентной элиминационной диетотерапии в клинической практике изучались менее строгие варианты диет, в частности соблюдение 4-компонентной элиминационной диетотерапии (исключаются: коровье молоко, яйца, пшеница, бобовые) приводило к ремиссии у 54% пациентов, а использование 2-компонентной элиминационной диеты (исключаются: животное молоко и глютеносодержащие крупы) позволило достигнуть ремиссии ЭЭ в 40% случаев [58, 59].

Положение 13. Пролонгированное исключение пищевых продуктов – триггеров ЭЭ может привести к безмедикаментозной клинической и гистологической ремиссии (СУР – сильная, КД – низкое).

В 2 исследованиях, проведенных во взрослой популяции больных ЭЭ, достигших ремиссии, соблюдение элиминационной диеты позволяло поддерживать клиническую и гистологическую ремиссию в течение 3-летнего периода наблюдения [60, 61]. Аналогичные результаты были достигнуты у детей при проспективном 4-летнем наблюдении [62].

Положение 14. Эндоскопическая дилатация уменьшает проявления дисфагии у примерно 75% пациентов с сужением просвета пищевода на фоне ЭЭ, однако не оказывает влияния на течение воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода (СУР – сильная, КД – среднее).

Эффективность эндоскопической дилатации пищевода у пациентов с ЭЭ преимущественно изучалась в ретроспективных и одноцентровых исследованиях, результаты которых были обобщены в метаанализе, включившем в себя 9 работ (525 взрослых пациентов с ЭЭ). Клинически значимое улучшение зафиксировано у 75% (95% ДИ 58–93) пациентов [63]. Эндоскопическая дилатация является безопасной процедурой, риск перфорации пищевода не превышает 1%. Кроме того, к сегодняшнему дню не было отмечено летальных исходов при ее проведении [63].

Положение 15. В единичных случаях применение иммуносупрессоров (азатиоприн и 6-меркаптопурин) эффективно в индукции и поддержании ремиссии ЭЭ (СУР – слабая, КД – низкое).

К настоящему времени опубликована лишь 1 серия наблюдений, продемонстрировавшая эффективность азатиоприна и 6-меркаптопурина у пациентов с ЭЭ. К сожалению, данная выборка ограничена 3 взрослыми пациентами, требует дальнейшего изучения и не может быть однозначно рекомендована к клиническому применению [64].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O. et al. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 1: 71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O. et al. Eozinofilniy ezofagit: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nabludeniya. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012; 1: 71–81 (in Russian).]
- Goyal A. Eosinophilic esophagitis: short and long-term considerations. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30 (5): 646–52. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000662
- Трухманов А.С. Эозинофильный эзофагит. В кн.: Справочник по гастроэнтерологии. Под ред. В.Т.Ивашкина, С.И.Рапопорта. Изд. 2-е. М.: МИА, 2011; с. 48–9. [Trukhmanov A.S. Eosinophilic esophagitis. In: Handbook of gastroenterology. Ed. V.T.Ivashkin, S.I.Rapoport. Edition 2nd. Moscow: MIA, 2011; p. 48–9. (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (6): 84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniu eozinofil'nogo ezofagita. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28 (6): 84–98 (in Russian).]
- Каибышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. Докладная гастроэнтерология. 2019; 8 (1): 58–83. [Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M. et al. Eozinofilniy ezofagit: sovremenniy vzglad na problemu i sobstvennye klinicheskie nabludeniya. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2019; 8 (1): 58–83 (in Russian).]
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* 2017; 5 (3): 335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Литерра, 2011; с. 267–9. [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. Eosinophilic esophagitis. Rational pharmacotherapy of digestive diseases. Ed. V.T.Ivashkin. Moscow: Litera, 2011; p. 267–9 (in Russian).]
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1419–29.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342–63.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3–20.
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107–18.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679–92.
- Lipka S, Keshishian J, Boyce HW et al. The natural history of steroid-naive eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 592–8.
- Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 500–5.
- Klinner MD, Silveira L, Harris R et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 308–16.
- Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 3–15.
- Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 420–6.
- Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 201–18.
- Foroutan M, Norouzi A, Molaei M et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 28–31.
- Achem SR, Almansa C, Krishna M et al. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1194–201.
- Ricker J, McNear S, Cassidy T et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 27–35.
- Savarino E, Tolone S, Caccaro R et al. Clinical, endoscopic, histological and radiological characteristics of Italian patients with eosinophilic oesophagitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 1033–8.
- Keirin P, Jones D, Remedios M et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 356–61.
- Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1055–61.
- Kapel RC, Miller JK, Torres C et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316–21.
- Castro Jimenez A, Gomez Torrijos E, Garcia Rodriguez R et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42: 407–14.
- van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 47–52.
- González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O et al. The association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asth Immunol* 2017; 118 (5): 582–90. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.02.006
- Remedios M, Campbell C, Jones DM et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3–12.
- Roese J, Fairley SK, Masson JW et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 516–22.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 30–6.
- Saffari H, Peterson KA, Fang JC et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 798–800.
- Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 515–20.
- Salek J, Clayton F, Vinson L et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1288–95.
- Dellon ES, Speck O, Woodward K et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015; 28: 383–90.
- Fiocca R, Mastracci L, Engström C et al. Long-term outcome of microscopic esophagitis in chronic GERD patients treated with esomeprazole or laparoscopic antireflux surgery in the LOTUS trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1015–23.
- Kim HP, Dellon ES. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2018; 14 (6): 358–66.
- Saffari H, Hoffman LH, Peterson KA et al. Electron microscopy elucidates eosinophil degranulation patterns in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1728–34.
- Capocelli KE, Fernando SD, Menard-Katcher C et al. Ultrastructural features of eosinophilic esophagitis: impact of treatment on desmosomes. *J Clin Pathol* 2015; 68: 51–6.
- Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 257–68.
- Safoneeva E, Straumann A, Coslovsky M et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 581–90.

43. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 988–96.
44. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198–206.
45. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13–22.
46. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110–17.
47. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1238–54.
48. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165–73.
49. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015; 16: 431–42.
50. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 797–806.
51. Murali AR, Gupta A, Attar BM et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 31: 1111–9.
52. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e82.
53. Straumann A, Conus S, Degen L et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 400–9.
54. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1097–102.
55. Henderson CJ, Abonia JP, King EC et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1570–8.
56. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1272–9.
57. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–48.
58. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1093–99.
59. Molina-Infante J, Modolell I, Alcedo J et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *United Eur Gastroenterol J* 2016; Suppl. 5: A126.
60. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1451–5.
61. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 797–804.
62. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 145–9.
63. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 713–20.
64. Netzer P, Gschossman JM, Straumann A et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 865–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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. деятель науки РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

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: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

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

Diana T. Dicheva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

Elena G. Lobanova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Andrei V. Zaborovskii – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике

И.Г. Бакулин¹, Д.С. Бордин^{2,3}, О.М. Драпкина⁴, М.С. Журавлева^{✉1}, Ю.В. Кокovina¹, Е.Ю. Павлова¹, Е.А. Семенова¹, М.Ю. Серкова¹, Т.Э. Скворцова¹, Л.В. Федулёнок², С.С. Архипова⁵, А.А. Аскарова⁶, Е.В. Денисова⁷, К.О. Теницкая⁸, Е.В. Чернетова⁹, Т.А. Ильчишина¹⁰, И.В. Василевская¹⁰, Р.Н. Богданов¹¹, Е.Я. Божко¹², Л.М. Асанина¹³, Ю.Г. Власенко¹³, М.Ю. Гвоздева¹⁴, О.И. Дорофеева¹⁵, Е.М. Дулепова¹⁶, О.Ю. Жаринова¹⁷, Е.С. Майоренко¹⁸, Т.Ю. Походун¹⁹, И.А. Семенченко²⁰, А.В. Солонович²¹, М.А. Сухина²², Е.Н. Пономаренко¹, Д.А. Качанов¹, Н.В. Бакулина¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ООО «Медикал Он Груп – Люберцы», Люберцы, Россия;

⁶ФГБУЗ «Поликлиника №3 Центральной клинической больницы» РАН, Москва, Россия;

⁷ООО «Меди-Люкс-ТМ», Санкт-Петербург, Россия;

⁸СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ООО «Медико-санитарная часть №157», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия;

¹²ГУП «Петербургский метрополитен», Санкт-Петербург, Россия;

¹³СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁴СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №85», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №121» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁶ООО «Скандинавский Центр здоровья», Москва, Россия;

¹⁷Международный медицинский центр лечения особо тяжелых патологий опорно-двигательного аппарата, Москва, Россия;

¹⁸Медицинский центр «Будь здоров», Москва, Россия;

¹⁹Медицинский центр «Доброе утро», Москва, Россия;

²⁰ФГБУ «Консультативно-диагностический центр №52» Министерства обороны РФ, Москва, Россия;

²¹ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва, Россия;

²²Медицинский центр «Клиника Семейная», Москва, Россия;

✉ ms_zhuravleva@mail.ru

Аннотация

Цель – установить эпидемиологические и клиничко-эндоскопические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), факторы развития эрозивного эзофагита (ЭЭ) и предикторы эффективности терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов в мегаполисе.

Материалы и методы. В исследование были включены 1433 пациента с ГЭРБ из Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга. Среди обследованных мужчин было 595 (42%), женщин – 838 (58%), средний возраст больных составил 48±16 лет (от 7 лет до 91 года). Дизайн исследования включал 3 визита с интервалом в 4 нед, на которых проводился сбор жалоб, антропометрию, эзофагогастроуденоскопию и диагностику инфицированности *Helicobacter pylori*, оценку приверженности терапии. В качестве кислотосупрессивной терапии 1333 (96%) пациентам был назначен препарат рабепразол.

Результаты. Среди пациентов мужского пола наиболее распространенной оказалась возрастная группа 30–39 лет (30%), среди пациенток – 60–69 лет (23%). У пациентов со стажем ГЭРБ более 5 лет шанс иметь высокую степень изменений слизистой оболочки (СО) пищевода (В–D) был значимо выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет (отношение шансов 1,85). Среди обследованных преобладала доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением (904 человек – 62,7%). На 1-м визите у 614 (47,8%) пациентов выявлен ЭЭ, у 618 (48,1%) – неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ). У пациентов с ЭЭ, инфицированных *H. pylori*, стадии В–D наблюдались в 1,3 раза чаще, чем среди пациентов с ЭЭ без *H. pylori* (95% доверительный интервал 1,02–1,54; $p < 0,05$). Предшествующая терапия ИПП оказалась недостаточно эффективна у 288 (34%) пациентов с ЭЭ и у 559 (66%) пациентов с НЭРБ. На 3-м визите результаты опросника GERD были значимо выше в группе больных с ожирением и в группе курящих по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела и некурящими пациентами. При ЭЭ наименьший процент заживления СО пищевода после 4 нед терапии ИПП наблюдался при стадии D. При высокой приверженности терапии ремиссия достигнута в 95% случаев. Рабепразол оказался эффективным для купирования симптомов заболевания у 81,2% пациентов и заживления СО пищевода – у 79,6%.

Заключение. Установлены факторы, повышающие риск развития ЭЭ: избыточная масса тела и ожирение, окружность талии выше нормальных значений, стаж заболевания более 5 лет, инфицированность *H. pylori*, наличие коморбидной патологии и сопутствующей лекарственной терапии. На эффективность терапии ИПП оказывают значимое влияние курение, степень тяжести ЭЭ, выбор и продолжительность лечения ИПП и приверженность пациентов терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, изжога, ингибиторы протонной помпы, *H. pylori*.

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190581

Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease in real clinical practice

Igor G. Bakulin¹, Dmitriy S. Bordin^{2,3}, Oxana M. Drapkina⁴, Mariia S. Zhuravleva^{✉1}, Yulia V. Kokovina¹, Elena Y. Pavlova¹, Elena A. Semenova¹, Margarita Y. Serkova¹, Tatyana E. Skvortchova¹, Ludmila V. Fedulenkova², Svetlana S. Arhipova⁵, Aiman A. Askarova⁶, Elena V. Denisova⁷, Kseniya O. Tenitskaya⁸, Elena V. Chernetova⁹, Tatyana A. Ilchishina¹⁰, Irina V. Vasilevitskaia¹⁰, Roman N. Bogdanov¹¹, Ekaterina J. Bozhko¹², Lyudmila M. Asanina¹³, Juliya G. Vlasenko¹³, Marina Y. Gvozdeva¹⁴, Olga I. Dorofeeva¹⁵, Ekaterina M. Dulepova¹⁶, Olga Y. Zharinova¹⁷, Ekaterina S. Majorenko¹⁸, Tatyana Y. Pohodun¹⁹, Irina A. Semenchenko²⁰, Anna V. Solonovich²¹, Marina A. Sukhina²², Ekaterina N. Ponomarenko¹, Dmitriy A. Kachanov¹, Natalya V. Bakulina¹

- ¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
²Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;
³Tver State Medical University, Tver, Russia;
⁴National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;
⁵Medical On Group-Lyubersy, Lyubersy, Russia;
⁶Policlinic №3 of the Central Clinical Hospital of RAS, Moscow, Russia;
⁷Medi-Lux-TM, Saint Petersburg, Russia;
⁸Oncological Dispensary of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia;
⁹Medical Clinic №157, Saint Petersburg, Russia;
¹⁰Medical Holding "SM-Clinic", Saint Petersburg, Russia;
¹¹Aleksander hospital, Saint Petersburg, Russia;
¹²Policlinic of the Saint Petersburg Metropolitan, Saint Petersburg, Russia;
¹³City Consultative Diagnostic Center №1, Saint Petersburg, Russia;
¹⁴Consultative and Diagnostic Center №85, Saint Petersburg, Russia;
¹⁵Consultative and Diagnostic Policlinic №121, Saint Petersburg, Russia;
¹⁶Scandinavian Health Center, Moscow, Russia;
¹⁷International Medical Center for treatment of especially serious pathologies of the musculoskeletal system, Moscow, Russia;
¹⁸Medical Center "Be healthy", Moscow, Russia;
¹⁹Medical Center "Dobromed", Moscow, Russia;
²⁰Consultative and Diagnostic Center №52, Moscow, Russia;
²¹Medical Center in Kolomenskoe, Moscow, Russia;
²²Medical Center "Family Clinic", Moscow, Russia
✉ms_zhuravleva@mail.ru

Abstract

Aim. To define the epidemiological, clinical and endoscopic features of GERD, factors for development of erosive esophagitis (EE) and predictors of the effectiveness of PPI therapy in patients of a megapolis.

Materials and methods. The study included 1433 patients with GERD from Moscow, Moscow region and St. Petersburg. There were 595 (42%) men and 838 (58%) women with the average age 48±16 years (from 7 to 91 years) among the examined patients. The study design included 3 visits with an interval of 4 weeks, during which complaints and anamnestic data gathering, anthropometry, upper endoscopy, tests for *Helicobacter pylori* infection and adherence evaluation were performed. For acid-suppression rabeprazole was prescribed for most of the patients (1333, 96%).

Results. Among the male patients, the most common was the age group of 30–39 years (30%), among women – 60–69 years (23%). In patients with the duration of GERD for more than 5 years, the chance of having a high degree of changes in the esophagus mucous (erosive esophagitis B–D) was significantly higher than in patients with the disease duration for less than 5 years (OR 1.85). The proportion of patients with overweight and obesity dominated among the examined (904 patients – 62.7%). At visit 1, in 614 (47.8%) patients EE was found, and in 618 (48.1%) – NERD. In patients with EE infected with *H. pylori*, B–D stages were observed 1.3 times more often than among patients with EE without *H. pylori* ($p < 0.05$, 95% CI 1.02–1.54). Previous PPI therapy was not effective enough in 288 (34%) patients with EE and in 559 (66%) patients with NERD. At visit 3, the results of the GERD questionnaire were significantly higher in the group of patients with obesity and in the group of smokers compared with patients with normal BMI and non-smoking patients. The lowest percentage of mucous healing after 4 weeks of PPI therapy was observed among patients with EE stage D. Among patients with high adherence to therapy, remission was achieved in 95% of cases. PPI rabeprazole was effective in relieving symptoms of the disease in 81.2% of patients and in healing of the esophagus mucous – in 79.6%.

Conclusion. Excess body weight and obesity, waist circumference above normal values, duration of GERD for more than 5 years, *H. pylori*, the presence of comorbid pathology and concomitant drug therapy increases the risk of EE development. The effectiveness of PPI therapy is significantly influenced by smoking, the severity of EE, the choice and duration of PPI treatment, and patient adherence to the therapy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, non-erosive reflux disease, heartburn, proton pump inhibitors, *H. pylori*.

For citation: Bakulin I.G., Bordin D.S., Drapkina O.M. et al. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease in real clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 15–22. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190581

Введение

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает первое место по распространенности среди гастроэнтерологической патологии и встречается у 8–40% населения, включая лиц обоих полов и всех возрастных групп [1–3]. По данным многих исследований, ежедневная изжога наблюдается у 5–7% населения. За последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ в развитых странах мира. Так, за последние 10 лет в странах Европы и США регистрируют увеличение частоты встречаемости ГЭРБ в 3 раза, в то время как распространенность хеликобактерной инфекции снижается [2–4]. В России распространенность ГЭРБ составляет от 13,3 до 23,6% населения [5].

Известно, что клиничко-эндоскопическая картина ГЭРБ характеризуется одним из двух возможных фенотипов: эрозивный эзофагит (ЭЭ) или неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) с/без катаральных изменений слизистой оболочки (СО) пищевода. Кроме того, при отсутствии эндоскопических изменений СО пищевода в зависимости от времени экспозиции кислоты в пищеводе и связи рефлюкса с клинической симптоматикой по данным рН-импедансометрии у пациента могут быть диагностированы гиперчувствительный пищевод или функциональная изжога [6–8]; табл. 1.

В настоящее время нет единого мнения о том, являются ли различные фенотипы ГЭРБ вариантами одного заболевания, которые могут прогрессировать от НЭРБ до ЭЭ и пищевода Баррета (ПБ). Кроме того, приводятся данные, что НЭРБ может трансформироваться в ЭЭ лишь в 10%

случаев. Тем не менее проспективные данные других исследований демонстрируют частые «взаимопереходы» НЭРБ и ЭЭ легкой степени тяжести, а также трансформацию НЭРБ в ЭЭ тяжелой степени и ПБ в течение 2 лет наблюдения. В свою очередь, гиперчувствительный пищевод и функциональная изжога, по мнению ряда экспертов, относятся к функциональным гастроинтестинальным расстройствам и нередко сочетаются с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией (ФД) [9–11].

Гетерогенность патогенеза ГЭРБ обуславливает трудности при выборе тактики обследования пациента и постановке диагноза, а также диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению [11–13]. Сегодня не существует «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ. Каждый из используемых методов диагностики подтверждает один из патогенетических механизмов развития заболевания при определенном фенотипе ГЭРБ и имеет свои ограничения (табл. 2). Большинство мировых и отечественных рекомендаций разработаны ступенчатые алгоритмы обследования в зависимости от исходных характеристик пациента [1, 4, 14–18]. При этом впервые обратившемуся больному с жалобами на изжогу и регургитацию в большинстве случаев необходимо выполнить эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС) для исключения ЭЭ и других заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19].

Отдельным направлением обследования пациента с ГЭРБ является диагностика инфицированности *Helicobacter pylori* с последующим проведением эрадикационной те-

Таблица 1. Спектр фенотипов ГЭРБ
Table 1. GERD phenotypes spectrum

Фенотип	Клиническая симптоматика	Эндоскопические изменения СО пищевода	Результаты pH-импедансометрии
ЭЭ	+/-	Эрозивные	Патологический рефлюкс, нарушения моторики пищевода, связь с симптомами есть/нет
НЭРБ с катаральным эзофагитом	+/-	Катаральные	Патологический рефлюкс, нарушения моторики пищевода, связь с симптомами есть/нет
Эндоскопически негативная ГЭРБ	+	Отсутствуют	Патологический рефлюкс, есть связь с симптомами
Гиперчувствительный пищевод	+	Отсутствуют	Физиологический рефлюкс, есть связь с симптомами
Функциональная изжога	+	Отсутствуют	Физиологический рефлюкс, нет связи с симптомами

Таблица 2. Основные методы диагностики ГЭРБ в реальной клинической практике
Table 2. Main diagnostic methods for GERD in real clinical practice

Метод	Показания	Чувствительность/специфичность, %
Анализ симптомов заболевания	Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ	70/67 Низкое прогностическое значение
Опросники симптомов (GERDQ)	Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ	70/65 Низкое прогностическое значение
Тест с ИПП	Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ	71/44 Не является убедительным критерием диагностики ГЭРБ
Тест с однократным приемом альгината [20]	Первичная дифференциальная диагностика между ГЭРБ и другой патологией верхних отделов ЖКТ	96/87
Эмпирическая терапия ИПП в течение 8 нед	Наличие типичных клинических симптомов ГЭРБ – изжоги и регургитации, при отсутствии симптомов тревоги и факторов риска развития другой патологии верхних отделов ЖКТ	78/54
ЭГДС, осмотр в NBI-режиме	<ul style="list-style-type: none"> Наличие симптомов тревоги, некардиальных болей в грудной клетке, внепищеводных проявлений ГЭРБ Исключение другой патологии верхних отделов ЖКТ Выявление ЭЭ, осложнений ГЭРБ (ПБ, стриктуры пищевода, аденокарцинома пищевода) Рефрактерность эмпирической терапии ИПП в течение 8 нед 	30–40/30–40
pH-импедансометрия [21]	<ul style="list-style-type: none"> Атипичные симптомы ГЭРБ Дифференциальная диагностика между НЭРБ, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой Перед оперативным лечением 	77–100/85–100
Внутриполостная манометрия пищевода [22]	<ul style="list-style-type: none"> Перед оперативным лечением Рефрактерность эмпирической терапии ИПП в течение 8 нед 	Низкие чувствительность и специфичность

Примечание. GERDQ – The Reflux Disease Questionnaire.

рапии. На сегодня взаимовлияние *H. pylori* и ГЭРБ недостаточно изучено. В ряде исследований установлена негативная ассоциация *H. pylori*-инфекции и наличия ГЭРБ [23]. Однако в других исследованиях показано, что *H. pylori* не влияет на время экспозиции кислоты в пищеводе [24]. Следует отметить, что при инфицированности более патогенными штаммами реже наблюдаются тяжелые формы ЭЭ и ПБ, что, вероятно, обусловлено развитием атрофического гастрита с низкой кислотопродукцией. Другим важным аргументом в пользу необходимости оценки *H. pylori*-статуса является высокий риск прогрессирования атрофии СО тела желудка, развития метаплазии и аденокарциномы желудка у пациентов, инфицированных *H. pylori*, на фоне длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Таким образом, в регионах с высокой распространенностью данной инфекции, а также заболеваемостью язвенной болезнью и раком желудка пациентам с ГЭРБ необходима диагностика инфицированности *H. pylori* [4, 25].

Согласно мировым и отечественным рекомендациям препаратами 1-й линии для лечения пациентов с ГЭРБ являются ИПП [26]. Однако многочисленными исследованиями показано, что у 1/2 пациентов наблюдается рефрактерное к терапии ИПП течение заболевания. Так, у 20–50% симптомы ГЭРБ и/или эндоскопические признаки повреждения СО пищевода сохраняются на фоне терапии ИПП в течение 8 нед [25, 26]. У 50–90% пациентов на фоне поддерживающей терапии или в течение 1 года после отмены ИПП симптомы заболевания рецидивируют [27]. Обсуждаются следующие возможные причины рефрактерности к терапии ИПП: низкая приверженность пациентов

лечению, неэффективное подавление кислотопродукции, индивидуальные особенности фармакокинетики ИПП, сохраняющиеся на фоне терапии ИПП слабо-кислые и щелочные рефлюксы, висцеральная гиперчувствительность, наличие других заболеваний верхних отделов ЖКТ, избыточная масса тела и особенности питания пациента. В связи с этим предложены различные методы и алгоритмы лечения ГЭРБ, учитывающие индивидуальные механизмы возникновения симптомов и рефрактерности течения заболевания, повышающие эффективность терапии данной патологии и включающие нормализацию моторики пищевода и кардиального жома, коррекцию психологического статуса и восприятия боли, эндоскопические и хирургические методы лечения [11–13, 28, 29].

Представленный в статье анализ данных наблюдения пациентов с ГЭРБ в реальной клинической практике в рамках научно-образовательного проекта «Гастроэнтерология двух столиц» позволяет установить эпидемиологические и клинико-эндоскопические особенности ГЭРБ, факторы развития ЭЭ и предикторы эффективности терапии ИПП.

Цель исследования – установить эпидемиологические и клинико-эндоскопические особенности ГЭРБ, факторы развития ЭЭ и предикторы эффективности терапии ИПП у пациентов в мегаполисе.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 1433 пациента с ГЭРБ из Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга, находившиеся на момент включения в исследование под наблюдением гастроэнтеролога в течение различного перио-

да времени. Диагноз ГЭРБ был установлен на основании типичной клинической картины заболевания (жалоб на изжогу и регургитацию 2 и более раз в неделю) и эндоскопических данных. Среди обследованных мужчин было 595 (42%), женщин – 838 (58%). Средний возраст больных составил 48 ± 16 лет (от 7 лет до 91 года).

Дизайн исследования включал 3 визита с интервалом в 4 нед. На каждом визите проводили сбор жалоб с использованием опросника GERD [30], анамнестических данных, включающих сопутствующую лекарственную терапию и статус курения; физикальное обследование с антропометрией; ЭГДС, а также оценку приверженности терапии с помощью теста Мориски-Грина. Кроме того, на 1-м визите проводили сбор анамнестических данных, включающих сопутствующую лекарственную терапию и статус курения, и диагностику инфицированности *H. pylori*. Все полученные данные регистрировались в разработанной электронной истории болезни.

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

В качестве потенциальных факторов, влияющих на тяжесть эндоскопических изменений СО пищевода, были проанализированы возраст, расовая принадлежность, результаты опросника GERD, длительность заболевания, предшествующая терапия ИПП, сопутствующая терапия, статус курения, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), *H. pylori*-статус.

В качестве потенциальных факторов, влияющих на эффективность терапии, были проанализированы возраст; пол; ИМТ и ОТ; статус курения; степень тяжести ЭЭ на момент начала терапии; *H. pylori*-статус; наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД); выбор и длительность терапии ИПП; развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР); приверженность пациентов лечению.

Результаты исследования

Анализ возрастных и гендерных особенностей пациентов показал, что ГЭРБ встречалась во всех возрастных группах, при этом среди мужчин наиболее распространенной оказалась возрастная группа 30–39 лет (30% мужчин), среди женщин – 60–69 лет (23% женщин). Между возрастом пациентов в группах с разной степенью тяжести ЭЭ с помощью χ^2 -критерия Краскела-Уоллиса значимые различия ($p > 0,05$) не выявлены. Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым заболеваемость ГЭРБ выше в возрастной группе старше 40 лет, а гендерные различия в течении ГЭРБ касаются ЭЭ и ПБ, которые у мужчин встречаются в 2–3 и 10 раз чаще соответственно, чем у женщин.

Распределение пациентов по длительности заболевания на момент 1-го визита представлено на рис. 1. У большинства (35%) пациентов длительность заболевания составила от 1 до 2 лет.

Анализ отношения шансов (ОШ) показал, что у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет шанс иметь высокую степень изменений СО пищевода (В, С или D) значимо выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет (ОШ 1,85).

Сопутствующая терапия 130 (9%) пациентов включала ацетилсалициловую кислоту в малых дозах, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, статины и комбинацию данных препаратов. При наличии сопутствующей терапии у всех пациентов диагностировали ЭЭ, среди которых у большинства ($n=534$; 93%) выявлены ста-

дии А и В, что требовало проведения дифференциальной диагностики с лекарственно-индуцированными поражениями пищевода.

Среди обследованных 914 (65%) пациентов не курили, 200 (14%) – курили в прошлом, 299 (21%) – продолжали курить. При этом у пациентов с ЭЭ с помощью критерия согласия χ^2 не выявлено значимых различий между курением и степенью тяжести изменений СО пищевода (группы А и В–D). Согласно литературным данным, роль курения в развитии ГЭРБ недостаточно определена, в то время как канцерогенное действие табачного дыма не вызывает сомнений [4].

Доля пациентов с нормальным ИМТ составила 34,8% (502 человека), ИМТ < 20 кг/м² был выявлен у 36 (2,5%) человек. Установлена прямая умеренная корреляционная связь между ИМТ и возрастом пациентов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена – 0,39). ОТ выше нормальных значений среди пациентов мужского пола выявлена у 193 (39%) пациентов, среди пациенток – у 380 (56%) человек. С помощью непараметрического χ^2 -критерия Краскела-Уоллиса не выявлены значимые различия ($p > 0,05$) между ИМТ, ОТ пациентов и разными стадиями ЭЭ.

Вместе с тем в ряде работ приводятся данные о том, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с развитием ГЭРБ. Так, F. Mazzoleni и соавт. (2019 г.) в рандомизированном клиническом исследовании пациентов с ФД HEROES-GERD ($n=404$) показали, что ЭЭ при избыточной массе тела встречается достоверно чаще ($p=0,015$) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, а именно у 13,6 и 6,0% пациентов соответственно [24]. При этом достоверные различия ($p=0,006$) обнаруживаются и по распространенности ЭЭ в зависимости от ОТ: 15,4% – при ОТ выше нормы и 6,7% – при нормальных значениях ОТ.

Анализ результатов опросника GERD показал, что на момент 1-го визита умеренная и высокая вероятность ГЭРБ была определена у 635 (44%) и 560 (39%) пациентов соответственно. Обращает внимание, что с помощью критерия Манна-Уитни выявлены значимые ($p < 0,05$) более высокие результаты опросника GERD у мужчин по сравнению с женщинами, в группе пациентов старше 45 лет по сравнению с пациентами моложе 45 лет, а также в группе пациентов с ИМТ > 25 кг/м² по сравнению с группой пациентов с ИМТ < 25 кг/м².

У 238 (17%) пациентов по данным опросника GERD была определена низкая вероятность ГЭРБ, что отражает возможность наличия повреждения СО пищевода при отсутствии клинической симптоматики. В то же время в группе пациентов с ЭЭ с помощью критерия Манна-Уитни выявлены значимые различия ($p < 0,05$) между степенью тяжести изменений в пищеводе (А и В–D) в зависимости от результатов опросника GERD: в группе пациентов с ЭЭ стадии В–D результаты опросника GERD значимо выше по сравнению с группой пациентов с ЭЭ стадии А. Чувствительность опросника GERD в диагностике ЭЭ составила 82%, специфичность – 16%. Таким образом, опросник GERD позволяет предположить более выраженные изменения СО пищевода, но не применим для дифференциальной диагностики между ЭЭ, НЭРБ и другими заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Распределение пациентов в зависимости от эндоскопических признаков изменений СО пищевода на 1-м визите представлено на рис. 2. У 614 (47,8%) пациентов выявлен ЭЭ, у 618 (48,1%) – НЭРБ с/без катаральных изменений СО пищевода. Таким образом, по данным наблюдения пациентов с ГЭРБ в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге распространенность двух основных фенотипов ГЭРБ – ЭЭ и НЭРБ – приблизительно равна. Однако согласно литературным данным в последнее десятилетие чаще диагностируется НЭРБ, составляющая около 70% случаев [9–11].

Рис. 1. Распределение пациентов по длительности ГЭРБ.
Fig. 1. Distribution of patients according to GERD duration.

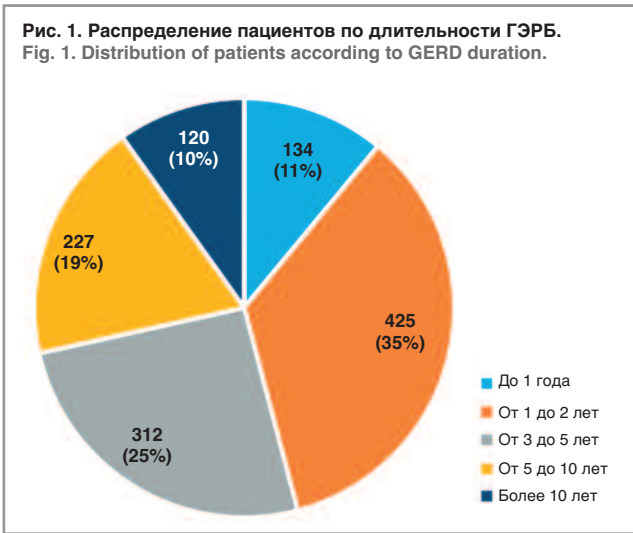


Рис. 2. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от эндоскопических изменений СО пищевода.
Fig. 2. Distribution of patients with GERD depending on endoscopic changes in the esophageal mucosa.

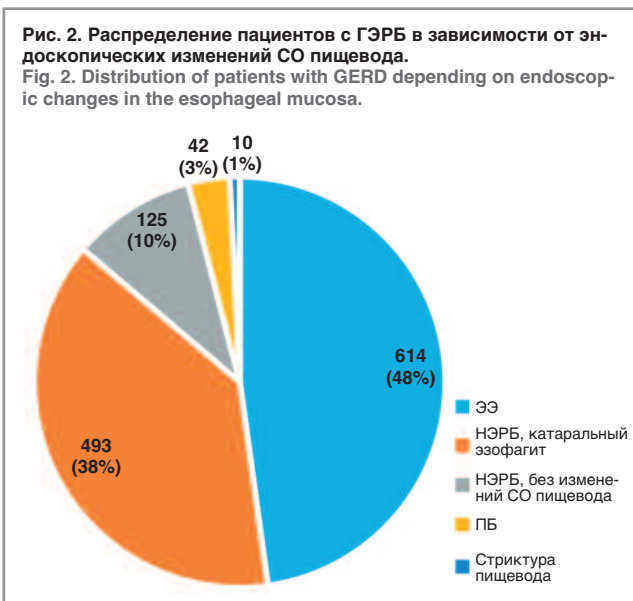


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от стадии ЭЭ и H. pylori-статуса.
Fig. 3. Distribution of patients depending on EE stage and H. pylori status.

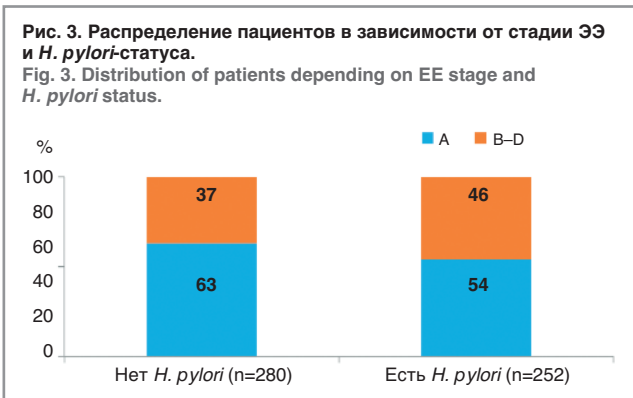
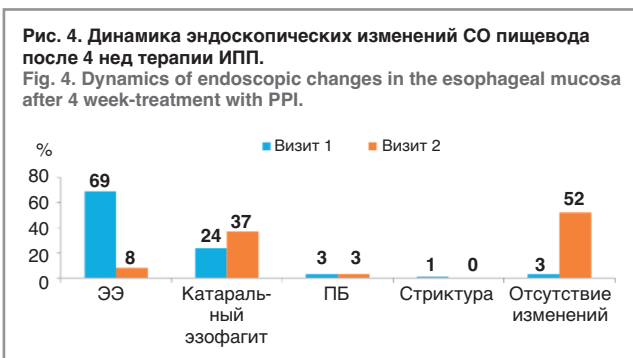


Рис. 4. Динамика эндоскопических изменений СО пищевода после 4 нед терапии ИПП.
Fig. 4. Dynamics of endoscopic changes in the esophageal mucosa after 4 week-treatment with PPI.



Диагностика *H. pylori*-статуса выполнена всем больным с ГЭРБ, среди которых у 271 (23%) выявлена *H. pylori*. Наиболее часто используемыми методами диагностики инфицированности *H. pylori* оказались быстрый уреазный тест, хелик-тест, 13С-уреазный дыхательный тест и серологический метод диагностики. Установлена прямая корреляционная связь между наличием *H. pylori* и вероятностью более выраженных эрозивных изменений СО пищевода (ЭЭ стадии В–D). Так, у пациентов с ЭЭ, инфицированных *H. pylori*, стадии В–D наблюдались в 1,3 раза чаще, чем среди пациентов с ЭЭ без *H. pylori* ($p < 0,05$, 95% доверительный интервал 1,02–1,54); рис. 3.

Среди пациентов, принимавших ИПП до включения в исследование, предшествующая терапия ИПП оказалась недостаточно эффективна у 288 (34%) пациентов с ЭЭ и у 559 (66%) пациентов с НЭРБ. Тот факт, что при НЭРБ терапия ИПП оказывается недостаточно эффективной чаще, чем при ЭЭ, можно объяснить тем, что механизмы развития данного фенотипа могут быть не связаны с повышенной кислотопродукцией.

В качестве кислотосупрессивной терапии 1333 (96%) пациентам с ГЭРБ был назначен препарат с международным непатентованным наименованием рабепразол. Кроме того, большинству пациентов (997 из 1419; 70%) назначалась дополнительная терапия: альгинаты, урсодезоксихолевая кислота, прокинетики, антациды. Следует отметить, что при более выраженных изменениях СО пищевода (ЭЭ стадии С, D) частота назначения дополнительной терапии оказалась выше, чем при менее выраженных (стадия А, В).

На фоне проводимой терапии у 2,4% (32 из 1341) пациентов наблюдались НЛР, которые в 85,1% протекали в легкой форме. Среди НЛР зарегистрированы диарея, констипации, боли в животе, головная боль, головокружение, общее недомогание, горечь во рту, тошнота. НЛР, препятствующие продолжению терапии, не наблюдались.

Эффективность терапии ИПП оценивали на основании динамики результатов опросника и эндоскопических данных (заживление эрозий и исчезновение катаральных изменений СО пищевода) на 2 и 3-м визитах.

На 2-м визите 315 (22%) пациентам выполнена ЭГДС, по данным которой у 164 (52%) пациентов достигнута эндоскопическая ремиссия (рис. 4). Однако у 26 (8%) пациентов сохранялись эрозивные изменения СО пищевода, у 115 (37%) – катаральный эзофагит. Наименьший процент заживления СО наблюдался среди пациентов с ЭЭ стадии D. Заживление СО пищевода на 2-м визите оказалось независимым от развития НЛР.

Пациентам, достигшим эндоскопической ремиссии, была назначена поддерживающая антисекреторная терапия. Пациентам с ЭЭ и катаральным эзофагитом была продолжена терапия ИПП в прежнем режиме дозирования.

При анализе динамики результатов опросника GERD к 3-му визиту выявлено значимое ($p < 0,05$) увеличение доли пациентов с низкой вероятностью ГЭРБ. Наибольший процент низкой вероятности ГЭРБ наблюдался в группе пациентов, получающих терапию рабепразолом (81,2%), наименьший – в группе пациентов, получающих терапию омепразолом (28,6%).

С помощью Н-критерия Краскела–Уоллиса выявлено значимое ($p < 0,05$) влияние ИМТ и статуса курения на результаты опросника GERD на 3-м визите. Так, результаты опросника GERD были значимо выше в группе больных с ожирением, а также в группе курящих по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ и некурящими пациентами. Таким образом, ожирение и курение являются предикторами недостаточной эффективности терапии ИПП при ГЭРБ.

Положительная динамика клинической симптоматики коррелировала с положительной динамикой эндоскопической картины. На 3-м визите ЭГДС была выполнена 514 (36%) пациентам, среди которых лишь у 14 (2,7%) сохраня-

лись эрозивные изменения, у 81 (16%) – катаральный эзофагит, у 8 (1,5%) – ПБ, у 1 (0,2%) – стриктура пищевода.

Для оценки приверженности пациентов терапии был использован тест Мориски–Грина, включающий в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4), определяющие, пропускает ли пациент прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препарата. При низкой приверженности терапии (0 баллов по результатам теста Мориски–Грина) наблюдался низкий процент достижения ремиссии (33%), в то время как при высокой приверженности терапии (4 балла) ремиссия достигнута в 95% случаев.

Обсуждение

Среди обследованной популяции пациентов с ГЭРБ в равной степени встречались два основных фенотипа заболевания – ЭЭ и НЭРБ, хотя, согласно литературным данным, в последнее десятилетие распространенность НЭРБ выше, чем ЭЭ [2, 8].

Учитывая высокую степень инфицированности *H. pylori* в Российской Федерации, всем пациентам выполнена оценка *H. pylori*-статуса. Анализ данных наблюдения пациентов установил прямую корреляционную связь между инфицированностью *H. pylori* и вероятностью более выраженных эрозивных изменений СО пищевода. Данный факт требует дальнейшего изучения течения ГЭРБ у группы пациентов после эрадикации *H. pylori*.

Статистический анализ полученных данных установил, что значимыми факторами, способствующими развитию ЭЭ, являются возраст старше 30 лет для мужчин и 60 лет для женщин, избыточная масса тела и ожирение, ОТ выше нормальных значений, стаж заболевания более 5 лет, инфицированность *H. pylori*, наличие коморбидной патологии и сопутствующей лекарственной терапии. Такие факторы, как статус курения, результаты опросника GERD и предшествующая терапия ИПП, не оказывают значимого влияния на вероятность развития ГЭРБ.

На эффективность терапии ИПП оказывают значимое влияние следующие факторы: фенотип ГЭРБ; ИМТ и ОТ; статус курения; степень тяжести ЭЭ на момент начала терапии; выбор и длительность лечения ИПП, а также приверженность пациентов терапии. После 8 нед терапии ИПП наблюдалась достоверная зависимость результатов опросника GERD от ИМТ, ОТ и статуса курения пациентов. Так, результаты опросника GERD были значимо выше в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением, ОТ выше нормальных значений и у курящих. При ЭЭ терапия ИПП эффективна чаще, чем при НЭРБ. В свою очередь при ЭЭ наименьший процент заживления СО после 4 нед терапии ИПП наблюдался при стадии Д. После 4 нед терапии ИПП эндоскопическая ремиссия достигнута у 52% пациентов с различными фенотипами ГЭРБ, после 8 нед терапии ИПП – у 79,6%. Несмотря на предшествующую терапию ИПП, лечение препаратом с рабепразолом оказалось эффективным для купирования симптомов заболевания у 81,2% пациентов и заживления СО пищевода – у 79,6% пациентов.

Возраст, пол, *H. pylori*-статус, наличие ГПОД и развитие НЛР явились факторами, не оказывающими значимого влияния на эффективность ИПП.

Заключение

Два основных фенотипа ГЭРБ встречались в популяции жителей Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга с равной частотой, что отличается от мировых данных, согласно которым распространенность НЭРБ выше, чем ЭЭ. Характерными демографическими особенностями пациентов с ГЭРБ были возраст старше 30 лет для мужчин и старше 60 лет – для женщин.

Установлены факторы, повышающие риск развития ЭЭ: избыточная масса тела и ожирение, ОТ выше нормальных значений, стаж заболевания более 5 лет, инфицированность *H. pylori*, наличие коморбидной патологии и сопутствующей лекарственной терапии, что требует проведения лечебно-профилактических мероприятий (снижение массы тела, рациональная терапия коморбидной патологии, эрадикация *H. pylori*) для профилактики ЭЭ у пациентов с ГЭРБ.

Выявлены факторы, оказывающие значимое влияние на эффективность терапии ИПП при ГЭРБ: курение, степень тяжести ЭЭ, выбор и продолжительность лечения ИПП, а также приверженность пациентов терапии. Кроме того, несмотря на предшествующую терапию ИПП, рабепразол оказался эффективным для купирования симптомов заболевания у 81,2% пациентов и заживления СО пищевода – у 79,6% пациентов. В случае неэффективности терапии ИПП целесообразно выявление неблагоприятных факторов, способствующих реализации патогенеза ГЭРБ, а также дальнейшее обследование, включающее рН-импедансометрию, гистологическое исследование биопатов СО пищевода и оценку психологического статуса.

В связи с низкой специфичностью жалоб на изжогу и регургитацию, а также высокой инфицированностью *H. pylori* в РФ минимальным необходимым объемом обследования пациента с ГЭРБ являются ЭГДС и диагностика инфицированности *H. pylori*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация: М., 2014. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Gastroesophageal/naia refluksnaia bolezni. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskaia Gastroenterologicheskaja Assotsiatsia: Moscow, 2014 (in Russian).]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871–80.
- Gyawali CP, Kahrlas PJ, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351–62.
- Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология*. 2016; 5–16: 33–9. [Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Rasprostranennost' khelikobakternoi infektsii u patsientov gastroenterologicheskogo profilia v Sankt-Peterburge. *Farmateka. Gastroenterologiya/Gepatologiya*. 2016; 5–16: 33–9 (in Russian).]
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (MEGRE). *Терапевтический архив*. 2011; 83 (1): 45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniia "Epidemiologiya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v Rossii" (MEGRE). *Therapeutic Archive*. 2011; 83 (1): 45–50 (in Russian).]
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrlas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.
- Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т. и др. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2005; 15 (1): 40–5. [Bondarenko O.Yu., Zakharova N.V., Ivashkin V.T. et al. Dinamika simptomov i endoskopicheskoi kartiny pri standartnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2005; 15 (1): 40–5 (in Russian).]
- Nikaki K, Woodl P, Sifrim D. Adult and paediatric GERD: diagnosis, phenotypes and avoidance of excess treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 529–42.
- Modlin IM et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74–88.
- Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: An umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 371–80.
- Бордин Д.С. Клинико-патогенетические варианты ГЭРБ и их дифференцированная терапия: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ Москвы, 2010.

- [Bordin D.S. Kliniko-patogeneticheskie varianty GERB i ikh differentsirovannaya terapiya: Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow: Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut gastroenterologii DZ Moskvy, 2010 (in Russian).]
12. Саблин О.А. ГЭРБ и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, 2004.
[Sablina O.A. GERB i ee vnepishchevodnye proiavleniya: kliniko-diagnosticheskoe znachenie dvigatel'nykh disfunktsii verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. Dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova, 2004 (in Russian).]
 13. Евсютина Ю.В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. Дис. ... канд. мед. наук. М.: Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, 2015.
[Evsutina Yu.V. Kliniko-morfologicheskie kharakteristiki gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni, refrakternoi k lecheniiu ingibitorami protonnoi pompy. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow: Perviy MGUMU im. I.M. Sechenova, 2015 (in Russian).]
 14. Hiltz SW, Black E, Modlin IM et al. AGA Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1385–91.
 15. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux testindisease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–28.
 16. Fock KM, Talley N, Goh KL et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402–15.
 17. Roman S, Gyawali CP, Savarino E et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1–15.
 18. 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 L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. et al. VI natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (VI Moskovskie soglasheniya) Ekspерim. i klin. gastroenterologiya. 2017; 2 (138): 3–21 (in Russian).]
 19. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурин Т.С. и др. Большой с изжогой: тактика врача общей практики. Лечащий врач. 2009; 7: 5–9.
[Lazebnik L.B., Bordin D.S., Kozhurina T.S. et al. Bol'noi s izzhogoi: taktika vracha obshchei praktiki. Lechashchii vrach. 2009; 7: 5–9 (in Russian).]
 20. 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 D.S., Masharova A.A., Drozdov V.N. et al. Diagnosticheskoe znachenie al'ginatnogo testa pri gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Ekspерim. i klin. gastroenterologiya. 2010; 12: 102–7 (in Russian).]
 21. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013.
[Bordin D.S., Yanova O.B., Valitova E.R. Metodika provedeniya i klinicheskoe znachenie impedans-rN-monitoringa. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Medpraktika-M, 2013 (in Russian).]
 22. Кайбышева В.О., Bredenoord A.J., Бордин Д.С. и др. Методология проведения, анализ результатов и клиническое значение манометрии пищевода высокого разрешения. Докладная гастроэнтерология. 2018; 1: 4–27.
[Kaibysheva V.O., Bredenoord A.J., Bordin D.S. et al. Metodologiya provedeniya, analiz rezul'tatov i klinicheskoe znachenie manometrii pishchevoda vysokogo razresheniya. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2018; 1: 4–27 (in Russian).]
 23. Mari A, Mahroum N, Bragazzi NL et al. Demographics and Clinical and Endoscopic Characteristics of Patients with *Helicobacter pylori* Infection and Gastroesophageal Reflux Disease: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 3819893. DOI: 10.1155/2019/3819893
 24. Mazzoleni F, Mazzoleni LE, de Magalhães Francesconi CF et al. Potential roles of *Helicobacter pylori* treatment, body mass index and waist circumference in the causation of erosive esophagitis: a randomized clinical trial (HEROES-GERD). *Int J Obesity* 2019. DOI: 10.1038/s41366-019-0391-3.
 25. Boeckstaens GE, Smout A. Systemic review: role of acid, weakly acid and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Alim Pharmacol Ther* 2010; 32 (3): 334–43.
 26. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-oesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (39): 6529–35.
 27. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C et al. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 (7): 693–8.
 28. Старостин Б.Д. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 7–16.
[Starostin B.D. Sovremennye podkhody k lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (1): 7–16 (in Russian).]
 29. 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; 84 (2): 16–21.
[Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. et al. Faktory, vliyayushchie na effektivnost' lecheniya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni ingibitorami protonnogo nasosa. Therapeutic Archive. 2012; 84 (2): 16–21 (in Russian).]
 30. Dent J, Vakil N, Jones R et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010; 59: 714–21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: igbakulin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина», проф. каф. общеврачебной практики (семейной медицины) ФПДО ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». E-mail: d.bordin@mknc.ru

Драпкина Оксана Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИЦ ПМ. E-mail: gnicpm@gnicpm.ru

Журавлева Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: ms_zhuravleva@mail.ru

Кокovina Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: jmozhelis@mail.ru

Павлова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: epavlova.doc@mail.ru

Семенова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kynardy@yandex.ru

Серкова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Скворцова Татьяна Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: skvt@mail.ru

Федуленкова Людмила Викторовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог отд-ния патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина». E-mail: ludafedulencova@mail.ru

Архипова Светлана Сергеевна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медикал Он Груп – Люберцы». E-mail: svetlanka-06@list.ru

Igor G. Bakulin – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: igbakulin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Dmitry S. Bordin – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Tver State Medical University. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Oxana M. Drapkina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: gnicpm@gnicpm.ru

Maria S. Zhuravleva – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: ms_zhuravleva@mail.ru

Yulia V. Kokovina – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: jmozhelis@mail.ru

Elena Y. Pavlova – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: epavlova.doc@mail.ru

Elena A. Semenova – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kynardy@yandex.ru

Margarita Y. Serkova – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Tatyana E. Skvortchova – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: skvt@mail.ru

Ludmila V. Fedulenkova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center. E-mail: ludafedulencova@mail.ru

Svetlana S. Arhipova – gastroenterologist, Medical On Group – Lyubersy. E-mail: svetlanka-06@list.ru

Аскарова Айман Асенбаевна – врач-гастроэнтеролог поликлиники №3 ФГБУЗ ЦКБ РАН.
E-mail: a6174179@gmail.com

Денисова Елена Викторовна – врач-гастроэнтеролог ООО «Меди-Люкс-ТМ».
E-mail: delena62@list.ru

Теницкая Ксения Олеговна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района». E-mail: maskova.ks@yandex.ru

Чернетова Елена Владимировна – врач-гастроэнтеролог, ООО «МСЧ №157».
E-mail: EVCH2005@rambler.ru

Ильчишина Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог Многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника»

Василевская Ирина Валерьевна – врач-гастроэнтеролог Многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника»

Богданов Роман Николаевич – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «Александровская больница»

Божко Екатерина Яковлевна – врач-гастроэнтеролог ГУП «Петербургский метрополитен»

Асанина Людмила Михайловна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1»

Власенко Юлия Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1»

Гвоздева Марина Юрьевна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «КДЦ №85»

Дорофеева Ольга Ивановна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ КДП №121.
E-mail: olgadorofeeva1@mail.ru

Дулепова Екатерина Михайловна – врач-гастроэнтеролог ООО «Скандинавский Центр здоровья».
E-mail: dulepovakate@mail.ru

Жаринова Ольга Юрьевна – врач-гастроэнтеролог Международного медицинского центра лечения особо тяжелых патологий опорно-двигательного аппарата

Майоренко Екатерина Сергеевна – врач-гастроэнтеролог Медицинского центра «Будь здоров».
E-mail: katrin.maior@rambler.ru

Походун Татьяна Юрьевна – врач-гастроэнтеролог Медицинского центра «Добромед».
E-mail: doctorvrach@rambler.ru

Семенченко Ирина Анатольевна – врач-гастроэнтеролог ФГБУ КДЦ №52. E-mail: irina.sem@list.ru

Солонович Анна Викторовна – врач-гастроэнтеролог ЗАО «Медицинский центр в Коломенском».
E-mail: Silkova-an@mail.ru

Сухина Марина Альбертовна – врач-гастроэнтеролог Медицинского центра «Клиника Семейная».
E-mail: garmarina@rambler.ru

Пономаренко Екатерина Николаевна – студентка 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: ekaterina.ponomarenko@bk.ru

Качанов Дмитрий Александрович – студент 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kachanov.dima@yandex.ru

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».
E-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Aiman A. Askarova – gastroenterologist, Central Clinical Hospital of RAS. E-mail: a6174179@gmail.com

Elena V. Denisova – gastroenterologist, Medi-Lux-TM. E-mail: delena62@list.ru

Kseniya O. Tenitskaya – gastroenterologist, Oncological Dispensary of the Moscow district.
E-mail: maskova.ks@yandex.ru

Elena V. Chernetova – gastroenterologist, Medical Clinic №157. E-mail: EVCH2005@rambler.ru

Tatyana A. Ilchishina – Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist, Medical Holding "SM-Clinic"

Irina V. Vasilevitskaia – gastroenterologist, Medical Holding "SM-Clinic"

Roman N. Bogdanov – gastroenterologist, Aleksander hospital

Ekaterina J. Bozhko – gastroenterologist, Polyclinic of the Saint Petersburg Metropolitan

Lyudmila M. Asanina – gastroenterologist, City Consultative Diagnostic Center №1

Juliya G. Vlasenko – gastroenterologist, City Consultative Diagnostic Center №1

Marina Y. Gvozdeva – gastroenterologist, Consultative and Diagnostic Center №85

Olga I. Dorofeeva – gastroenterologist, Consultative and Diagnostic Polyclinic №121.
E-mail: olgadorofeeva1@mail.ru

Ekaterina M. Dulepova – gastroenterologist, Scandinavian Health Center. E-mail: dulepovakate@mail.ru

Olga I. Zharinova – gastroenterologist, International Medical Center for treatment of especially serious pathologies of the musculoskeletal system. E-mail: dr.zharinova@gmail.com

Ekaterina S. Majorenko – gastroenterologist, Medical Center "Be healthy". E-mail: katrin.maior@rambler.ru

Tatyana Y. Pohodun – gastroenterologist, Medical Center "Dobromed". E-mail: doctorvrach@rambler.ru

Irina A. Semenchenco – gastroenterologist, Consultative and Diagnostic Center №52. E-mail: irina.sem@list.ru

Anna V. Solonovich – gastroenterologist, Medical Center in Kolomenskoe. E-mail: Silkova-an@mail.ru

Marina A. Sukhina – gastroenterologist, Medical Center "Family Clinic". E-mail: garmarina@rambler.ru

Ekaterina N. Ponomarenko – Student, Mechnikov North-Western State Medical University.
E-mail: ekaterina.ponomarenko@bk.ru

Dmitriy A. Kachanov – Student, Mechnikov North-Western State Medical University.
E-mail: kachanov.dima@yandex.ru

Natalya V. Bakulina – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University.
E-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности

Е.И. Кузнецова¹, Е.А. Рымарева², Д.Т. Дичева¹, Д.Н. Андреев^{✉1}

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

²ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации», Москва, Россия

✉dna-mit8@mail.ru

Аннотация

В настоящей статье освещены вопросы этиологии и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развивающейся у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Гипергликемия приводит к опосредованному развитию нейропатии, что является базисом для возникновения дисмоторики пищевода, провоцируя появление гастроэзофагеального рефлюкса. В большинстве случаев у пациентов с сахарным диабетом отмечаются повышенный индекс массы тела и ожирение. Основными механизмами, индуцирующими возникновение патологических рефлюксов, у лиц с избыточной массой тела и ожирением являются высокое внутрибрюшное давление, низкое давление в области нижнего пищевого сфинктера, повышенная частота спонтанных релаксаций нижнего пищевого сфинктера. Помимо этого, у больных с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет, патогенез.

Для цитирования: Кузнецова Е.И., Рымарева Е.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 23–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190497

Review

Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity

Elena I. Kuznetsova¹, Ekaterina A. Rymareva², Diana T. Dicheva¹, Dmitrii N. Andreev^{✉1}

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

²Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉dna-mit8@mail.ru

Abstract

This article covers a very important material about etiology and pathology of the gastroesophageal reflux disease with which most commonly suffer people with the diabetes mellitus type 2. It is well known fact that, on the one hand, hyperglycemia leads to the diabetic neuropathy. Neuropathy is the most common reason for motor disorders of the digestive system. On the other hand, patients who suffer from diabetes mellitus type 2 have an increased body mass index and obesity, which are associated with the increased abdominal pressure, the decreased lower esophageal sphincter pressure and increase of transient relaxation of the lower esophageal sphincter and lead to the pathophysiological reflux. In addition, such a decreased level of grelin in patients with obesity also leads to the pathophysiological reflux.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus, pathogenesis.

For citation: Kuznetsova E.I., Rymareva E.A., Dicheva D.T., Andreev D.N. Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 23–28. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190497

Введение

В последнее время в клинической практике рассматривается вопрос о взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и сахарного диабета (СД). Согласно статистическим подсчетам к 2030 г. около 439 млн взрослого населения земного шара будут страдать СД 2-го типа. Данный вывод имеет колоссальное значение для оценки динамики распространения ГЭРБ, которая протекает достаточно атипично у пациентов с СД.

Причинно-следственные связи в развитии ГЭРБ у пациентов, страдающих СД 2-го типа, многочисленны.

Эпидемиология

За последнее десятилетие отмечен неуклонный рост заболеваемости ГЭРБ, СД, которые в большинстве случаев протекают на фоне экзогенно-конституционального ожирения. Согласно систематическим обзорам СД в мире страдают около 285 млн (6,4%) взрослого населения, из них лишь в Российской Федерации 4,6 млн [1, 2]. Более того, к 2030 г. ожидается прирост заболеваемости на 1/4. В Западной Европе, Японии и Тайване распространенность ГЭРБ также растет, в отличие от стран Юго-Восточной Азии (табл. 1). На сегодняшний день 18,1–27,8% населения Северной Америки страдают ГЭРБ, 8,8–25,9% в Европе, 8,7–33,1% в странах Ближнего и Среднего Востока, 11,6% в Австралии и

2,5–7,8% в Восточной Азии [3, 4]. Наблюдается корреляция этих показателей и по этническим группам. Так, например, в США распространенность симптомов ГЭРБ сопоставима, а в странах Юго-Восточной Азии частота выявления симптомов ГЭРБ в 10 раз выше у индийцев, чем у китайцев. В последние годы увеличилось количество госпитализаций в связи с ГЭРБ, причем у выходцев европейской расы мужского пола этот показатель значительно выше, чем у представителей других рас. Распространенность изжоги, ключевого симптома ГЭРБ, максимальна в США и странах Западной Европы (около 20% населения) и минимальна в Китае (2,5%) [5, 6].

Одновременное нарастание числа пациентов с ГЭРБ и СД натолкнуло на мысль о возможной патофизиологической взаимосвязи этих, казалось бы, абсолютно не связанных патологий. Первоначально в работах по выявлению частоты манифестации ГЭРБ у пациентов с СД было отмечено, что среди 241 пациента с СД 2-го типа – 41,5% испытывали жалобы, характерные для патологии верхних отделов ЖКТ, среди которых 25,3% – испытывали симптомы ГЭРБ [7]. Недавно проведенный метаанализ, включивший 9 работ, показал взаимосвязь между наличием СД и риском развития ГЭРБ (отношение шансов – ОШ 1,61, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–1,91; $p=0,003$). Анализ в подгруппах выявил неизменную закономерность в развитии

Таблица 1. Ожирение как фактор риска ГЭРБ и ее осложнений Table 1. Obesity as a risk factor for GERD and its complications			
Заболевание	Риск	Дизайн	Автор, год
ГЭРБ	ОШ 1,94 (95% ДИ 1,46–2,57)	Метаанализ	H. Hampel и соавт., 2005 [20]
Эрозивная ГЭРБ	ОШ 1,87 (95% ДИ 1,51–2,31)	Метаанализ	S. Singh и соавт., 2013 [22]
ПБ	ОШ 4,0 (95% ДИ 1,4–11,1)	Систематический обзор	H. El-Serag, 2005 [23]
Аденокарцинома пищевода	• Мужчины: ОШ 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2) • Женщины: ОШ 2,1 (95% ДИ 1,4–3,2)	Метаанализ	A. Kubo и соавт., 2006 [24]

заболевания – формирование патологического рефлюкса у пациентов моложе 50 лет (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,22–2,37; $p=0,001$) [8]. Несмотря на то что высокая частота ГЭРБ неоднократно отмечалась у пациентов с СД 2-го типа, исследования по выявлению пищевода Барретта (ПБ) относительно немногочисленны. По данным популяционного исследования типа случай–контроль с использованием базы данных по Великобритании, включающей более 84 тыс. пациентов, СД 2-го типа являлся фактором риска для развития ПБ. Исследование выявило, что СД 2-го типа ассоциирован с 49% повышением частоты возникновения ПБ [9].

Патофизиологические связи

Установлено, что у пациентов с СД при длительной гипергликемии опосредованно инициируется каскад окислительных реакций, в частности аутоокисление глюкозы, перекисное окисление липидов с последующим выделением свободных радикалов, которые, в свою очередь, повреждают структуру и функцию нервных клеток. Одновременно с этим происходит снижение антиоксидантной активности супероксиддисмутазы, в результате чего неинaktivированные свободные радикалы повреждают *vasa vasorum*, что способствует развитию микро- и макроангиопатии. В связи с этим происходит демиелинизация нервного волокна, что приводит к нарушению проводимости в нервно-мышечном сплетении гладкой мускулатуры, редукции длительности и скорости распространения перистальтической волны, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и как итог – к развитию желудочно-пищеводного рефлюкса и уменьшению пищеводного клиренса. Помимо названных процессов, у данных пациентов активируется еще один второстепенный путь утилизации глюкозы – полиоловый шунт – превращение глюкозы в сорбит (многоатомный спирт). Сорбит, накапливаясь в клетке в больших количествах, приводит к повышению осмотического давления, вызывая отек. С другой стороны, при реализации глюкозы с помощью полиолового шунта происходит большая затрата энергии, в результате чего развивается энергетический дефицит нервной клетки [10].

Также при гипергликемии происходит угнетение активности К-На-аденозинтрифосфатазы, гликозилирование белков (тубулина), обуславливающих аксональный транспорт. Нарушение синтеза оксида азота в нервном волокне индуцирует поражение вегетативной нервной системы, отвечающей за тонус сосудистой стенки, приводящей к нарушению функции, а затем и полной окклюзии *vasa nervorum*, что способствует прогрессированию диабетической полинейропатии [11, 12]. Перечисленные механизмы объясняют асимптомное течение ГЭРБ, в том числе при эрозивном течении заболевания, так как при диабетической нейропатии отмечается снижение порога восприятия боли. Так, по данным одного исследования у пациентов с СД, осложненным нейропатией, распространенность эрозивного эзофагита была выше (31,5%) по сравнению с пациентами, не страдавшими этим осложнением (10,5%). В другом исследовании распространенность асимптоматического и симптоматического течения эрозивного эзофагита составила 4,3 и 3,3% соответственно [13].

В исследовании, в рамках которого изучалась моторная функция пищевода у пациентов с СД с помощью манометрии, нарушения выявлялись у 63% [11].

В отличие от здоровых добровольцев, у пациентов с СД были выявлены следующие изменения:

- снижение эффективной перистальтики;
- снижение скорости и продолжительности волн перистальтики, особенно в дистальной части пищевода;
- снижение давления в НПС;
- увеличение многопиковых сокращений [14–16].

Снижение моторики пищевода приводит к пролонгации контакта слизистой с рефлюктом [17].

Интересно, что не только поражение нервного сплетения мышечной оболочки пищевода способствует развитию ГЭРБ. У пациентов, длительно (более 10 лет) страдающих СД 2-го типа, преимущественно женского пола, с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличием микро- и макроvascularных изменений развивается гастропарез, который за счет повышения интрагастрального давления приводит к развитию ГЭРБ. При этом 5% случаев манифестации гастропареза приходится на СД 1-го типа и лишь 1% – на СД 2-го типа.

Механизмы, лежащие в основе гастропареза и в дальнейшем приводящие к ГЭРБ:

- задержка опорожнения желудка, вызывающая увеличение объема желудка и повышенную склонность к рефлюксу [18, 19];
- повышение внутрижелудочного давления, вызванное остаточным содержимым, может преодолевать антирефлюксный барьер.

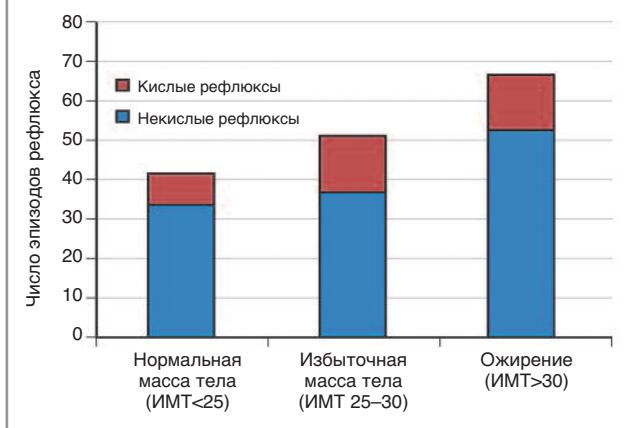
У пациентов с СД, страдающих ГЭРБ, симптомы раннего насыщения, тошноты и рвоты указывают на наличие гастропареза [18]. Надо отметить, что роль выявления гастропареза важна с точки зрения влияния на фармакокинетику и фармакодинамику как препаратов, предназначенных для лечения ГЭРБ, так и препаратов, направленных на лечение диабета. Таким образом, выявление гастропареза является критичным для ведения пациентов с ГЭРБ и СД.

Перманентная склонность к повышению заболеваемости ГЭРБ хорошо прослеживается в западной популяции. В научных кругах этот негативный процесс связывают с ростом ожирения населения. Ожирение, определяемое как индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², может привести к снижению ожидаемой продолжительности жизни и повысить риск развития СД и ГЭРБ [19–21]. К настоящему времени в нескольких метаанализах и систематических обзорах было показано, что ожирение является не только значимым фактором риска ГЭРБ, но и ее осложнений, включая ПБ и аденокарциному пищевода; см. табл. 1 [20, 22–24].

Исследования с применением рН-импедансометрии демонстрируют, что частота возникновения кислых и некислых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ (рис. 1) [25].

Существует целый спектр патофизиологических изменений, ассоциированных с повышенным риском ГЭРБ у лиц с ожирением (рис. 2 [26], 3). Повышение ИМТ на 1 ед. приводит к увеличению внутрижелудочного давления на

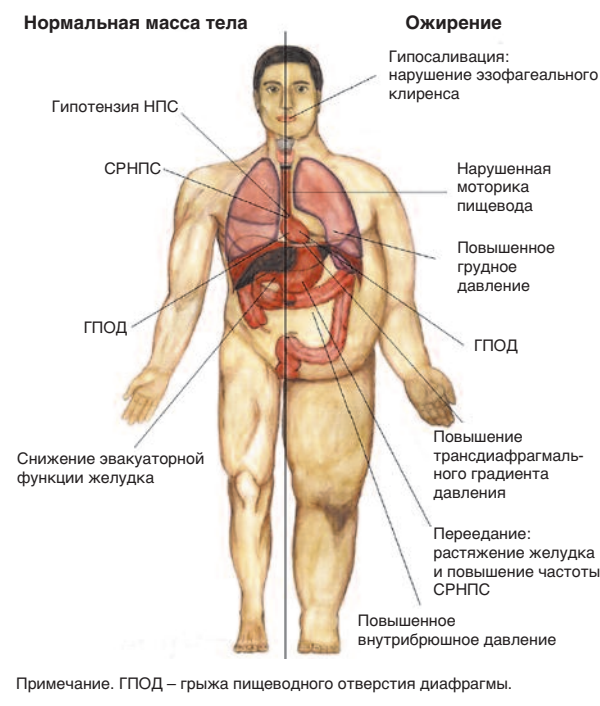
Рис. 1. Частота эпизодов рефлюкса в зависимости от ИМТ [25].
Fig. 1. Frequency of reflux episodes depending on BMI [25].



0,3 мм рт. ст. Повышение внутрибрюшного давления способствует увеличению количества спонтанных расслаблений НПС (СРНПС), замыкающая функция которого изначально ослаблена за счет повреждения антирефлюксного анатомического барьера (уплощение угла Гиса, ослабление диафрагмально-реберной связки, расширение пищеводно-го отверстия диафрагмы, что приводит к снижению пищеводного клиренса, увеличению частоты СРНПС и как следствие – к появлению патологических гастроэзофагеальных рефлюксов).

Но зачастую у пациентов с ожирением выявляется метаболический синдром, который включает в себя центральное ожирение в сочетании с 2 из 4 дополнительных факторов (повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, повышенное артериальное давление и повышенный уровень глюкозы крови натощак) [27]. Проспективное исследование, оценивающее симптомы ГЭРБ при помощи анкеты QUEST, продемонстрировало снижение риска ГЭРБ после лечения [28]. Два крупных исследования в Корее и Японии выявили, что рефлюкс-эзофагит был связан с метаболическим синдромом, а также с уровнем глюкозы в крови натощак, окружностью талии, ИМТ, уровнем триглицеридов и возрастом [29, 30]. Также в этом исследовании изучалась роль гормона адипонектина при метаболическом синдроме и его эффект на развитие ГЭРБ. Исследование ADMIT продемонстрировало, что у пациентов с низким уровнем адипонектина в крови имелся повышенный риск развития симптомов ГЭРБ по сравнению с пациентами с высоким уровнем адипонектина в сыворотке [31]. Таким образом, авторы заключили, что сосуществование метаболического синдрома и пониженного уровня адипонектина в сыворотке было связано с большей распространенностью ГЭРБ у пациентов с СД 2-го типа. Требуется более подробное исследование изменений уровня адипокинов, а также фактора некроза опухоли α , интер-

Рис. 2. Патофизиологические механизмы ГЭРБ у пациентов с ожирением [26].
Fig. 2. Pathophysiological mechanisms of GERD in obese patients [26].



лейкина-6 и лептина, а также их связи с ожирением и возможной связи с развитием ГЭРБ [12].

Установлено, что у пациентов с СД нарушен адекватный синтез интестинальных гормонов (грелина и мотилина). Грелин – пептид, содержащий 28 аминокислот и выделяющийся из слизистой желудка по оси центральная нервная система–ЖКТ, отвечает за пищевое поведение, контролирует массу тела, энергетические потребности организма. Он усиливает моторику желудка посредством стимуляции III фазы мигрирующих моторных комплексов (ММК). В норме уровень грелина повышается между приемами пищи, стимулируя аппетит и потребление пищи, и снижается после еды, сигнализируя о насыщении [32]. Однако у больных с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов.

Согласно данным японских коллег для лечения симптоматических пациентов с ГЭРБ применялся травяной препарат Риккунсито, повышающий уровень грелина в плазме у здоровых добровольцев, а также у экспериментальных животных. Этот препарат усиливает гастроэзофагеальную моторику и снижает воздействие кислого рефлюктата на пищевод [33]. В недавнем исследовании измерялся уровень грелина у людей, и был сделан вывод, что грелин

Таблица 2. Влияние гипогликемических средств на развитие ГЭРБ [11]
Table 2. Impact of hypoglycemic agents on the development of GERD [11]

Группа препаратов	Связь с рефлюксом	Частота
Метформин	Да	<10%
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1	Да	<3–7%
Ингибиторы α -глюкозидаз	Да	н/д
Тиазолидиндионы	Нет	–
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	Нет	–
Аналоги амилина	Нет	–

Примечание. н/д – нет данных.

может оказывать защитное воздействие на ГЭРБ в обычной популяции [34]. Однако требуется больше исследований для подтверждения этих результатов.

При СД также снижена секреция мотилина. Мотилин является полипептидом, содержащим 22 аминокислоты, синтезируемым слизистой оболочкой тонкой кишки в период голодания, и, как считается, отвечает за нормальную работу ММК [35]. G. Perdakis и соавт. сообщают, что у пациентов с недостаточным давлением НПС имеется пониженный уровень мотилина по сравнению с пациентами с нормальным давлением НПС [36]. Помимо воздействия на желудочно-пищеводное соединение, мотилин может влиять на моторику желудка. При введении пациентам с диабетическим гастропарезом мотилина усиливалась моторная функция желудка [37]. Агонисты мотилина применялись для лечения гастропареза [38, 39]. Обобщение патофизиологических механизмов, имеющих место при ГЭРБ у пациентов с СД, представлено на рис. 3.

Напротив, другие исследования показали, что у пациентов с диабетом может иметься более высокий уровень мотилина, несмотря на наличие нарушений моторики ЖКТ (диарею, гастропарез). Экзогенный мотилин может повышать давление НПС и ускорять опорожнение желудка, но эндогенный мотилин при СД может оказывать обратное действие, обостряя гастропарез [40]. Как отмечалось, уровни мотилина в плазме у пациентов с СД с ГЭРБ были выше, чем у лиц без ГЭРБ [41]. Вышеперечисленные патогенетические механизмы представлены на рис. 3.

Продолжает активно изучаться роль гипогликемических препаратов в развитии патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (табл. 2).

T. Nishida и соавт. выяснили, что прием пероральных гипогликемических препаратов был связан с повышенным риском развития ГЭРБ у пациентов с СД 2-го типа [7]. Также в исследовании было установлено, что пациенты, принимающие эти препараты, имеют в 2,2 раза более повышенный риск развития ГЭРБ по сравнению с пациентами с СД, которые придерживались только диеты.

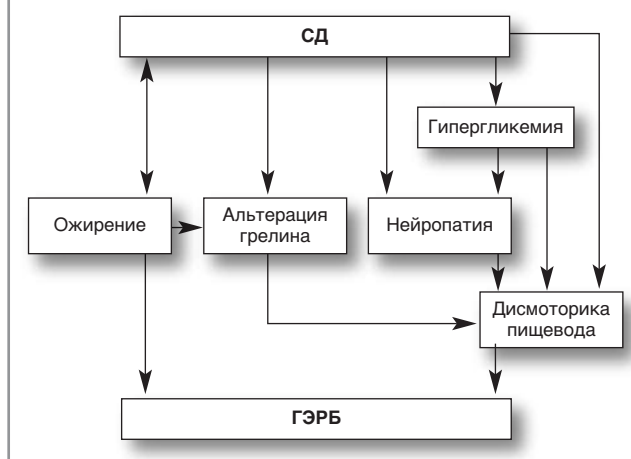
Метформин – пероральный бигуанид, обладает известным количеством побочных воздействий на ЖКТ, включая диарею и рвоту. Взаимодействия между метформином и ингибиторами протонной помпы (ИПП), часто применяемыми для лечения ГЭРБ, в настоящий момент изучаются. Недавние исследования позволили предположить, что накопление метформина в тканях, таких как печень, мышцы и жировая ткань, обеспечиваемое белками-транспортёрами органических анионов (ТОА), может ингибироваться сопутствующей терапией ИПП [42]. Исследование взаимодействия лекарственных препаратов *in vitro* позволило заключить, что все протестированные ИПП ингибировали регулируемое ТОА накопление метформина, притом отдельные препараты оказывали более значительное воздействие на отдельные подтипы транспортеров. Аналогично инъекции аналогов амилина, таких как прамлинтид, способствуют более медленному опорожнению желудка, ингибируют секрецию желудочной кислоты и секрецию глюкагона [43].

Лечение

Терапия 1-й линии при ГЭРБ у больных СД включает изменение образа жизни (диета, адекватная физическая нагрузка). Снижение массы тела является обязательным с учетом наличия явной связи между ожирением и ГЭРБ [44–46]. Основные рекомендации по модификации образа жизни для пациента с ГЭРБ состоят в следующем:

- Отказаться от курения.
- Воздерживаться от употребления алкоголя.
- Спать с приподнятым головным концом кровати (на 15 см).
- Исключить физические нагрузки, повышающие внутрибрюшное давление, в том числе ношение корсетов, тугих поясов, бандажей.

Рис. 3. Механизмы развития ГЭРБ у пациентов с СД [11].
Fig. 3. Mechanisms of GERD development in patients with diabetes [11].



- Скорректировать режим питания и диетические приемы:
 - избегать обильных приемов пищи;
 - принимать пищу 3–4 раза в день, причем в последний раз не позднее, чем за 3 ч до сна.
- Не принимать горизонтального положения (не лежать) сразу после приема пищи.
- Исключить из рациона продукты и напитки, снижающие давление НПС, повышающие интрагастральное давление и обладающие раздражающим действием на слизистую оболочку пищевода:
 - богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
 - содержащие кофеин (кофе, крепкий чай, кола, энергетические напитки);
 - содержащие перечную мяту и перец;
 - цитрусовые, томаты, лук, чеснок;
 - газированные напитки;
 - алкоголь.
- По возможности не принимать медикаментозные препараты, индуцирующие возникновение рефлюксов (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca²⁺-каналов, антагонисты α-адренорецепторов, агонисты β-адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон).

В клинической практике препаратами 1-го выбора для лечения ГЭРБ являются ИПП. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, а также заживлении эрозивных повреждений пищевода. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2017 г.), при неэрозивной форме ГЭРБ ИПП назначаются однократно в сутки в дозе 20 мг омепразола (или эквивалентной других препаратов) в течение 4–6 нед. В случае эрозивного рефлюкс-эзофагита длительность терапии определяется тяжестью поражения пищевода по Лос-Анджелесской классификации. Так, при рефлюкс-эзофагите степени А длительность терапии должна составлять не менее 4 нед, а при степенях В, С, D – не менее 8 нед [47].

Определенный интерес представляют данные немногочисленных исследований, изучающих роль ИПП у пациентов с СД. Было показано наличие статистически значимого снижения HbA_{1c} на 0,6% у независимых от инсулина пациентов с СД 2-го типа [48–50]. Хотя авторы выявили многообещающее улучшение показателей HbA_{1c}, эти исследования носили ретроспективный характер и включали

лишь малое число пациентов. Данный механизм, как считается, связан с воздействием гастрин на β -клетки в поджелудочной железе. ИПП снижают выработку соляной кислоты клетками слизистой оболочки желудка, что вызывает повышение секреции гастрин. Гастрин, как считается, увеличивает массу β -клеток, и, возможно, повышает секрецию инсулина. Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом направлении для определения потенциальной роли ИПП в контроле уровня глюкозы.

При невозможности индивидуального изучения нарушения моторики верхних отделов ЖКТ (с помощью рН-импедансометрии, манометрии [51, 52]) пациентам с СД 2-го типа и ГЭРБ целесообразно назначать комплексную терапию с включением прокинетики – итоприда гидрохлорида. Во многом это определено необходимостью коррекции тонуса НПС и увеличения эвакуаторной функции желудка, страдающей у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [45, 46, 53]. Положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата. Так, в исследовании ENGIP-I у пациентов, страдающих ГЭРБ, наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к 3-м суткам от начала приема препарата. По данным G. Holtmann и соавт. (2006 г.), применение итоприда обеспечивало достижение достоверно более высокого уровня купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [54].

Заключение

Таким образом, существует целый ряд патогенетических механизмов, развивающийся у пациентов, страдающих СД 2-го типа. Гипергликемия приводит к опосредованному развитию нейропатии, что является базисом для развития дисмоторики пищевода, провоцируя развитие гастроэзофагеального рефлюкса. В большинстве случаев у пациентов с СД отмечается повышенный ИМТ и ожирение. Основными механизмами, индуцирующими возникновение патологических рефлюксов, у лиц с избыточной массой тела и ожирением являются высокое внутрибрюшное давление, низкое давление в области НПС, повышенная частота СРНПС. Помимо этого, у больных с ожирением уровень грелина снижен, что тормозит сократительную активность желудка и усиливает риск развития патологических рефлюксов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabet Res Clin Pract* 2011; 94 (3): 311–21.
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2013; 5.
- Bonatti H, Achem SR, Hinder RA. Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment. *J Gastrointestinal Surg* 2008; 12 (2): 373–81.
- Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus* 2016; 29 (2): 159–65.
- Маев И.В., Юрнев Г.Л., Вьючнова Е.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Iurenev G.L., Vuchnova E.S. et al. Gastroesophageal Reflux Disease. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Nishida T, Tsuji S, Tsujii M et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (3): 258–65.

- Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (10): 3085–92.
- Iyer PG, Borah BJ, Heien HC et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1108-14e5.
- Schwab A, Siddiqui A et al. Polylol pathway links glucose metabolism to the aggressiveness of cancer cells. *Cancer Res* 2018.
- Paawan Punjabi, Angela Hira Do, Shanti Prasad et al. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. *J Diabetes* 2015; 7 (5): 599–609.
- Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (5): 709–12.
- Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K et al. Esophageal function worsens with long duration of diabetes. *J Gastroenterol* 2008; 43 (5): 338–44.
- Jorge JX, Pañao EA, Simões MA et al. Esophageal body motility in people with diabetes: comparison with non-diabetic healthy individuals. *Diabet Res Clin Pract* 2012; 97 (1): 77–81.
- Ahmed W, Vohra EA. Esophageal motility disorders in diabetics. *J Pak Med Assoc* 2004; 54 (12): 597–601.
- Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K et al. Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 2026-32.
- Fass R, McCallum RW, Parkman HP. Treatment Challenges in the Management of Gastroparesis-Related GERD. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 5 (10; Suppl. 18): 4–16.
- Sellin JH, Chang EB. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes-pathophysiology and management. *Nature clinical practice. Gastroenterol Hepatol* 2008; 5 (3): 162–71.
- Promberger R, Spitzer A, Ott J et al. Quality of life in type 2 diabetics with gastroesophageal reflux disease: a case control study. *Eur Surg* 2013; 1–6.
- 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.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Internal Med* 2003; 138 (1): 24–32.
- Singh S, Sharma AN, Murad MH et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1399-1412.e7.
- 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.
- Kubo A, Corley DA. 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.
- Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1875–9.
- Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery* 2016; 159 (2): 475–86.
- Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med* 2006; 23 (5): 469–80.
- Niigaki M, Adachi K, Hirakawa K et al. Association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in a health screening facility in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 1–10.
- Chung SJ, Kim D, Park MJ et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008; 57 (10): 1360–5.
- Moki F, Kusano M, Mizuide M et al. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (7): 1069–75.
- Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome. *Nutr Metab* 2012; 9 (1): 4.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50 (8): 1714–9.
- Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T et al. Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. *Pediatr Surg Int* 2007; 23 (10): 1001–5.
- Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D et al. Associations of Diabetes Mellitus, Insulin, Leptin, and Ghrelin With Gastroesophageal Reflux and Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145 (6): 1237–44.e5.
- Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010.
- Perdikis G, Wilson P, Hinder RA et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with enteric hormone abnormalities. *Am J Surg* 1994; 167 (1): 186–91; discussion 91-2.
- Schmid R, Schusdzirra V, Allescher HD et al. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991; 14 (1): 65–8.
- McCallum RW, Cynshi O, TEAM UI. Efficacy of mitemincal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (1): 107–16.

39. Okano H, Inui A, Ueno N et al. EM523L, a nonpeptide motilin agonist, stimulates gastric emptying and pancreatic polypeptide secretion. *Peptides* 1996; 17 (6): 895–900.
40. Nakanome C, Akai H, Hongo M et al. Disturbances of the alimentary tract motility and hypermotility in the patients with diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139 (2): 205–15.
41. Pendleton H, Ekman R, Olsson R et al. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009; 20 (6): 654–9.
42. Nies AT, Hofmann U, Resch C et al. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PLoS one* 2011; 6 (7): e22163.
43. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 13–23.
44. Dent J. Editorial: Better ammunition for use of weight loss in managing gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (3): 383–5.
45. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2016. [Maev I.V., Kucheriyavi Yu.A., Andreev D.N. Obesity and comorbidity: a guide for doctors. Moscow: Prima Print, 2016 (In Russian).]
46. Юренив Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренив-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017; 13: 30–9. [Iureniv G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Iureniv-Tkhorzhevskaja T.V. Klinicheskie i patogeneicheskie paralleli gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i ozhireniia. *Farmateka*. 2017; 13: 30–9 (In Russian).]
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РЖГК*. 2017; 27 (4): 75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *RZhGGK*. 2017; 27 (4): 75–95 (In Russian).]
48. Crouch MA, Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitor therapy associated with lower glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes. *J Am Board Family Med* 2012; 25 (1): 50–4.
49. Mefford IN, Wade E.U. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Medical Hypotheses* 2009; 73 (1): 29–32.
50. Bodvarsdottir TB, Hove KD, Gotfredsen CF et al. Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in Psam-momys obesus, a model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53 (10): 2220–3.
51. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рн-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (2): 76–83. [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. et al. Vozmozhnosti rn-impedansometrii i manometrii vysokogo razresheniia pri vedenii patsientov s refrakternoi gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni'u. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (2): 76–83. (in Russian).]
52. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Достижения современной гастроэнтерологии в оценке нарушений тонуса и моторики пищевода. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.8-13 [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. et al. Modern gastroenterology advances in esophageal tonus and motility disorders assessment. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.8-13 (in Russian).]
53. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Терапевтическая роль прокинетических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед. совет*. 2014; 4: 66–70. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. et al. Terapevicheskaia rol' prokineticheskikh preparatov v lechenii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Med. sovet*. 2014; 4: 66–70 (in Russian).]
54. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 832–40.
55. Дедов И.И. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Dedov I.I. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Рымарева Екатерина Александровна – канд. мед. наук, нач. консультативно-диагностического отделения ФКУЗ «ГКГ МВД России», врач-эндокринолог

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Elena I. Kuznetsova – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Ekaterina A. Rymareva – Cand. Sci. (Med.), Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation

Diana T. Dicheva – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Д.Н. Андреев[✉]

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Слизистая оболочка кишечника является своеобразным барьером, обеспечивая защитную функцию путем нивелирования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма. На настоящий момент накапливается все больше научных сведений о роли нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональную диспепсию (ФД). При этих функциональных заболеваниях ЖКТ описана альтерация барьерной функции слизистой оболочки кишечника, связанная с компрометацией белков плотных контактов клеток, что приводит к повышению проницаемости и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, а следовательно – к активации иммунокомпетентных клеток. В рамках модели патогенеза СРК главное место отводится активации тучных клеток в слизистой тонкой и толстой кишки, а при ФД – тучным клеткам и эозинофилам в слизистой двенадцатиперстной кишки. Данные эффекторные клетки иммунного ответа, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторно-тонической функции ЖКТ, что приводит к развитию характерной симптоматики. Таким образом, повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ в настоящий момент потенциально является одной из приоритетных терапевтических мишеней в рамках лечения СРК и ФД.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, кишечная проницаемость, кишечный барьер, плотные контакты.

Для цитирования: Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539

Review

The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders

Dmitrii N. Andreev[✉]

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉ dna-mit8@mail.ru

Abstract

The intestinal mucosa is a kind of barrier that provides a protective function by preventing the passage of intraluminal antigens into the body internal milieu. Currently more and more of scientific information is accumulating on the role of an alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal (GI) disorders, including irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD). In these functional GI disorders, alterations in the intestinal mucosa barrier function is described. This is linked to compromising proteins of tight contacts of intestinal cells, which leads to an increase in the permeability and to the passage of various intraluminal factors into the deep mucosa, and, consequently, to an activation of immunocompetent cells. Activation of mast cells in the small and large intestines mucosa plays a key role in a pathogenesis of IBS, and an activation of mast cells and eosinophils in the duodenal mucosa – in a pathogenesis of FD. These effector cells of the immune response produce a number of cytokines, which affect a sensitivity of nerve endings in the mucosa, thereby inducing the phenomenon of visceral hypersensitivity and alteration in the motility and tone function of the gastrointestinal tract, which leads to characteristic symptoms. Thus, increased permeability of the gastrointestinal mucosa is currently potentially one of the priority therapeutic targets in the treatment of IBS and FD.

Key words: functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, intestinal permeability, intestinal barrier, tight contacts.

For citation: Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539

Введение

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются наиболее актуальной и динамично развивающейся областью современной гастроэнтерологии [1]. Данная тенденция определена их высокой распространенностью в общемировой популяции, достигающей 15–25% взрослого и молодого населения развитых стран, а также неполным раскрытием всех патогенетических звеньев, лежащих в основе развития данной группы патологий [2]. В совокупности это обуславливает повышенный научный интерес к проблеме функциональных заболеваний ЖКТ, который отражается в фактически экспоненциальном росте научных работ по данному направлению в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (рис. 1).

Одними из наиболее распространенных функциональных расстройств ЖКТ являются синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) [2, 3]. При этом в клинической практике достаточно часто встре-

чается перекрест (overlap) этих заболеваний [4]. Согласно наиболее релевантному метаанализу, распространенность СРК у пациентов с ФД составляет 37% (95% доверительный интервал – ДИ 30–45%) [5]. Учитывая эти данные, многими специалистами предполагается наличие общности механизмов, задействованных в генезе данных заболеваний [6, 7]. Однако, несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов функциональных заболеваний ЖКТ, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой группы патологий не существует [2, 8]. Тем не менее на настоящий момент накапливается все больше данных о роли нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе рассматриваемых заболеваний [9, 10].

Барьерная функция слизистой оболочки кишечника

Слизистая оболочка кишечника является своеобразным барьером, обеспечивая защитную функцию путем нивели-

рования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма [10]. В то же время, участвуя в абсорбции питательных веществ, она необходима для нормального поддержания физиологических процессов. Чтобы успешно выполнить эту сложную задачу, слизистая оболочка кишечника создает динамический полупроницаемый барьер, который поддерживает активный и пассивный транспорт веществ и исключает попадание потенциально вредных веществ [7, 10]. Данный процесс регулируется нейрорегуляторными и иммунными механизмами. Кишечный барьер состоит из ряда анатомических и функциональных элементов (клеточных и внеклеточных), распределенных по тканевым слоям, которые тесно взаимодействуют друг с другом для поддержания гомеостаза [8]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что барьерная функция слизистой оболочки ЖКТ может модулироваться целым рядом факторов (диета, стресс, бактериальные агенты, лекарственные препараты), и перманентный характер изменения проницаемости кишечника без соответствующего корригирования может привести к развитию заболеваний [11]. Действительно, на настоящий момент многие специалисты отмечают связь повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника с болезнями различных органов и систем (СРК, ФД, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, пищевые аллергии, сахарный диабет, ревматоидный артрит, шизофрения, рассеянный склероз и пр.), что свидетельствует о значимости барьерной функции слизистой для поддержания здоровья человека [12–15].

Кишечный барьер представлен слизистым компартментом, обеспечивающим 1-ю линию защиты и сохранение в презептальной зоне секреторного иммуноглобулина А и антибактериальных субстанций (α -дефензины, лизоцим, отрицательно заряженные группы муцинов, кателицидины, интестинальный трефойловый фактор, рибонуклеазы), а также эпителиальный компартмент, представленным однослойным цилиндрическим эпителием [10, 16]. Последний главным образом состоит из энтероцитов (80%), а также ряда других клеток, выполняющих слизеобразующую (бокаловидные клетки), гормональную (энтерохромафинные клетки), а также иммунную функции (клетки Панета, М-клетки) [17]. Клетки эпителиального компартмента тесно примыкают друг к другу, что обеспечивается комплексами межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [18, 19]. Роль плотных контактов заключается в том, чтобы ограничивать и регулировать параклеточную диффузию: они предотвращают протекание тканевой жидкости через эпителий, но при необходимости могут быть проницаемыми для ионов, небольших гидрофильных молекул и даже макромолекул [18]. Структура плотных контактов клеток представлена трансмембранными белками (окклюдинами, клаудинами, JAM), чьи цитоплазматические домены с помощью внутриклеточных замыкающих белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3) связаны с активными филаментами цитоскелета клеток (рис. 2) [10, 20]. Функциональная способность плотных контактов к пропуску макромолекул в первую очередь детерминирована клаудинами [21]. Структурная стабильность плотных контактов может быть скомпрометирована как эндогенными (провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли – ФНО- α , интерферон – ИФН- γ , интерлейкин – ИЛ-13; сериновые протеазы тучных клеток), так и экзогенными факторами (стресс, сериновые протеазы и хемотаксические пептиды бактерий, глиадин, алкоголь, диета с высоким содержанием жиров) [10, 18, 21–24].

Нарушения барьерной функции, связанные с компрометацией плотных контактов, приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собствен-

Рис. 1. Ежегодная динамика количества научных работ по проблеме функциональных заболеваний ЖКТ в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (2010–2018 гг.).
Fig. 1. The annual dynamics of the number of scientific papers on the problem of functional gastrointestinal diseases in the text bibliographic database PubMed/MEDLINE (2010–2018).

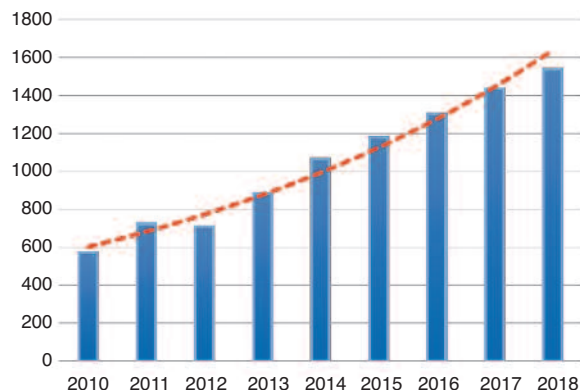
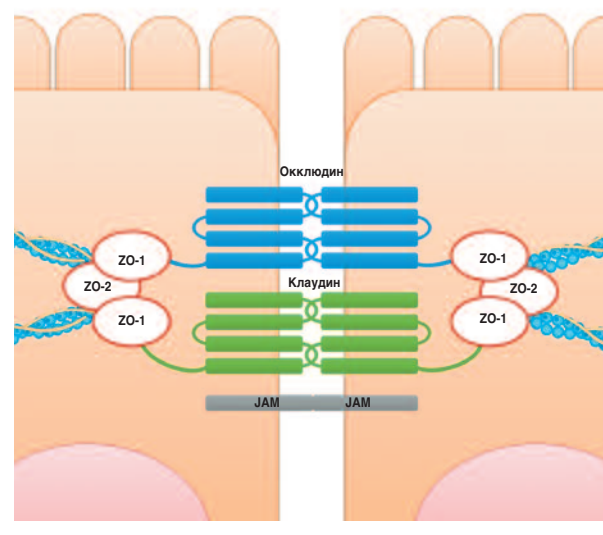


Рис. 2. Строение плотных контактов клеток кишечника.
Fig. 2. The structure of tight contacts of intestinal cells.



ную пластинку слизистой, способствуя активации иммунокомпетентных клеток [7, 8, 10, 25, 26]. Последние, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции кишечника [8, 26]. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ описан термином low-grade inflammation (низкоактивное воспаление) [27].

Нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника при СРК

СРК – это функциональное расстройство ЖКТ, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [28]. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), СРК подразделяется на 3 основных подтипа в соответствии с преобладающим видом расстройства функции толстой кишки: СРК с запором (СРК-3), СРК с диареей (СРК-Д) и смешанный подтип СРК [29]. Отдельно принято выделять постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), который по своей симптоматике напоминает СРК-Д, но обычно имеет острое начало после эпизода инфекционного гастроэнтерита [30].

Первые данные о повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК были получены в популяции ПИ-СРК более 15 лет назад [31, 32]. Уже в более поздних исследованиях этот факт был подтвержден и для неинфекционно-индуцированного варианта СРК [33, 34]. Более того, в одном из исследований повышенная проницаемость значительно коррелировала с уровнем тревоги и депрессии у пациентов [34]. При анализе биоптатов у больных с СРК отмечается альтерация экспрессии и распределения белков плотных контактов, которая наличествует во всех отделах кишечника [19]. В частности, при сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются снижение экспрессии белка ZO-1 и протеасом-опосредованная деградация окклюдинов [35, 36]. При сравнении профиля экспрессии белков плотных контактов между подтипами заболевания отмечается достоверное снижение экспрессии клаудина-1 и окклюдинов у пациентов с СРК-Д, которое не наблюдается при других подтипах СРК [37].

О значении повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК говорят результаты генетических исследований. Недавний метаанализ полногеномных ассоциативных исследований F. Bonfiglio и соавт. (2018 г.) выявил более 64 генов, в большей или меньшей степени ассоциированных с риском СРК. При этом ряд из них (*FXDY1*, *FXDY3*, *FXDY5*, *FXDY7*) кодирует структуры ионных каналов, задействованных в регуляции деятельности плотных контактов клеток [38].

Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК ведет к развитию низкоактивного воспаления [27]. Действительно, иммуногистологические исследования демонстрируют увеличение числа активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты и тучные клетки в слизистой оболочке кишечника, что свидетельствует о роли местной иммунной системы в патогенезе СРК [39–41]. Это воспаление особенно чаще и убедительней обнаруживается у больных с постинфекционной формой заболевания.

Повышенное количество лимфоцитов неоднократно наблюдалось в биоптатах толстой и тонкой кишки у пациентов с СРК-Д и ПИ-СРК [10]. В одном из исследований в слизистой тощей кишки у 90% пациентов с клинически выраженным СРК отмечались инфильтрация лимфоцитов вокруг межмышечных нервных сплетений, а ассоциированная дегенерация нейронов – у 60% больных [41]. ИФН- γ , вырабатываемый активированными лимфоцитами, индуцирует фосфорилирование легких цепей миозина, приводя к сокращению актин-миозинового кольца апикальной части энтероцитов, увеличивая проницаемость плотных контактов [42]. Помимо этого, по данным M. Barbaro и соавт. (2016 г.), данный цитокин снижает экспрессию белков SERT, приводя к нарушению метаболизма серотонина в слизистой оболочке кишечника [43]. Значительно повышенные уровни данного цитокина ИФН- γ и пониженные уровни противовоспалительного ИЛ-10 были обнаружены в слизистой оболочке кишечника пациентов с СРК и ПИ-СРК [43, 44].

Однако ключевое место в современных концепциях патогенеза СРК отводится тучным клеткам – эффекторному звену иммунного ответа [45]. Повышенное количество этих клеток отмечается в биоптатах различных отделов кишечника пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами [46, 47]. Более того, в одном из исследований была продемонстрирована корреляция между наличием, выраженностью абдоминальной боли и присутствием активированных тучных клеток вблизи нервных окончаний толстой кишки [46]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [45]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных тер-

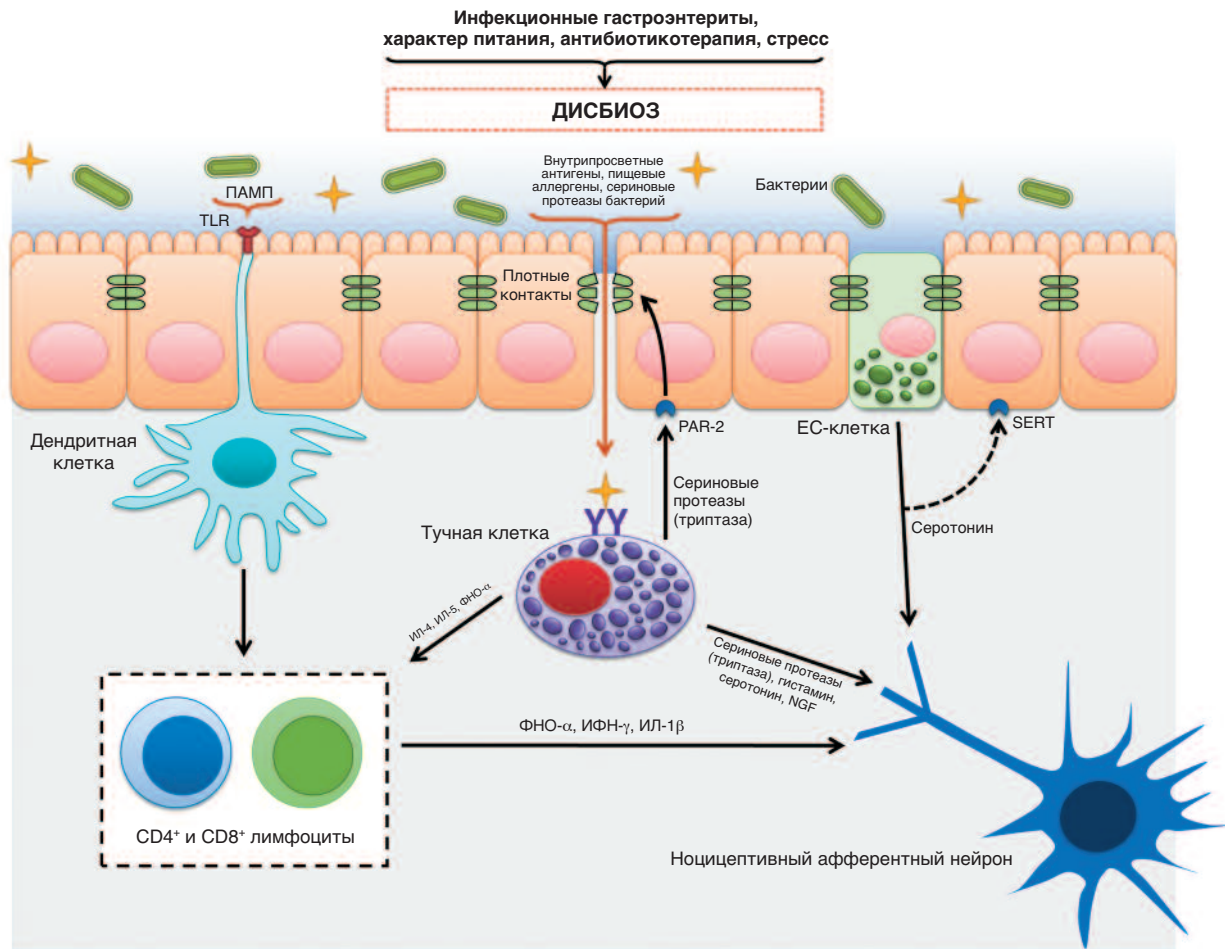
миналей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [48, 49]. Это подтверждается тем фактом, как уже упоминалось, что тучные клетки часто находятся вблизи нервных окончаний многих типов нейронов, иннервирующих кишечник [50]. Результаты последних исследований свидетельствуют, что среди всех вырабатываемых тучными клетками медиаторов главная роль в генезе СРК принадлежит сериновым протеазам. Действительно, у пациентов с СРК в образцах кала обнаруживается высокая протеолитическая активность, обусловленная сериновыми протеазами [51–53]. В свою очередь в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК-Д и СРК-3 достоверно чаще по сравнению с лицами контроля выявляется повышенная экспрессия мРНК триптазы и мРНК рецепторов, активируемых протеазами 2-го типа (PAR-2) [54]. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что введение экстракта кала от этих пациентов способствовало повышению межклеточной проницаемости и снижению болевого порога у мышей. При этом появлявшиеся изменения подвергались обратному развитию при приеме ингибиторов сериновых протеаз [52]. В другом экспериментальном исследовании L. Du и соавт. (2019 г.) было показано, что активация PAR-2 увеличивает кишечную проницаемость, снижая экспрессию белков плотных контактов, приводя к иммунной активации и висцеральной гиперчувствительности на модели ПИ-СРК [55]. Помимо этого, в недавнем клиническом исследовании S. Edogawa и соавт. (2019 г.) было продемонстрировано, что пациенты с высоким уровнем протеолитической активности имели большую выраженность симптоматики и более высокую проницаемость толстой кишки *in vivo* и *ex vivo* [53]. Таким образом, повышенная проницаемость, ассоциированная с альтерацией белков плотных контактов у пациентов с СРК, ведет к активации тучных клеток и их последующей дегрануляции с высвобождением большого количества сериновых протеаз, приводящих к формированию феномена висцеральной гиперчувствительности и инициирующих замыкание своеобразного «порочного круга» за счет собственного негативного влияния на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника (рис. 3).

Нарушения проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при ФД

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [56, 57].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что в генезе ФД значимую роль может играть нарушение проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [58]. Так, в исследовании H. Vanheel и соавт. (2014 г.) было показано, что у пациентов с ФД отмечаются более низкое трансэпителиальное электрическое сопротивление, а также увеличенная парацеллюлярная проницаемость, что свидетельствует о нарушении целостности слизистой оболочки на микроскопическом уровне [59]. Помимо этого, была отмечена альтерация экспрессии белков, отвечающих за плотные контакты клеток, включая окклюдин и ZO-1 [59]. Более детальный анализ показал, что ослабление эпителиального барьера у пациентов с ФД ассоциировано с развитием низкоактивного воспаления в собственной пластинке слизистой с активацией тучных клеток и эозинофилов [60]. Действительно, к настоящему времени появляется все больше данных об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивают потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [10].

Рис. 3. Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК.
Fig. 3. The role of increased permeability of the intestinal mucosa in the genesis of IBS.



Примечание. NGF – фактор роста нервов, ПАМП – патоген-ассоциированный микробный паттерн.

Так, в недавнем метаанализе L. Du и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 37 исследований, было продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних – СРС 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13, $p=0,005$) и эозинофилов (СРС 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24; $p<0,001$) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [61]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны, заключающихся в замедлении эвакуаторной функции и нарушении адаптивной релаксации желудка [62, 63]. В силу изложенного ведущие специалисты в области функциональных заболеваний ЖКТ в своих последних обзорных работах, опубликованных в 2018 и 2019 г., констатируют, что гипотеза о том, что ФД является следствием низкоактивного воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне нарушенной эпителиальной проницаемости, получает все большее признание мирового научного сообщества [58, 64].

Подходы к восстановлению нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника

На сегодняшний день активно изучаются методы, таргетированные на восстановление барьерной функции эпителия кишечника, однако ни один из них не является общепризнанным и рекомендованным в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ.

В рамках общих рекомендаций пациентам целесообразно максимально снизить потребление алкоголя, глютеносодержащих и молочных продуктов, а также избегать нерационального применения антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов [22, 65, 66]. В единичных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что L-глутамин, витамин D, препараты цинка и мультиштаммовые пробиотики способны восстанавливать кишечную проницаемость при компрометации плотных контактов эпителиального барьера [65, 67–70]. Различные этапы клинических исследований проходят ингибиторы киназы легких цепей миозина, а также ингибиторы зонулина, которые потенциально способны эффективно нивелировать повышенную проницаемость слизистой [10, 71].

В современной клинической практике в целях восстановления нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника целесообразно использовать цитопротективные препараты, доказанно влияющие на слизистый и эпителиальный компартменты кишечного барьера. Среди препаратов, представленных в России, этим требованиям отвечает ребамипид (Ребагит) – индуктор синтеза эндогенных простагландинов E_2 и I_2 [9, 72]. Данный препарат увеличивает продукцию гликопротеинов и муцинов, поддерживая функциональную состоятельность слизистого компартмента, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [72–74]. Помимо этого, ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факто-

ры роста [75]. В настоящий момент доказательная база клинической эффективности гастропротективных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ продолжает активно формироваться. Существует опубликованный мета-анализ, в котором оценивалась эффективность ребамипида у пациентов с ФД и органической диспепсией [76]. Данная работа, обобщившая результаты 17 рандомизированных клинических исследований – РКИ (2170 пациентов), продемонстрировала, что терапия ребамипидом была ассоциирована с уменьшением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо/контрольными препаратами (отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93; $p < 0,001$) [76]. Отдельно стоит упомянуть, что в одном из РКИ было показано, что терапия ребамипидом, помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов [77]. Действие ребамипида обусловлено как его противовоспалительным эффектом за счет активации синтеза простагландинов, подавления активности нейтрофилов и нейтрализации свободных радикалов, так и положительным воздействием на барьерную функцию эпителия [72, 78]. Таким образом, включение ребамипида в комплексную терапию функциональных заболеваний ЖКТ является перспективным терапевтическим направлением. Стоит отметить, что в последних рекомендациях по диагностике и лечению ФД азиатского региона (Таиланд), опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ингибиторами протонной помпы (уровень достоверности – умеренный; степень рекомендации – предложение; уровень согласия – 95,2%) [79]. Дальнейшие специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности ребамипида в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ в различных популяциях мира помогут более детально оценить вклад этого препарата в терапию ФД и СРК.

Заключение

Таким образом, повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ в настоящий момент потенциально является одной из приоритетных терапевтических мишеней в клинической практике. Анализ зарубежных и отечественных публикаций показывает, что устранение повышенной проницаемости является важным элементом терапии многих заболеваний ЖКТ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257–61.
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГК. 2017; 1: 4–11. [Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Trukhmanov A.S. et al. Evoliutsiia predstavlenii o funktsionalnykh zabolovaniakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). RZhGGK. 2017; 1: 4–11 (in Russian).]
- De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (6): 639–48.
- Von Wilffen M, Talley NJ, Hammer J et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2019; 64 (2): 480–6.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (5): 401–9.
- Choung RS. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders. *Korean J Gastroenterol* 2012; 60 (6): 345–8.
- Keita ÁV, Söderholm JD. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 66–71.
- Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis* 2017; 35 (Suppl. 1): 5–13.
- Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062 [Vialov S.S. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062 (in Russian).]
- Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217.
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189.
- Pascual S, Martínez J, Pérez-Mateo M. The intestinal barrier: functional disorders in digestive and non-digestive diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (5): 256–67.
- Shen L, Turner JR. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (4): G577–82.
- Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain* 2018; 141 (7): 1900–16.
- Du L, Kim JJ, Shen J, Dai N. Crosstalk between Inflammation and ROCK/MLCK Signaling Pathways in Gastrointestinal Disorders with Intestinal Hyperpermeability. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7374197.
- Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9 (5): 356–68.
- Van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 241–60.
- Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17 (9): 564–80.
- Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (3): 296–302.
- Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (11): 2525–32.
- Hartssock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778 (3): 660–9.
- Hammer AM, Morris NL, Earley ZM, Choudhry MA. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res* 2015; 37 (2): 209–22.
- Park MY, Kim MY, Seo YR et al. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev* 2016; 21 (2): 95–103.
- Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (7): 1140–51.
- Gunnarsson J, Simrén M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 788–93.
- Camilleri M, Oduyeyo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311 (5): G777–G784.
- Ng QX, Soh AYS, Loke W et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345–9.
- Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014; 18: 7–14. [Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sindrom razdrzhennogo kishchchnika s pozitsii sovremennoi gastroenterologii. *Farmateka*. 2014; 18: 7–14 (in Russian).]
- Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Мед. совет*. 2018; 3: 60–6. [Dicheva D.T., Andreev D.N., Shcheglanova M.P., Partsvania-Vinogradova E.V. Sindrom razdrzhennogo kishchchnika v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). *Med. sovet*. 2018; 3: 60–6 (in Russian).]
- Barbara G, Grover M, Bercik P et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156 (1): 46–58.e7.
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1317–22.

33. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303 (11): G1262-9.
34. Shulman RJ, Jarrett ME, Cain KC et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2014; 49 (11): 1467–76.
35. Coëffier M, Gloro R, Boukhattala N et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (5): 1181–8.
36. Piche T, Barbara G, Aubert P et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58 (2): 196–201.
37. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (12): 2165–73.
38. Bonfiglio F, Henström M, Nag A et al. A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (9): e13358.
39. Chadwick VS, Chen W, Shu D et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778.
40. Liebrechts T, Adam B, Bredack C et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913.
41. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972.
42. Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J et al. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain* 2005; 113 (1–2): 141–7.
43. Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C et al. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310 (6): G439-47.
44. Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91.
45. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2031480.
46. Guilaite M, Santos J, de Torres I et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203.
47. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693.
48. Buhner S, Li Q, Vignali S et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1425–34.
49. Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 26–37.
50. Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144 (4): 698–704.e4.
51. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (Suppl. 1): 95.
52. Geese K, Róka R, Ferrier L et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591.
53. Edogawa S, Edwison AL, Peters SA et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2019 Mar 28. pii: gutjnl-2018-317416.
54. Liang WJ, Zhang G, Luo HS et al. Trypsin and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver* 2016; 10 (3): 382–90.
55. Du L, Long Y, Kim JJ et al. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci*. 2019; 64 (3): 729–739.
56. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1380–92.
57. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyy Yu.A. Functional dyspepsia. Moscow: Remedium, 2019 (in Russian).]
58. Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24 (3): 345–54.
59. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63 (2): 262–71.
60. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 5383.
61. Du L, Chen B, Kim JJ et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (4): e13304.
62. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. РЖГГК. 2015; 4: 15–22. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyy Yu.A. et al. Sovremennye predstavleniya o patofiziologicheskikh osnovakh sindroma funktsional'noi dispepsii. RZhGGK. 2015; 4: 15–22. (in Russian).]
63. Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Мед. совет. 2019; 3: 18–25. [Dicheva D.T., Subbotina Yu.S., Bektemirova L.G., Andreev D.N. Funktsional'naya dispepsia: ot patogeneza k terapevicheskim aspektam. Med. sovet. 2019; 3: 18–25 (in Russian).]
64. Miwa H, Oshima T, Tomita T et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol* 2019; 54 (4): 305–11.
65. Leech B, Schloss J, Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med* 2019; 25 (6): 623–36.
66. Leech B, McIntyre E, Steel A, Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2019; e13385. DOI: 10.1111/ijcp.13385
67. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A et al. Zinc supplementation tightens 'leaky gut' in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (2): 94–8.
68. Sturniolo GC, Fries W, Mazzon E et al. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *J Lab Clin Med* 2002; 139 (5): 311–5.
69. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2019; 68 (6): 996–1002.
70. Bertrand J, Ghoulali I, Guérin C et al. Glutamine Restores Tight Junction Protein Claudin-1 Expression in Colonic Mucosa of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40 (8): 1170–6.
71. Kelly CP, Green PH, Murray JA et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37 (2): 252–62.
72. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70.
73. Song DU, Ryu MH, Chay KO et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12 (5): 546–52.
74. 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.
75. Tamawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9.
76. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (5): 1250–60.
77. Miwa H, Osada T, Nagahara A et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (12): 1826–31.
78. Matsyia-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62.
79. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25 (1): 15–26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Применение стандартной тройной терапии в лечении инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

Н.Н. Дехнич¹, Ю.А. Хохлова¹, И.В. Трушин², А.Ю. Кузьменков¹, А.П. Шумилов¹, Н.А. Сериков¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

²Международная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

✉ n.dekhnich@mail.ru

Аннотация

Цель. Сравнить частоту эрадикации *Helicobacter pylori* и частоту возникновения нежелательных реакций на фоне десятидневной и семидневной стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых пациентов в Смоленской области.

Материалы и методы. Были рандомизированы на две группы 136 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* и симптомами диспепсии, ранее не получавших антихеликобактерную терапию: 68 пациентов 1-й группы получали десятидневную стандартную тройную терапию – эзомепразол (20 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки); 68 пациентов 2-й группы – семидневную стандартную тройную терапию – эзомепразол (20 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки). Для оценки эффективности антихеликобактерной терапии использовался метод определения антигена *H. pylori* в кале.

Результаты. Частота эрадикации *H. pylori*, по данным ИТТ-анализа, у пациентов 1 и 2-й групп составила 82,4% и 64,7% ($p=0,020$), а по данным РР-анализа – 87,5% и 66,7% ($p=0,010$). Нежелательные реакции были зарегистрированы у 25% 1-й группы и 36,8% пациентов 2-й группы. Статистически значимых различий по частоте развития нежелательных реакций в обеих группах не выявлено ($p>0,05$).

Заключение. Десятидневная стандартная тройная антихеликобактерная терапия эффективнее, чем семидневная, без увеличения числа нежелательных реакций. Не рекомендуется использовать семидневную стандартную тройную терапию в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых в Смоленской области ввиду низкой частоты эрадикации *H. pylori*. Применение десятидневной стандартной тройной терапии имеет погранично приемлемую эффективность, тем не менее она может быть рекомендована в качестве терапии первой линии инфекции *H. pylori*.

Ключевые слова: частота эрадикации *Helicobacter pylori*, нежелательные реакции, стандартная тройная терапия.

Для цитирования: Дехнич Н.Н., Хохлова Ю.А., Трушин И.В. и др. Применение стандартной тройной терапии в лечении инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 35–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190322

Original Article

Use of standard triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adult

Natalya N. Dekhnich¹, Julia A. Khokhlova¹, Ivan V. Trushin², Alexey Yu. Kuzmenkov¹, Artem P. Shumilov¹, Nikita A. Serikov¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

²International Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy

✉ n.dekhnich@mail.ru

Abstract

Aim. Compare the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication and tolerance of 10-day and 7-day standard triple therapy of *H. pylori* infection in adults.

Materials and methods. In total, 136 *H. pylori*-infected subjects participated in the randomized clinical trial. 68 patients of the first group received a 10-day standard triple therapy: esomeprazole (20 mg 2 times a day), clarithromycin (500 mg 2 times a day) and amoxicillin (1000 mg 2 times a day). 68 patients of the second group – 7-day standard triple therapy: esomeprazole (20 mg 2 times a day), clarithromycin (500 mg 2 times a day) and amoxicillin (1000 mg 2 times a day). *H. pylori* stool antigen was performed to check for eradication.

Results. The efficacy of *H. pylori* eradication, according to ITT-analysis, in patients of the first and second groups was 82.4% and 64.7% ($p=0.020$), and according to PP-analysis – 87.5% and 66.7% ($p=0.010$). Adverse events were reported in 25% of the first group and 36.8% of patients in the second group. There were no statistically significant differences of adverse events in both groups ($p>0.05$).

Conclusion. 10-day standard triple therapy appears to be more effective than 7-day without increasing frequent adverse events. It is not recommended to use 7-day standard triple therapy in the treatment of *H. pylori* infection in adults in the Smolensk region due to the low frequency eradication of *H. pylori*. The use of a 10-day standard triple therapy has extremely acceptable efficacy and can be recommended as a therapy for the first line of *H. pylori* infection.

Key words: efficacy of *H. pylori* eradication, adverse events, standard triple therapy.

For citation: Dekhnich N.N., Khokhlova J.A., Trushin I.V. et al. Use of standard triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adult. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 35–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190322

Введение

Стандартная тройная терапия, состоящая из ингибитора протонной помпы, кларитромицина и амоксициллина, по-прежнему остается терапией выбора в лечении инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых пациентов в России [1]. При этом с точки зрения *in vitro* активности нет оснований для применения других макролидов вместо кларитромицина в составе эрадикационной терапии [2]. По современным рекомендациям для эмпирического лечения населения могут использоваться схемы, которые обеспечивают частоту эрадикации *H. pylori* 90% и более [3]. Однако по данным исследований, проведенных в разных странах, частота уничтожения *H. pylori* с использованием стандартной тройной терапии редко превышает 80% [4].

Среди доказанных причин снижения эффективности стандартной тройной терапии наибольшее значение имеют наличие устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и недостаточная продолжительность терапии. Было убе-

дительно показано, что частота эрадикации данной инфекции у пациентов, инфицированных кларитромицин-резистентными штаммами *H. pylori*, составляет 22%, а кларитромицин-чувствительными штаммами – 90% [5]. При этом стоит отметить, что распространенность устойчивых штаммов *H. pylori* среди населения остается неизвестной в большинстве регионов не только нашей страны, но и в мире [6]. В таких регионах оценка успешности эрадикации возбудителя может служить основой для создания локальных клинических рекомендаций по лечению пациентов с инфекцией *H. pylori*.

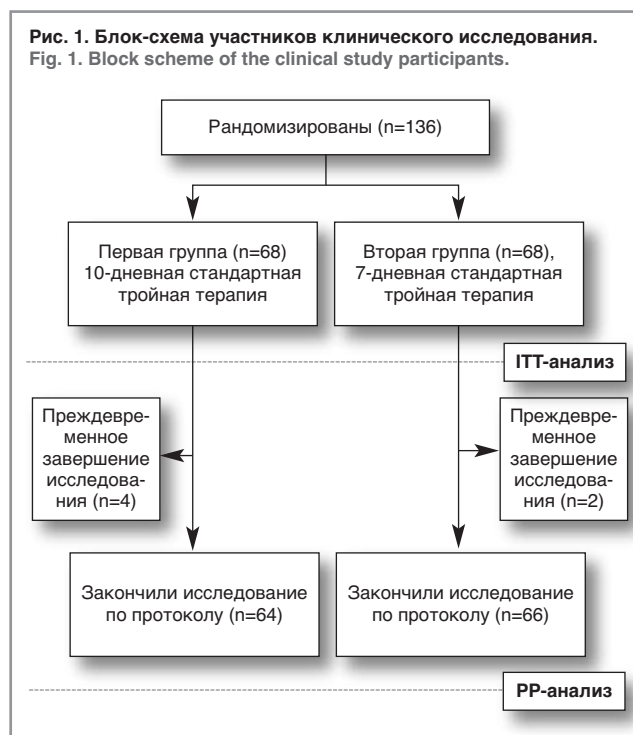
Удлинение терапии с 7 до 14 дней повышает успешность эрадикации *H. pylori* на 3–12% [7]. Результаты метаанализа показали, что 10-дневная стандартная тройная терапия превосходит по эффективности 7-дневную, а 14-дневная стандартная тройная терапия превосходит 10-дневную без увеличения числа нежелательных реакций. В частности, Кохрейновский метаанализ 45 рандомизированных конт-

ролируемых исследований в параллельных группах продемонстрировал повышение эффективности эрадикации *H. pylori* в результате проведения тройной терапии при увеличении ее продолжительности с 7 до 14 дней (72,9% vs. 81,9%; отношение шансов – ОШ 0,66, 95% доверительный интервал – ДИ 0,60–0,74; число пациентов, подвергаемых лечению, чтобы предотвратить один нежелательный исход, – 11, 95% ДИ 9–14). Повышение частоты эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной тройной терапии было отмечено при увеличении продолжительности лечения с 7 до 10 дней и с 10 до 14 дней [8]. Однако результаты исследования J. O’Connor и соавт. выявили увеличение частоты нежелательных реакций, возникших при пролонгации курса стандартной эрадикационной терапии [9]. A. Wong и соавт. продемонстрировали высокий риск возникновения инфаркта миокарда, аритмии и сердечной смерти у пациентов в течение 14 дней после окончания приема эрадикационной терапии *H. pylori* на основе кларитромицина [10]. Это вызвало обеспокоенность медицинской общественности и требует проведения дальнейших наблюдательных исследований.

Тем не менее последние международные и российские рекомендации указывают на удлинение сроков стандартной тройной терапии до 14 дней с целью повышения эффективности лечения. Однако если в регионе имеются результаты клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность более коротких режимов терапии, то подобные схемы также рекомендуются к использованию [11].

Цель исследования – оценить частоту эрадикации *H. pylori* и частоту возникновения нежелательных реакций на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых пациентов в Смоленской области.

Рис. 1. Блок-схема участников клинического исследования.
Fig. 1. Block scheme of the clinical study participants.



Материалы и методы

В исследовании участвовали 136 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет с инфекцией *H. pylori*, подтвержденной инвазивным (гистологический метод, бактериологический метод) и/или неинвазивным методом диагностики (анти-*H. pylori* иммуноглобулин G крови, определение антигена *H. pylori* в

Таблица 1. Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование
Table 1. General characteristics and endoscopy results of the study participants

Показатель	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
<i>Пол, n (%)</i> :			
Мужчины	22 (32%)	17 (25%)	
Женщины	46 (68%)	51 (75%)	
Возраст Me (Q ₁ ; Q ₃), лет	44 (35,75; 56,25)	54 (38; 62)	0,1092
Возраст (Min), лет	18	20	
Возраст (Max), лет	73	76	
ИМТ Me (Q ₁ ; Q ₃), кг/м ²	25 (22; 30)	27 (22; 29,25)	0,5819
ИМТ (Min), кг/м ²	15	18	
ИМТ (Max), кг/м ²	36	36	
ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	36 (53%)	42 (62%)	0,299
Курение, n (%)	10 (14,7%)	17 (25%)	0,133
<i>Симптомы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, n (%)</i> :			
Диспепсия	67 (98,5%)	62 (91,2%)	0,064
Диспепсия + изжога	1 (1,5%)	6 (8,8%)	
<i>Эндоскопические данные, n (%)</i> :			
Поверхностный гастрит	22 (32,4%)	22 (32,4%)	1,000
Эрозивный гастрит	15 (22%)	20 (29,4%)	0,327
Гиперпластический гастрит	7 (10,2%)	6 (8,8%)	1,000
Язвенная болезнь желудка	5 (7,4%)	3 (4,4%)	0,467
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	5 (7,4%)	8 (11,8%)	0,560
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,000
Атрофический гастрит	–	1 (1,5%)	0,500
Геморрагический гастрит	1 (1,5%)	–	0,500
Диспепсия неуточненная	11 (16,2%)	7 (10,2%)	0,448

Таблица 2. Характеристика сопутствующей терапии и предшествующего приема антимикробных препаратов у пациентов, включенных в исследование**Table 2. Characteristics of concomitant treatment and pretreatment with antimicrobial agents in study participants**

	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
<i>Сопутствующая терапия, n (%)</i>			
Ацетилсалициловая кислота	1 (1,5%)	1 (1,5%)	1,000
НПВП	4 (6%)	2 (3%)	0,680
Гипотензивные	5 (7,4%)	9 (13,2%)	0,398
Статины	–	2 (3%)	0,248
<i>Предшествующий прием АМП, n (%)</i>			
Азитромицин	5 (7,3%)	4 (6%)	1,000
Азитромицин + ципрофлоксацин	–	1 (1,5%)	0,500
Цефтриаксон	1 (1,5%)	–	0,500
Амоксициллин клавуланат	1 (1,5%)	2 (3%)	1,000
Цефтриаксон + амоксициллин клавуланат	1 (1,5%)	–	0,500
Левифлоксацин	–	1 (1,5%)	0,500
Амоксициллин	–	1 (1,5%)	0,500
Рифаксимин	–	1 (1,5%)	0,500
Ципрофлоксацин	1 (1,5%)	–	0,500
Кларитромицин	–	1 (1,5%)	0,500
Кларитромицин + ципрофлоксацин	1 (1,5%)	–	0,500
Азитромицин + амоксициллин клавуланат	–	1 (1,5%)	0,500

Таблица 3. Методы первичной диагностики *H. pylori***Table 3. Methods of *H. pylori* primary diagnostics**

Метод диагностики, n (%)	Первая группа (n=68)	Вторая группа (n=68)	p-value
Гистологический метод	27 (39,7%)	34 (50%)	0,228
Серологический метод	30 (44,1%)	29 (42,6%)	0,863
Гистологический метод + серологический метод	5 (7,3%)	1 (1,5%)	0,118
Гистологический метод + антиген в кале	1 (1,5%)	1 (1,5%)	1,000
Серологический метод + быстрый уреазный тест	1 (1,5%)	1 (1,5%)	1,000
Бактериологический метод	1 (1,5%)	1 (1,5%)	1,000
Гистологический метод + быстрый уреазный тест	1 (1,5%)	–	0,500
Антиген в кале	1 (1,5%)	–	0,500
Полимеразная цепная реакция в реальном времени гастробиоптатов	1 (1,5%)	–	0,500
Гистологический метод + полимеразная цепная реакция в реальном времени гастробиоптатов	–	1 (1,5%)	0,500

кале), и симптомами диспепсии, ранее не получавших антихеликобактерную терапию. Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты 1-й группы (n=68) получали 10-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки после еды. Пациенты 2-й группы (n=68) получали 7-дневную стандартную тройную терапию: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки до еды и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки после еды. В исследование не включались пациенты с непереносимостью одного из компонентов терапии, беременностью и лактацией. Четыре пациента в 1-й группе и 2 пациента во 2-й группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Лечение и обследование в соответствии с протоколом полностью завершили 64 пациента 1-й группы и 66 пациентов 2-й группы, которые стали объектами РР-анализа (рис. 1). Приверженность лечению всех исследуемых субъектов превышала 90%, в связи с чем дополнительного исключения пациентов из исследования по поводу низкой комплаентности не было.

При включении в исследование у пациента собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, дан-

ные о симптомах заболевания, предшествующей фармако-терапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. Были оценены клиническая эффективность, переносимость и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась исчезновением диспепсических жалоб на момент окончания антихеликобактерной терапии. Нежелательные реакции оценивались ежедневно в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* была оценена определением антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 нед после окончания курса антихеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний. Во время исследования соблюдались этические нормы, изложенные в 7-й версии Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом.

Данные, внесенные в ИРК, вводились в специально разработанную электронную базу данных, созданную на осно-

Рис. 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии по данным ИТТ-анализа и РР-анализа.

Fig. 2. Frequency of *H. pylori* eradication after 10 days and 7 days of standard triple therapy according to ITT-analysis and PP-analysis.

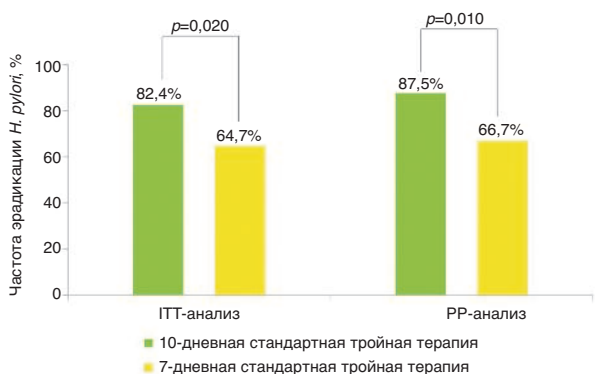


Рис. 3. Клиническая ремиссия после 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии по данным ИТТ-анализа и РР-анализа.

Fig. 3. Clinical remission after 10 days and 7 days of standard triple therapy according to ITT-analysis and PP-analysis.

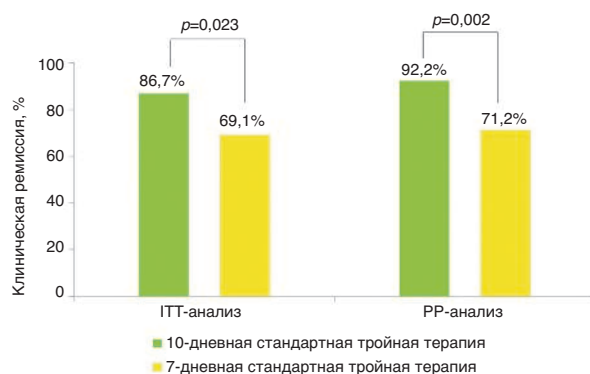
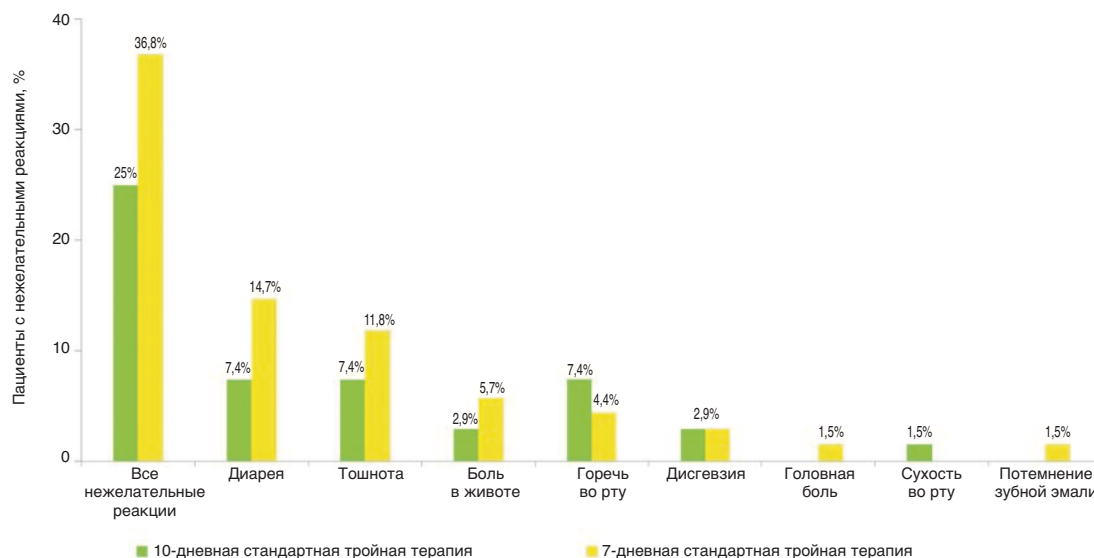


Рис. 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии.

Fig. 4. Adverse events registered in patients after 10 days and 7 days of standard triple therapy.



ве Microsoft SQL Server 2016. При этом использовался метод двойного ввода данных. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась отдельно у всех пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы (анализ intention-to-treat – ИТТ), и у пациентов, полностью закончивших лечение по протоколу (анализ per-protocol – РР). Для описания непрерывных переменных, когда распределение значимо отличалось от нормального, использовались минимальное (Min), максимальное (Max) значения, медиана (Me), первый (Q₁), третий квартили (Q₃). Проверка гипотезы о согласии распределения изучаемого показателя с нормальным осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания категориальных переменных использовались абсолютная (N) и относительная (%) частоты. Для сравнения непрерывных переменных между независимыми группами использовался критерий Манна–Уитни. Проверка гипотез о неравномерном распределении частот осуществлялась с помощью критерия Фишера. Для определения влияния исследуемых факторов на эффективность эрадикации *H. pylori* для каждого фактора была построена обобщенная линейная модель (логистическая регрессия). Из полученных коэффициентов моделей были рассчитаны ОШ и 95% ДИ. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости

$\alpha=0,05$. Все статистические тесты двусторонние. Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft® Open v. 3.5.1, распространяемой по открытой лицензии.

Результаты

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В 1-й группу включены 68 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 73 лет, среди которых было 46 (68%) женщин и 22 (32%) мужчины. Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 44 (35,75; 56,25) года. Во 2-ю группу включены 68 взрослых пациентов в возрасте от 20 до 76 лет, среди которых была 51 (75%) женщина и 17 (25%) мужчин. Медиана возраста пациентов 2-й группы составила 54 (38; 62) года. Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по демографическим характеристикам, индексу массы тела (ИМТ), статусу курения, симптомам со стороны верхних отделов пищеварительного тракта и эндоскопическим данным не было выявлено ($p>0,05$); см. табл. 1.

Анализ сопутствующей и предшествующей антимикробной терапии представлен в табл. 2. При сравнении обеих групп пациентов по особенностям сопутствующей и предшествующей антимикробной химиотерапии статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$).

Методы, подтверждающие наличие *H. pylori*

Первичная диагностика *H. pylori* осуществлялась с использованием инвазивных и неинвазивных методов. Статистически значимых различий в методах первичной диагностики *H. pylori* в обеих группах не было получено ($p>0,05$); табл. 3.

Эффективность 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Частота эрадикации *H. pylori*, по данным ИТТ-анализа, у пациентов 1-й группы, получавших 10-дневную стандартную тройную терапию, и 2-й группы, получавших 7-дневную стандартную тройную терапию, составила 82,4% (56/68; 95% ДИ 71,63–89,6%) и 64,7% (44/68; 95% ДИ 52,84–74,99%), а по данным РР-анализа – 87,5% (56/64; 95% ДИ 77,22–93,52%) и 66,7% (44/66; 95% ДИ 54,65–76,84%) соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* была выше в 1-й группе пациентов, получавших 10-дневную терапию, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа ($p=0,020$ и $p=0,010$ соответственно); рис. 2.

Клиническая ремиссия (купирование симптомов заболевания) по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 86,7% (59/68; 95% ДИ 76,71–92,87%) и 92,2% (59/64; 95% ДИ 82,98–96,61%) пациентов 1-й группы и 69,1% (47/68; 95% ДИ 57,36–78,82%) и 71,2% (47/66; 95% ДИ 59,36–80,72%) пациентов 2-й группы соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала чаще в 1-й группе пациентов, получавших 10-дневную терапию, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа ($p=0,023$ и $p=0,002$, соответственно); рис. 3.

У большинства больных клиническая ремиссия сопровождалась успешной эрадикацией *H. pylori*. Так, в 1-й группе клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* были отмечены, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа, у 82,4% (56/68; 95% ДИ 71,63–89,6%) и 87,5% (56/64; 95% ДИ 77,22–93,52%) пациентов, во 2-й группе – 64,7% (44/68; 95% ДИ 52,84–74,99%) и 66,7% (44/66; 95% ДИ 54,65–76,84%) больных соответственно. При этом клиническая ремиссия и эрадикация *H. pylori* отмечалась чаще в 1-й группе пациентов, получавших 10-дневную терапию, по данным как ИТТ-анализа, так и РР-анализа ($p=0,020$ и $p=0,006$ соответственно).

Оценка эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка в динамике была показана не всем пациентам. Однако не все пациенты, кому была рекомендована эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), согласились на ее проведение. Часть больных временно воздержались от исследования, что не являлось критерием исключения из исследования, в связи с чем ЭГДС была выполнена у 7 (10,3%) пациентов 1-й группы и 10 (14,7%) пациентов 2-й группы. Эндоскопическая ремиссия была отмечена у большинства больных, подвергшихся ЭГДС: у 6 (8,8%) пациентов 1-й группы и 8 (11,7%) больных 2-й группы. При этом в обеих группах у большей части больных эндоскопическая ремиссия сочеталась с клинической ремиссией и эффективной эрадикацией *H. pylori* как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа, и составила, соответственно, в 1-й группе 7,4% (5/68) и 7,8% (5/64) пациентов, во 2-й группе – 5,9% (4/68) и 6% (4/66) больных ($p=0,746$ и $p=0,006$ соответственно).

Комплаентность и нежелательные реакции на фоне 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Закончили исследование 94,1% (64/68) пациентов из 1-й группы и 97,1% (66/68) из 2-й группы. Четыре пациента в 1-й группе и 2 пациента во 2-й группе преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций. Число исследуемых больных, закончивших исследование и принявших более 90% препарата, в обеих группах составило 100% (64/64 и 66/66 соответственно).

Таблица 4. Факторы, влияющие на эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии
Table 4. Factors influencing effectiveness of *H. pylori* eradication after 10 days and 7 days of standard triple therapy

Факторы, n	Эрадикация <i>H. pylori</i> достигнута (n=100)	Эрадикация <i>H. pylori</i> не достигнута (n=30)	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст 50 лет и старше	47	10	1,4100 (0,6366–3,1230)	0,3971
Женский пол	73	20	1,0950 (0,5767–2,0792)	0,7815
Курение	20	7	0,8571 (0,3306–2,2220)	0,7511
ИМТ \geq 25 кг/м ²	58	17	1,0235 (0,5200–2,0148)	0,9463
Предшествующий прием АМП	14	6	0,7000 (0,2475–1,9800)	0,5014
Сопутствующий прием НПВП	5	1	1,5000 (0,1686–13,3426)	0,7161
Сопутствующий прием гипотензивных препаратов	8	6	0,4000 (0,1286–1,2438)	0,1134
Сопутствующий прием статинов	0	2	0,0607 (0,0028–1,2988)	0,0730

Нежелательные реакции были зарегистрированы у 17 (25%) пациентов 1-й группы и 25 (36,8%) пациентов 2-й группы. Статистически значимых различий по частоте развития общего числа нежелательных реакций в обеих группах не было выявлено ($p>0,05$). Возникновение диареи, тошноты, боли в животе у больных 2-й группы отмечалось чаще, чем у пациентов 1-й группы – 10,3%, 7,3% и 4,4% против 4,4%, 5,9% и 2,9% соответственно, однако выявленные различия были статистически незначимые ($p>0,05$); рис. 4.

Нежелательные реакции явились основанием для досрочного прекращения лечения у 4 (5,9%) пациентов 1-й группы и 2 (2,9%) пациентов 2-й группы ($p=0,680$). Причинами отмены препаратов в 1-й группе явились боль в животе (2,9%, $n=2$), горечь во рту (1,5%, $n=1$), горечь во рту в сочетании с диареей (1,5%, $n=1$). Причинами отмены препаратов во 2-й группе явились боль в животе (1,5%, $n=1$) и диарея (1,5%, $n=1$).

Факторы, влияющие на эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии

Для изучения влияния возраста, пола, курения, ИМТ, предшествующего приема антимикробных препаратов (АМП), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гипотензивных препаратов и статинов на эффективность эрадикации *H. pylori* был проведен расчет ОШ и 95% ДИ. В качестве базового уровня (группы сравнения) при расчете ОШ была выбрана группа пациентов после успешной 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии, у которых была достигнута эрадикация *H. pylori*. Результаты построения ряда логистических регрессий свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния изучаемых факторов на достижение эрадикации *H. pylori* ($p>0,05$); табл. 4. При этом мощность теста не превышала 80%, что ниже общепринятых значений. В связи с этим требуется проведение дополнительных исследований с включением большего числа пациентов для уточнения полученных результатов.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали низкую частоту эрадикации *H. pylori* при использовании 7-дневной стандартной тройной терапии (66,7%, по данным РР-анализа) и погранично приемлемую частоту эрадикации *H. pylori* при использовании 10-дневной стандартной тройной терапии (87,5%, по данным РР-анализа). При этом 10-дневная стандартная тройная антихеликобактерная терапия была эффективнее, чем 7-дневная стандартная тройная терапия без увеличения числа нежелательных реакций. Оценка успеха лечения производилась по шкале эффективности эрадикации *H. pylori* с интерпре-

тацией результатов исследования по данным РР-анализа. В соответствии с указанной шкалой эффективность антихеликобактерной схемы считается неприемлемой, если частота эрадикации *H. pylori* менее 85%, погранично приемлемой – 85–89%, хорошей – более 90% и блестящей – более 95% [12]. Математическое моделирование позволяет рассчитать вероятный успех стандартной тройной терапии на основе кларитромицина, если известен уровень резистентности *H. pylori* к данному антибиотику в регионе. Частота эрадикации *H. pylori* 7-дневной стандартной тройной терапией на основе кларитромицина снижается менее чем 90% при уровне устойчивости *H. pylori* к кларитромицину более 5%. Полученные результаты исследования не противоречат модели выбора эмпирической антихеликобактерной терапии, предложенной D. Graham, и подтверждают, что 7-дневная стандартная тройная терапия недостаточно эффективна в Смоленской области, где уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составляет 5,8% [13].

В ряде исследований изучалось влияние на эффективность эрадикации *H. pylori* таких факторов, как возраст, пол, CagA статус, характер патологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [14–16]. В настоящем исследовании не было выявлено влияния возраста, пола, курения, ИМТ, предшествующего приема АМП, НПВП, гипотензивных препаратов и статинов на достижение эрадикации *H. pylori* при использовании 10-дневной и 7-дневной стандартной тройной терапии. Однако низкая мощность статистического теста не позволяет экстраполировать полученные результаты на общую популяцию и требует проведения дополнительных исследований с включением большего числа пациентов для уточнения влияния исследуемых факторов на частоту эрадикации *H. pylori* при применении стандартной тройной терапии.

Заключение

Частота эрадикации *H. pylori* с использованием 10-дневной стандартной тройной терапии (87,5%, по данным РР-анализа) превосходит 7-дневную стандартную тройную терапию (66,7%, по данным РР-анализа) без увеличения числа нежелательных реакций.

Не рекомендуется использовать 7-дневную стандартную тройную терапию в лечении инфекции *H. pylori* у взрослых пациентов в Смоленской области ввиду низкой частоты эрадикации *H. pylori*. Десятидневная стандартная тройная антихеликобактерная терапия имеет погранично приемлемую эффективность, тем не менее может быть рекомендована в качестве терапии 1-й линии у взрослых пациентов в Смоленской области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–70.
[Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28 (1): 55–70 (in Russian).]
- Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Сравнение *in vitro* активности различных макролидов в отношении *Helicobacter pylori*. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2018; 20 (3): 192–7.
[Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Sravnenie *in vitro* aktivnosti razlichnykh makrolidov v otnoshenii *Helicobacter pylori*. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya. 2018; 20 (3): 192–7 (in Russian).]
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64: 1–15.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW et al. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017; 112: 212–38.
- Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J Gastroenterol 2010; 105: 65–73.
- Shiota S, Reddy R, Alsarraj A et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 1616–24.
- Flores HB, Salvana A, Ang ELR et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Gastroenterology 2010; 138 (5): S–340.
- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Cochrane Database Sys Rev 2013; 11 (12): CD008337
- O'Connor JP, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? Ther Adv Gastroenterol 2009; 2 (5): 273–9.
- Wong AYS, Root A, Douglas IJ et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. Br Med J 2016; 352: h6926.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report. Gut 2017; 66 (1): 6–30.
- Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 177–86.
- Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2018; 20 (1): 42–8.
[Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. i dr. Antibiotikorezistentnost' *Helicobacter pylori* v Smolenske. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya. 2018; 20 (1): 42–8 (in Russian).]
- Broutet N, Marais A, Lamouliatte H et al. CagA status and eradication treatment outcome of anti-*Helicobacter pylori* triple therapies in patients with nonulcer dyspepsia. J Clin Microbiol 2001; 39: 1319–22.
- Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. Can J Gastroenterol 2006; 20: 113–7.
- Suzuki T, Matsuo K, Ito H et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. Am J Med 2006; 119: 217–24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дехнич Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СмолГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Хохлова Юлия Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СмолГМУ. E-mail: kho.julia@list.ru

Трушин Иван Витальевич – программист Международной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. E-mail: Ivan.Trushin@antibiotic.ru

Кузьменков Алексей Юрьевич – аспирант каф. микробиологии ФГБОУ ВО СмолГМУ. E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Шумилов Артем Петрович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО СмолГМУ. E-mail: a.shumilov67@gmail.com

Сериков Никита Александрович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО СмолГМУ. E-mail: nikita.serikov@mail.ru

Natalya N. Dekhnich – Cand. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Julia A. Khokhlova – Cand. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University. E-mail: kho.julia@list.ru

Ivan V. Trushin – programmer, International Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. E-mail: Ivan.Trushin@antibiotic.ru

Alexey Yu. Kuzmenkov – Graduate Student, Smolensk State Medical University. E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Artem P. Shumilov – Student, Smolensk State Medical University. E-mail: a.shumilov67@gmail.com

Nikita A. Serikov – Student, Smolensk State Medical University. E-mail: nikita.serikov@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня?

О.В. Гаус[✉], М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
[✉]gaus_olga@bk.ru

Аннотация

В современной концепции патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) центральная роль отводится расстройству взаимодействия по оси «мозг–кишечник», что сопровождается развитием висцеральной гиперчувствительности – первичного механизма, лежащего в основе появления абдоминальной боли и моторной дисфункции кишки. В дополнение к этому важными звеньями признаны изменения, локализованные на уровне кишечной стенки: наличие воспаления «низкой степени активности», повышение проницаемости эпителиального барьера, нарушение качественного и количественного состава микробиоты. В данном обзоре обобщены и представлены современные сведения о патогенетических факторах формирования клинических проявлений СРК, понимание которых необходимо для разработки индивидуализированных терапевтических подходов, обеспечивающих эффективный контроль над заболеванием в зависимости от выраженности абдоминальной боли и типа моторных нарушений.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, висцеральная гиперчувствительность, абдоминальная боль, микробиота кишечника, повышенная кишечная проницаемость, эпителиальный барьер.

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512

Review

Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today?

Olga V. Gaus[✉], Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
[✉]gaus_olga@bk.ru

Abstract

In the modern concept pathogenesis of irritable bowel syndrome, the central role is assigned to "brain-intestinal" interaction. Visceral hypersensitivity is the primary mechanism for the development of abdominal pain and motor dysfunction of the intestine. Important links are also "low degree" inflammation of the intestinal wall, increase in the permeability of the epithelial barrier, impaired microbiota composition. This review summarizes and presents current information on the pathogenetic factors formation of clinical manifestations irritable bowel syndrome. This is necessary to develop individualized therapeutic approaches that provide effective control over the disease, depending on the severity of abdominal pain and the type of motor disorders.

Key words: irritable bowel syndrome, functional disorders of the gastrointestinal tract, visceral hypersensitivity, abdominal pain, intestinal microbiota, increased intestinal permeability, epithelial barrier.

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512

Синдром раздраженного кишечника (СРК) привлекает внимание как исследователей, так и клиницистов во всем мире в силу нескольких причин. Прежде всего широкая встречаемость симптомов – диагностических признаков СРК среди молодого населения со значительным снижением качества жизни и трудоспособности. Наряду с высокой распространенностью заболевания отмечаются существенные колебания в статистике заболеваемости разных стран Европы и США, а также отсутствие разработанных схем индивидуализированной терапии. В результате на практике встречаются случаи неоправданного чрезмерного и нередко повторного обследования пациентов с целью поиска органической патологии, а при ее отсутствии – игнорирование функционального заболевания как такового. Вероятно, для наиболее полного и рационального применения международных и российских клинических рекомендаций требуется накопление знаний о механизмах формирования симптомокомплекса СРК.


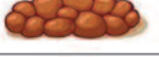



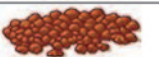

Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации имеющихся данных о механизмах формирования основных клинических симптомов СРК.

Согласно Римским критериям IV пересмотра СРК определяется как функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей абдоминальной болью, которая возникает не менее 1 раза в неделю и связана с двумя или более критериями: дефекацией, изменением частоты стула и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного последние 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес [1, 2]. Помимо «кишечных» симптомов пациенты с СРК нередко предъ-

являют жалобы, относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота, диспепсия) или негастроэнтерологические (мигрень, фибромиалгия, суставные боли, хроническая тазовая боль, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, диспареуния, нарушения ночного сна) [1, 3, 4]. Наличие большого количества симптомов делает диагноз функционального расстройства более вероятным, при этом обращает на себя внимание несоответствие выраженной клинической картины и общего удовлетворительного состояния пациента. Кроме того, у 75–100% больных с СРК выявляются сопутствующие тревожные, депрессивные и ипохондрические расстройства, выраженность которых в ряде случаев определяет выраженность гастроэнтерологических симптомов [1, 2].

Ведущим симптомом, который отличает СРК от других функциональных расстройств кишечника, является абдоминальная боль. Как правило, боль локализована в подвздошных областях, преимущественно слева, но может носить диффузный характер и возникать в любых областях живота. Характер и интенсивность болевого синдрома значительно варьируют среди пациентов. Частота возникновения и продолжительность боли также весьма неспецифичны: от периодических с интервалом в несколько дней до постоянных ежедневных симптомов. Боль связана с дефекацией, изменением частоты стула и/или формы кала, нередко усиливается после еды, уменьшается после отхождения газов или приема спазмолитиков [5–7]. У женщин интенсивность боли выше во время менструального цикла. Кроме того, пациенты сами часто связывают ухуд-

Рис. 1. Бристольская шкала формы кала.
Fig. 1. Bristol stool form scale.

Тип кала	Описание внешнего вида кала	Форма
1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
2	В форме колбаски комковатой	
3	В форме колбаски с ребристой поверхностью	
4	В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий	
5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
7	Водянистый без твердых частиц	

Большое время транзита, до 100 ч
 Короткое время транзита, до 12 ч

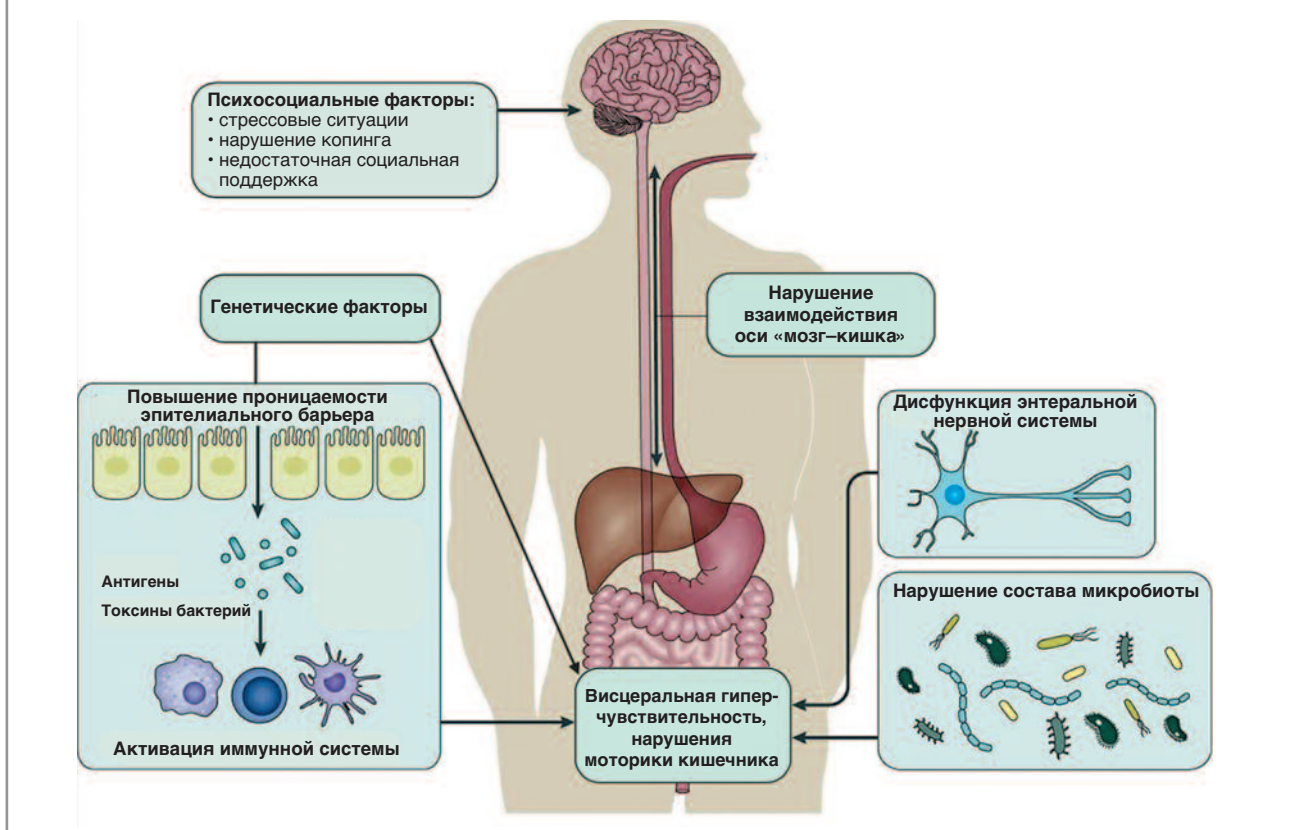
шение самочувствия с психоэмоциональным перенапряжением и стрессовыми ситуациями. Важной особенностью болевого синдрома при СРК считается его отсутствие в ночные часы [5, 6].

Определенную сложность в реальной клинической практике представляет вопрос оценки болевого синдрома у пациентов. Субъективные данные об интенсивности абдоминальной боли при СРК можно получить с помощью визуальной аналоговой шкалы. Однако детальное изучение психологических и личностных характеристик больных говорит о неспособности некоторых из них отличить

физическую боль от эмоциональных переживаний и возможном искажении болевых ощущений [8]. Для объективизации боли и определения уровня болевого порога в прямой кишке используется баллонно-дилатационный тест, предложенный W. Whitehead еще в 1980 г. [9]. Суть метода заключается во введении в прямую кишку баллона, который ступенчато заполняется воздухом. Минимальное давление, при котором у пациента возникает боль, соответствует болевому порогу прямой кишки. Помимо боли как таковой во время теста оцениваются и другие параметры, в частности ощущение первого наполнения баллончика и ощущение первого позыва на дефекацию, однако до сих пор не определены их значения в норме. Кроме того, как оказалось, на результаты измерения влияет не только материал надувающегося баллона, но и режим увеличения его объема. Учитывая это, метод не получил должного распространения и внедрения в практику, а поиск новых критериев и способов оценки интенсивности абдоминальной боли при СРК остается по-прежнему актуальным.

Нарушение функции кишечника при СРК может быть в виде запора, диареи или их чередования. При расспросе пациентов необходимо учитывать тот факт, что не все из них правильно понимают термины «запор» и «диарея», ориентируясь лишь на частоту стула или изменения самого акта дефекации. Так, например, некоторые больные с СРК императивные позывы на дефекацию и чувство неполного опорожнения кишечника, нередко сопровождающие диарею, расценивают как «запор». Для удобства интерпретации жалоб рекомендовано руководствоваться Бристольской шкалой формы кала, разработанной доктором К. Heaton из Бристольского университета (Великобритания) и впервые опубликованной в «Scandinavian Journal of Gastroenterology» в 1997 г. [10]. Форма кала в Бристольской шкале хорошо коррелирует со временем кишечного транзита, где 1 и 2-й типы свидетельствуют о наличии запора, а 6 и 7-й – диареи (рис. 1). В зависимости от

Рис. 2. Патогенетические факторы формирования висцеральной гиперчувствительности.
Fig. 2. Pathogenetic factors in the development of visceral hypersensitivity.



характера нарушения стула выделяют следующие клинические варианты СРК: СРК с запором (СРК-3), СРК с диареей (СРК-Д), смешанный вариант, неклассифицируемый вариант [1, 2].

На протяжении ряда лет первопричиной клинических проявлений СРК считались нарушения моторики. Однако впоследствии не удалось выявить специфичные для СРК изменения двигательной активности кишечника, в связи с чем исследование последней в настоящий момент самостоятельного значения не имеет. Все более актуальным сегодня представляется изучение феномена висцеральной гиперчувствительности и особенностей восприятия боли. С современных позиций именно висцеральная гиперчувствительность рассматривается в качестве первичного механизма, который обуславливает возникновение не только абдоминальной боли, но и дисфункции моторики кишечника при СРК [11]. Доказано, что пациенты с СРК имеют более низкий порог болевой чувствительности (висцеральная гипералгезия) [9] или имеют повышенную чувствительность при нормальном пороге восприятия (аллодиния) [12, 13].

В формировании висцеральной гиперчувствительности центральная роль отводится особенностям функционирования нервной системы, психосоциальным и генетическим факторам. В дополнение к этому важными звеньями признаны изменения, локализованные на уровне кишечной стенки: наличие воспаления «низкой степени активности», повышение проницаемости эпителиального барьера, нарушение качественного и количественного состава микробиоты (рис. 2) [12].

Известно, что болевой импульс проходит многоступенчатый путь следования от органа-мишени до центральной нервной системы. Информация, поступающая от рецепторов кишечной стенки, трансформируясь в электрический сигнал, по чувствительным нервным волокнам проводится к спинномозговому ганглию, а уже оттуда через задние корешки направляется в задние рога спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (лимбической системы, ядер таламуса, ретикулярной формации) и усилению эфферентной иннервации кишечника [14].

Возникновение боли связывают не только с усилением восприятия боли в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации, но также с нарушением работы антиноцицептивной системы и недостаточным нисходящим ингибированием висцеральных болевых сигналов [15]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано, что в ответ на проведение баллонно-дилатационного теста у здоровых лиц отмечается активация той зоны лимбической системы (перешеек передней поясной извилины), в которой происходит синтез эндогенных опиатов, в частности Р-эндорфина, что, возможно, и обеспечивает снижение восприятия входящих болевых стимулов. При СРК активируются другие отделы – префронтальная кора, не связанная с опиатами [13]. Кроме того, у больных с СРК с высоким уровнем абдоминальной боли обнаруживаются и структурные изменения коры головного мозга в виде истощения серого вещества в венролатеральной префронтальной области, что также может приводить к угнетению нисходящей системы подавления боли [16].

Особую роль в регуляции основных функций кишечника, в частности ритмической моторной активности, играет энтеральная нервная система (ЭНС), которая является частью метасимпатической нервной системы. Работа ЭНС обеспечивается тремя типами нейронов – сенсорными, моторными и вставочными, расположенными в стенке кишечника [17]. Анатомически ЭНС представлена рядом нервных сплетений, из которых наибольшее значение в координации функций кишечника имеют межмышечное (ауэрбахово) и подслизистое (мейсснерово). Все звенья рефлекторных путей ЭНС начинаются и заканчиваются на

уровне кишечника, при этом выработка условных энтероэнтеральных рефлексов дает основания предполагать наличие своеобразных «механизмов памяти», лежащих в основе «хронизации» симптомов [12]. Эфферентные связи с центральными структурами опосредованы нейронами симпатической и парасимпатической нервной системы, образующими синаптические контакты на телах и отростках нейронов ЭНС [13].

Постоянный обмен данными между центральной нервной системой и ЭНС о состоянии кишечника также поддерживается работой энтерохромоаффинных клеток, которые обеспечивают организм серотином на 90% [18, 19]. Регуляция двигательной функции кишечника серотонином реализуется через различные типы серотониновых рецепторов, в частности 5HT₃ и 5-HT₄. Серотонин активирует сенсорные нейроны в подслизистой оболочке кишечника, действуя на 5-HT₄-рецепторы, в результате чего происходит распространение возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях. Воздействии на 5-HT₄-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к высвобождению в нервно-мышечных синапсах возбуждающих моторику медиаторов (ацетилхолин), что вызывает сокращение кишки, тогда как дистальнее кишечного содержимого выделяются другие медиаторы (оксид азота – NO, вазоинтестинальный пептид – VIP), обуславливающие расслабление гладкой мускулатуры кишечной стенки. Такое разнонаправленное действие серотонина на моторику лежит в основе формирования эффективной перистальтики кишечника [20]. Показано, что для больных с СРК-Д характерно повышение концентрации серотонина в сыворотке крови, в то время как для больных СРК-3 – снижение [21]. Кроме того, при различных вариантах СРК отмечены и другие изменения нейроэндокринной системы кишечника. Так, при СРК-3 возрастает активность соматостатинпродуцирующих апудоцитов, при этом число и функциональная активность VIP- и мотилинпродуцирующих клеток уменьшается. При СРК-Д гиперплазия мотилин-, мелатонин-, VIP-продуцирующих клеток сочетается с гипоплазией клеток, продуцирующих соматостатин [22, 23].

С клиническими проявлениями СРК ассоциирована также дисфункция вегетативной нервной системы. Низкая активность блуждающего нерва может привести к угнетению перистальтики кишечника и запору, в то время как высокая активность – к увеличению сокращений гладкой мускулатуры и диарее [24, 25]. Повышение симпатического тонуса при СРК тесно связано с увеличением высвобождения в гипоталамусе кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) – важного регулятора реакций организма на стресс [26]. КРФ активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему в ответ на действие различных физических или психологических раздражителей, что приводит к повышению уровней адренкортикотропного гормона и кортизола [27].

КРФ оказывает свои биологические эффекты посредством активации специфических рецепторов CRFR1 и CRFR2, экспрессия которых обнаружена в областях мозга, отвечающих за ноцицепцию, и непосредственно в толстой кишке [28]. Стимуляция как CRFR1, так и CRFR2 сопровождается увеличением интенсивности абдоминальной боли, а также ускорением или замедлением моторики толстой кишки, соответственно [29].

Важное значение в формировании висцеральной гиперчувствительности играет нарушение межклеточной проницаемости слизистой оболочки кишки, изучению молекулярных механизмов которой посвящено большое количество исследований последних лет. Эпителиальный кишечный барьер можно рассматривать как динамическую систему поддержания гомеостаза, целостность которого обеспечивается взаимодействием белков плотных контак-

тов TJ (от англ. – tight junctions) [30]. К основным компонентам TJ относятся как внутриклеточные белки (зонула окклюденс ZO, цингулин), так и мембранные белки (окклюдин, клаудины и молекулы адгезии JAM) [31].

В физиологических условиях плотные контакты «сшивают» соседние клетки кишечного эпителия и препятствуют внеклеточному транспорту крупных молекул, прежде всего аминокислот, сахаров, жирных кислот, иммуноглобулинов, а также иммуногенных компонентов пищи, бактериальных липополисахаридов. Расширение межклеточных контактов приводит к снижению эффективности эпителиального барьера, что способствует чрезмерной антигенной стимуляции и развитию иммуноопосредованного воспалительного ответа в стенке кишки [31, 32].

Нарушение целостности эпителиального кишечного барьера было показано в основном при СРК-Д, хотя в отдельных сообщениях данный феномен описан и среди пациентов с СРК-3, смешанным вариантом СРК [33, 34]. Морфологически повышение проницаемости эпителиального кишечного барьера характеризуется расширением промежутков между эпителиоцитами, что подтверждено данными электронной микроскопии [35].

Впервые повышение проницаемости кишечного барьера описали R. Spiller и соавт. в 2000 г., применив так называемый двойной сахарный тест – показатель экскреции лактулозы и маннитола с мочой. Авторы обнаружили увеличение соотношения лактулоза/маннитол в моче больных с СРК после перенесенной кишечной инфекции [36]. Однако «двойной сахарный тест» отражает лишь проницаемость эпителия тонкой кишки, поскольку лактулоза ферментируется бактериями толстой кишки. Для оценки толстокишечной проницаемости в настоящее время используется «тройной сахарный тест» с добавлением сукралозы, которая остается неизменной в толстой кишке. К сожалению, содержание лактулозы, маннитола и сукралозы в моче, а также определение их соотношения сложно назвать специфичными маркерами кишечной проницаемости ввиду наличия достаточно противоречивых сведений, имеющих в литературе [37]. В качестве потенциальных биомаркеров изучаются специфичный для зрелых энтероцитов тонкой кишки цитозольный белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) и внутриклеточный фермент с высоким уровнем активности в верхнем слое кишечных ворсинок диаминооксидаза [38, 39].

Известно, что кишечная проницаемость изменяется в ответ на стресс. В проспективном исследовании у мужчин после боевой подготовки показано усиление желудочно-кишечных симптомов и изменение проницаемости эпителиального кишечного барьера [40]. В 2009 г. Q. Zhou и соавт. отметили, что у 39% обследованных пациентов с СРК-Д имеет место повышенная кишечная проницаемость, которая ассоциирована с увеличением индекса тяжести функционального расстройства кишечника и степени выраженности висцеральной чувствительности к термическим болевым стимулам [41]. Позже J. Li и соавт. продемонстрировали, что 47% больных СРК-Д с повышенной кишечной проницаемостью, как правило, имеют более серьезные психологические нарушения и значительное снижение качества жизни [42]. Было выдвинуто предположение, что повышение проницаемости эпителиального барьера в условиях стресса необходимо для удовлетворения возросшей метаболической потребности организма в воде, электролитах и энергетически активных веществах. В то же время вызванное стрессом увеличение кишечной проницаемости связано с вероятностью бактериальной транслокации, которая, в свою очередь, может инициировать воспаление слизистой оболочки и активацию иммунокомпетентных клеток [43].

Для СРК характерно воспаление «низкой степени активности», при котором макроскопически кишка интактна [44–47], а изменения заключаются в морфологических из-

менениях эпителия – умеренно выраженный отек слизистой, увеличение диаметра капилляров, укорочение и расширение крипт, повышенное содержание слизи в них, появление инфильтрата, состоящего преимущественно из макрофагов, лимфоцитов, моноцитов, плазматических и тучных клеток, редко эозинофилов [18, 23].

В формировании висцеральной гиперчувствительности значимая роль принадлежит тучным клеткам, которые по своей биологической сути являются эффекторной частью иммунной системы. Клинические исследования демонстрируют наличие ассоциативной связи между количеством и активностью тучных клеток в области кишечных нервов, а также интенсивностью абдоминальной боли [48]. Предполагается, что во время дегрануляции тучных клеток высвобождается большое количество биологически активных веществ – гепарина, лейкотриенов, протеаз, фактора роста нервов, приводящих к снижению порога чувствительности нервных окончаний [43]. Кроме того, под действием указанных медиаторов происходят дифференцировка «наивных» Т-клеток в функциональные CD8+ и CD4+ клетки, а также изменение цитокинового профиля [49]. Получены данные о повышении экспрессии провоспалительных и снижении экспрессии противовоспалительных цитокинов в биоптатах кишечной стенки, что может способствовать длительному персистированию воспалительных изменений в ней [49, 50]. В то же время результаты изучения уровней цитокинов в крови больных с СРК весьма противоречивы: ряд исследований указывает на увеличение сывороточного интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α при уменьшении уровня ИЛ-10, другие исследования демонстрируют отсутствие изменений цитокинового профиля [51, 52]. При этом корреляции между содержанием цитокинов в кишечной стенке и сыворотке крови не прослеживается [4].

Распознавание структур микроорганизмов и индивидуальный иммунный ответ также опосредованы изменением экспрессии сигнальных Toll-подобных рецепторов клеточной мембраны и Nod-подобных рецепторов цитоплазмы колоноцитов [4, 12]. Установлено, что у пациентов с СРК повышена экспрессия указанных рецепторов, при этом описана взаимосвязь экспрессии Toll-подобных рецепторов с развитием депрессии при СРК [53].

Среди других причин, лежащих в основе развития и сохранения симптомов при СРК, огромное значение имеют нарушения качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника [18, 54]. Влияние микробиоты на возникновение СРК косвенно подтверждается данными о повышении распространенности заболевания на фоне широкого применения антибиотиков в популяции и умеренно выраженном терапевтическом эффекте пробиотиков [53]. К тому же выявлены видовые различия в микробиоме здоровых добровольцев и пациентов с различными клиническими вариантами СРК [4]. Изменения микробиоты толстой кишки выражаются в преобладании условно-патогенных микробов и их ассоциаций (стафилококки, протей, дрожжеподобные грибы, эшерихии, клебсиеллы, синегнойная палочка и др.), возрастании количества анаэробных организмов, увеличении количества бактерий типа *Firmicutes*, главным образом *Clostridium* группы XIVa и *Ruminococcaceae* [54]. Также у пациентов с СРК достоверно чаще выявляют снижение микробного разнообразия, уменьшение количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и NO [55]. NO-опосредованная активация винилоидных рецепторов (TRPV4) приводит к замедлению моторики и изменению порога висцеральной чувствительности [56].

КЦЖК являются конечными продуктами ферментативного гидролиза углеводов в толстой кишке, они обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, а также играют важную роль в поддержании

целостности эпителиального барьера и регуляции двигательной функции кишечника [53, 54]. Среди всех КЦЖК наибольшее значение имеют уксусная, пропионовая, масляная и их соли – ацетат, пропионат и бутират [53]. КЦЖК всасываются эпителием толстой кишки, далее уксусная и пропионовая кислоты по системе воротной вены достигают печени, где участвуют в глюконеогенезе и липогенезе соответственно. Масляная кислота является основным источником энергии для колоноцитов и контролирует многие физиологические процессы в кишечнике [57]. В метаанализе, опубликованном в 2019 г., показано, что содержание бутирата в кале у пациентов с СРК-3 значительно снижено, тогда как у пациентов с СРК-Д – повышено [58]. Установлено, что в проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК индуцируют выработку L-клетками панкреатического YY-пептида, замедляющего моторику кишечника [51, 58]. В дистальных же отделах КЦЖК оказывают противоположный эффект – стимулируют продукцию энтерохромаффиноподобными клетками гистамина, который, действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, стимулирует двигательную активность кишечника [58].

В процессе жизнедеятельности условно-патогенных и патогенных бактерий в кишечнике могут накапливаться свободные желчные кислоты (ЖК), в результате чего нарушаются процессы гидролиза и всасывания питательных веществ, а кишечный химус приобретает агрессивные свойства, что ассоциировано с возникновением симптомов СРК. Избыток ЖК также может быть результатом дефицита фактора роста фибробластов-19 – гормона, синтезируемого энтероцитами подвздошной кишки, который подавляет синтез ЖК в гепатоцитах [59]. Повышенное содержание ЖК в кишечнике обнаруживается у 25–40% пациентов с СРК-Д, а назначение им секвестранта ЖК холестерина способствует замедлению кишечного транзита [59].

Имеются данные о том, что при СРК увеличено количество бактерий – продуцентов водорода, метана, углекислого газа, провоцирующих возникновение метеоризма и как следствие – абдоминальной боли в ответ на повышение внутрипросветного давления в кишке [58].

Изменение кишечной микробиоты может способствовать формированию эмоциональных расстройств у пациентов с СРК [60]. Взаимодействие условно-патогенных и патогенных бактерий с клетками иммунной системы приводит к гиперпродукции ИЛ-2, фактора некроза опухоли α , нарушающих целостность гематоэнцефалического барьера [61]. Кроме того, известно, что γ -аминомасляная кислота (ГАМК) является основным нейромедиатором, участвующим в процессах центрального торможения и играющим важную роль в предупреждении возникновения тревожно-депрессивных расстройств. В организме человека ГАМК образуется из глутамата под действием фермента глутаматдекарбоксилазы, содержащейся в ГАМКергических нейронах головного мозга, а также синтезируется представителями нормальной микробиоты кишечника (лакто- и бифидобактериями, энтерококками) [60]. Установлено, что у больных с СРК выявляется снижение экспрессии глутаминсинтетазы и количества сахаролитических бактерий [61].

Уменьшение синтеза ГАМК и поступления ее в нервную ткань кишки при СРК способствует облегчению проведения нервных импульсов, что, возможно, объясняет низкий порог болевой чувствительности, а также склонность к повышенной возбудимости и тревожности у пациентов [60].

Немаловажным звеном патогенеза СРК является генетическая предрасположенность. Показано, что у 1/3 пациентов с клиническими проявлениями СРК ближайшие родственники имеют схожую симптоматику. У однояйцевых близнецов конкордантность в развитии СРК достигает 33% [62]. В качестве возможных генов-кандидатов, связанных с СРК, изучаются полиморфизмы генов, кодирующих

экспрессию цитокинов, синтез белков плотных межэпителиальных контактов и ферментов обратного захвата серотонина. Показано, что генетически детерминированный низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у некоторых больных ассоциирован с повышенной висцеральной чувствительностью [63]. Недавние исследования доказали связь полиморфизма гена-переносчика серотонина SERT с развитием СРК [64, 65]. Белок-переносчик регулирует количество серотонина в синапсе путем обратного захвата его из синаптической щели, посредством чего оказывает влияние на моторную функцию кишечника [64]. Кроме того, нарушение функции белка-переносчика серотонина может приводить к непредсказуемым эффектам применения серотонинергических лекарственных препаратов [65]. Установлено также, что полиморфизм гена, кодирующего экспрессию 5-HT₃-рецепторов, может быть связан с повышенным уровнем тревоги и более выраженным восприятием абдоминальной боли у пациентов с СРК [66].

Заключение

Накопленные в настоящее время данные об этиопатогенезе СРК достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Очевидно, что в основе развития клинических проявлений заболевания лежит многофакторность, с чем связана низкая эффективность существующих терапевтических подходов, которые в основном направлены на коррекцию отдельных симптомов, тогда как назначение симптоматической терапии неизбежно ведет к полипрагмазии со всеми ее последствиями – суммацией нежелательных побочных реакций, низкой приверженностью лечению и снижением качества жизни пациентов. Поэтому с практической точки зрения крайне важным представляется понимание механизмов, лежащих в основе формирования абдоминальной боли и нарушений двигательной функции кишечника, что позволит индивидуализировать тактику ведения больных с СРК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017; 27 (5): 76–93.
[Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaia E.K. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh s sindromom razdrzhennoho kishchnika. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2017; 27 (5): 76–93 (in Russian).]
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil 2017; 23 (2): 151–63.
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. РМЖ. 2012; 20 (15): 768–70.
[Livzan M.A., Osipenko M.F. Sindrom perekresta funktsional'nykh zabolovaniy pishchevaritel'nogo trakta. RMZh. 2012; 20 (15): 768–70 (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 1: 4–16.
[Ivashkin V.T., Poluektova E.A. Sindrom razdrzhennoho kishchnika: patofiziologicheskii i klinicheskie aspekty problemy. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; 1: 4–16 (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Резолюция экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 25 (3): 104–6.
[Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheravyy Yu.A. et al. Rezoliutsiia ekspertnogo soveta po sozdaniyu algoritma diagnostiki i lecheniia abdominal'noi boli. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; 25 (3): 104–6 (in Russian).]

6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 25 (4): 71–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheryavyy Iu.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po vedeniyu patsientov s abdominal'noi bol'yu. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; 25 (4): 71–80 (in Russian).]
7. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. Мед. совет. 2010; 3–4: 69–71. [Livzan M.A. Bolevoi sindrom v gastroenterologii – algoritm terapii. Med. sovet. 2010; 3–4: 69–71 (in Russian).]
8. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013; 23 (1): 57–65. [Poluektova E.A., Kuchumova S.Ju., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Lechenie sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika s pozitsii sovremennykh predstavlenii o patogeneze zabolevaniia. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2013; 23 (1): 57–65 (in Russian).]
9. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187–92.
10. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*; 32 (9): 920–4.
11. O'Malley D. Neuroimmune Cross Talk in the Gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311 (5): 934–41.
12. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: Прима Принт, 2016. [Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Iu.A. Irritable Bowel Syndrome: Roman Criteria IV. On the role of visceral hypersensitivity and methods for its correction. Moscow: Prima Print, 2016 (in Russian).]
13. Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э. и др. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. Лечащий врач. 2017; 3: 61–7. [Butorova L.I., Tokmulina G.M., Plavnik T.E. et al. Rimskie kriterii IV sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika: evoliutsiia vzgliadov na patogenez, diagnostiku i lechenie. Lechashchii vrach. 2017; 3: 61–7 (in Russian).]
14. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12 (4): 16–21. [Ivashkin V.T., Shul'pekova Iu.O. Nervnye mekhanizmy bolevoi chuvstvitel'nosti. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2002; 12 (4): 16–21 (in Russian).]
15. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2000; 10: 32. [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mekhanizmy razvitiia sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika. Sib. zhurn. gastroenterol. i gepatol. 2000; 10: 32 (in Russian).]
16. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 139: 48–57.
17. Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. New York: Raven Press, 1994; p. 423–82.
18. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Терапия. 2017; 3 (13): 49–55. [Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Sovremennyye metody reabilitatsii patsientov s sindromom razdrzhen-nogo kishchecnika. Terapiia. 2017; 3 (13): 49–55 (in Russian).]
19. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18: 7–14. [Samsunov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sindrom razdrzhen-nogo kishchecnika s pozitsii so-vremennoi gastroenterologii. Farmateka. 2014; 18: 7–14 (in Russian).]
20. Katsui R, Kojima Y, Kuniyasu H et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 1084–93.
21. Jin DC, Cao HL, Xu MQ et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (36): 8137–48.
22. Козлова И.В., Малина Ю.Н., Бадиева О.Е. Клинико-диагностическое значение содержания тканевых нейротрансмиттеров при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. Молекулярная медицина. 2015; 3: 8–13. [Kozlova I.V., Malina Iu.N., Badiyeva O.E. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie sodержaniia tkanevykh neurotransmitterov pri funktsional'nykh i vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchecnika. Molekuliarnaia meditsina. 2015; 3: 8–13 (in Russian).]
23. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии. Практич. медицина. 2014; 1 (77): 12–20. [Osadchuk M.A., Burdina V.O. Noveye patogenecheskie podkhody k terapii sindroma razdrzhen-nogo kishchecnika, osnovannyye na morfofunktsional'nykh osobennostiakh dannoi patologii. Praktich. meditsina. 2014; 1 (77): 12–20 (in Russian).]
24. Lomax AE, Sharkey KA, Furness JB. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 7–18.
25. Pellissier S, Dantzer C, Canini F et al. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653–62.
26. Stasi C, Rosselli M, Bellini M et al. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1177–85.
27. Chang L, Sundaresh S, Elliott J et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 149–59.
28. Chatzaki E, Crowe PD, Wang L et al. CRF receptor type 1 and 2 expression and anatomical distribution in the rat colon. *J Neurochem* 2004; 90: 309–16.
29. Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J et al. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G452–G459.
30. Öhman L, Törnblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 36–49.
31. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799–809.
32. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev* 2013; 93: 525–569.
33. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (Suppl.): S12–S17.
34. Camilleri M, Gorman H. Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 545–52.
35. Martinez C, Lobo B, Pigrau M et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160–8.
36. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–11.
37. Sinagra E, Morreale GE, Mohammadian G et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (36): 6593–627.
38. Wadhwa A, Camilleri M, Grover M. New and Investigational Agents for Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 46.
39. Matricon J, Meleine M, Gelot A et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1009–31.
40. Phua LC, Wilder-Smith CH, Tan YM et al. Gastrointestinal Symptoms and Altered Intestinal Permeability Induced by Combat Training Are Associated with Distinct Metabotypic Changes. *J Proteome Res* 2015; 14: 4734–42.
41. Zhou QQ, Fillingim RB, Riley JL, Nicholas G. Verne Thermal hypersensitivity in a subset of irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (26): 3254–60.
42. Li J, Zhu W, Liu W et al. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (4): e2534.
43. Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (2): 171–87.
44. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2015; 87 (2): 30–3. [Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lialukova E.A. Kонтсентраtsiia fekal'nogo kal'protektina v differentsial'noi diagnostike zabolevaniy kishchecnika. Terapevticheskiy arkhiv. 2015; 87 (2): 30–3 (in Russian).]
45. Шархун О.О. Морфологические эквиваленты синдрома раздраженной толстой кишки. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 3: 42–4. [Sharkhun, O.O. Morfologicheskie ekvivalenty sindroma razdrzhennoi tolstoy kishki. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2000; 3: 42–4 (in Russian).]
46. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование). Омск, 1993. [Kononov A.V. Mestnyi immunitet i regeneratsiia slizistykh obolochek pri khronicheskom vospalenii (biopsiinoe issledovanie). Omsk, 1993 (in Russian).]
47. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога. Сиб. консилиум. 2012; 2: 18–22. [Kononov A.V., Livzan M.A. Meditsina, osnovannaya na dokazatel'stvakh, v praktike klinicheskogo patologa. Sib. konsilium. 2012; 2: 18–22 (in Russian).]
48. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (7): 2242–55.
49. Kurbatova A., Poluektova E., Demura T. et al. Cytokines and tight junction proteins expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 142 (5, Suppl. 1): 807.
50. Romero-Valdivinos M, Gudiño-Ramírez A, Reyes-Gordillo J. Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Biol Rep* 2012; 39: 8837–43.

51. Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: эпидемиологические и патогенетические аспекты (обзор). Саратовский науч.-мед. журн. 2018; 14 (1): 53–60. [Tikhonova T.A., Kozlova I.V. Sindrom razdrzhenного kischechnika: epidemiologicheskie i patogene-ticheskie aspekty (obzor). Saratovskii nauch.-med. zhurn. 2018; 14 (1): 53–60 (in Russian).]
52. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Участие аллергических механизмов в формировании синдрома раздраженного кишечника. Мед. алфавит. 2018; 30 (367): 5–8. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Uchastie allergicheskikh mekhanizmov v formirovaniі sindroma razdrzhenного kischechnika. Med. alfavit. 2018; 30 (367): 5–8 (in Russian).]
53. Маев И.В., Силивончик Н.Н., Пиманов С.И. Синдром раздраженного кишечника (по материалам Римского IV консенсуса по функциональным пищеварительным расстройствам). Лечебное дело. 2017; 3 (55): 23–9. [Maev I.V., Silivonchik N.N., Pimanov S.I. Sindrom razdrzhenного kischechnika (po materialam Rimskogo IV konsensusa po funktsional'nym pishchevaritel'nym rasstroistvam). Lechebnoe delo. 2017; 3 (55): 23–9 (in Russian).]
54. Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2016; 26 (6): 120–3. [Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Sindrom razdrzhenного kischechnika cherez prizmu kischechnogo mikrobioma. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2016; 26 (6): 120–3 (in Russian).]
55. Chong PP, Chin VK, Looi CY et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. Front Microbiol 2019; 10: 1136.
56. Fichna J, Poole D, Veldhuis N. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits mouse colonic motility by activating NO-dependent enteric neurotransmission. J Mol Med 2015; 93 (12): 1297–309.
57. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. Adv Immunol 2014; 121: 91–119.
58. Sun Q, Jia Q, Song L, Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome. A systematic review and meta-analysis. Medicine 2019; 98: 7(e14513).
59. Camilleri M. Bile Acid Diarrhea: Prevalence, Pathogenesis, and Therapy. Gut Liver 2015; 9 (3): 332–9.
60. Ульянин А.И., Полуектова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2018; 28 (2): 101–8. [Ulianin A.I., Poluektova E.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Potentsial'nye vozmozhnosti primeneniia nutritsevticheskikh produktov s tsel'iu prolonoirovaniia remissii u patsientov s sindromom razdrzhenного kischechnika. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2018; 28 (2): 101–8 (in Russian).]
61. Sarkar A, Lehto SM, Harty S et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Trends Neurosci 2016; 39 (11): 763–81.
62. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojškić L et al. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 77–87.
63. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K et al. Towards a systems view of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 592–605.
64. Kohen R, Tracy JH, Haugen E et al. Rare Variants of the Serotonin Transporter Are Associated With Psychiatric Comorbidity in Irritable Bowel Syndrome. Biol Res Nurs 2016; 18: 394–400.
65. Xie C, Tang Y, Wang Y et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10: e012781.
66. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX et al. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. BMC Gastroenterol 2014; 14: 23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Olga V. Gaus – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид

А.И. Парфенов[✉], С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, Н.И. Белостоцкий, С.Г. Хомерики, О.В. Ахмадуллина, М.Ю. Звяглова, С.Р. Дбар

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉ asfold@mail.ru

Аннотация

В статье описана энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП). В ее основе лежит снижение активности дисахаридаз и других мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Причиной могут быть генетически детерминированные и приобретенные повреждения энтероцитов. Клинические симптомы ЭНМП связаны с пищевыми интолерантностями (боли и дискомфорт в животе, нарушения стула, метеоризм). Диагностика основана на биохимическом исследовании ферментов в СОТК. Дифференциальный диагноз следует проводить с функциональными заболеваниями кишечника, среди которых ЭНМП встречается особенно часто. Основу лечения составляют диеты с ограничением плохо переносимых продуктов, цитопротектор ребамипид, повышающий активность ферментов, и кишечные антисептики, подавляющие рост бактерий в тонкой кишке.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, дисахаридазная недостаточность, цитопротекторы, кишечные антисептики, ребамипид, Ребагит, пробиотики.

Для цитирования: Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 49–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504

Clinical Case

Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide

Asfold I. Parfenov[✉], Svetlana V. Bykova, Elena A. Sabelnikova, Nikolai I. Belostotskii, Sergei G. Khomeriki, Olga V. Akhmadullina, M.Iu. Zviaglova, Saria R. Dbar

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
✉ asfold@mail.ru

Abstract

The article describes enteropathy with membrane digestion disturbance (EMDD). At the basis of the disorder underlies a decrease of disaccharides and other membrane enzymes of small intestine mucous membrane (SIMM) activity. It can be caused by genetically determined and acquired enterocyte damage. EMDD clinical symptoms are presented with alimentary intolerances (stomach discomfort and pain, stool disturbances, and bloating). The diagnosis is based on SIMM enzymes biochemical study. Differential diagnosis should be performed between intestinal tract functional disorders, among which EMDD occurs frequently. The treatment is based at dieting with limitation of badly tolerated foods, the use of cytoprotector rebamipide that increases enzymes activity and intestinal anti-septics that inhibit bacteria growth in small intestine.

Key words: membrane digestion, enteropathy with membrane digestion disturbance, disaccharides, disaccharides insufficiency, cytoprotectors, intestinal anti-septics, rebamipide, Rebagit, probiotics.

For citation: Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A. et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 49–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504

По мере углубления наших знаний об ультраструктуре энтероцита стала понятной необходимость исключительно сложной архитектоники его апикальной мембраны (щеточной каймы), обеспечивающей ассимиляцию пищевых веществ в кишке. Этот процесс академик А.М. Уголев сравнивал с конвейером, так как скорости расщепления пищевых веществ и всасывания образующихся мономеров строго сопряжены. Центральное место в нем занимает мембранное пищеварение, осуществляемое ферментами тонкой кишки (ТК).

Апикальная мембрана (щеточная кайма) энтероцитов

Эпителиальные клетки, выстилающие поверхность ТК, в процессе филогенеза достигли максимально эффективной ассимиляции пищевых веществ. Она обеспечивается ферментно-транспортными комплексами, осуществляющими гидролиз и всасывание нутриентов на апикальной поверхности энтероцитов, представленной протоплазматическими пальцевидными выростами (микроворсинками). На одной клетке находится приблизительно 36 тыс. (± 450) микроворсинок [1]. Микроворсинки увеличивают площадь поверхности ТК до 200 м² [2].

По мере созревания энтероциты перемещаются из крипт на ворсинки. В них начинают вырабатываться собственно кишечные ферменты – дисахаридазы, пептидазы и липазы, обеспечивающие мембранное пищеварение.

Таким образом, поверхность ТК представляет собой «резервуар», обеспечивающий высокую эффективность мембранного пищеварения и всасывания, а также защиту организма от токсинов и антигенов пищевого и микробного происхождения.

Ферменты ТК

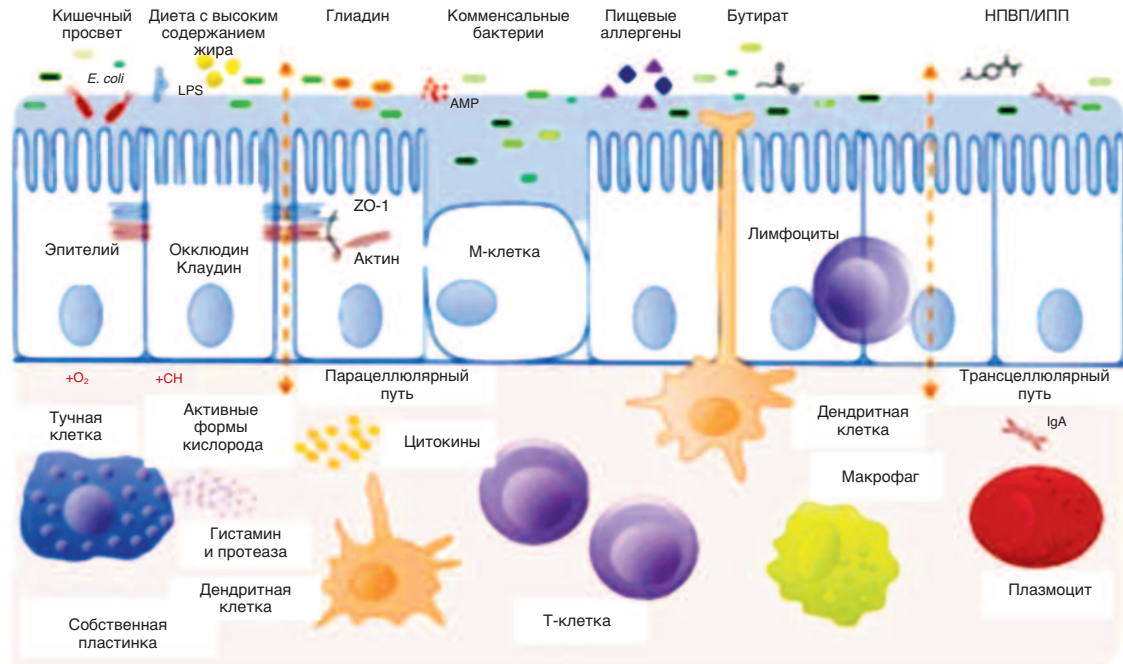
Переваривание олигомеров, дипептидов и дисахаридов, образующихся в полости ТК, осуществляется кишечными карбогидразами: мальтазой, γ -амилазой, изомальтазой, сахаразой, лактазой, трегалазой, пептидазами и липазами. Некоторые карбогидразы обладают перекрестной специфичностью, и их объединяют в виде макромолекулярных комплексов: сахараза-изомальтаза, мальтаза-глюкоамилаза, мальтаза- γ -амилаза, мальтаза-сахараза, мальтаза-изо-мальтаза.

Мальтаза-глюкоамилаза имеет α -1,4-глюкозидазную активность и способна переваривать мальтозу и мальтоолигосахариды. Лактаза-флоризингидролаза с ее β -галактозидазной активностью является единственным ферментом, предназначенным для гидролиза лактозы. Эти многофункциональные дисахаридазы располагаются вдоль кишки на апикальной мембране эпителиальных клеток, прикрепляясь к ней «якорями» – N- и O-гликозилированными белками [3].

Уровни экспрессии дисахаридаз в норме колеблются в широких пределах у разных людей. Установлено, что сахара-

Рис. 1. Барьерная функция ТК [6].

Fig. 1. Small intestine barrier function [6].



Konig J, Wells J, Cani P et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. Clin Translat Gastroenterol 2016; 7: e196.

за-изомальтаза, мальтаза-глюкоамилаза и лактаза-флорингидролаза имеют оптимальную активность при $\text{pH}=6$ и сохраняют более 50% своей активности при $\text{pH}<7$, что согласуется с интралюминальным pH в ТК [4]. Извлечение ферментов из мембраны влияет на их функциональную способность, что следует учитывать при сравнении значений активности из различных исследований. Тем не менее показатели среднего содержания дисахаридаз можно использовать для обоснования дисахаридазной недостаточности.

Заключительный гидролиз олигопептидов осуществляется собственно кишечными ферментами – аминоклонидазами М, А и другими дипептидазами, находящимися на мембране щеточной каймы. К собственно кишечным пептидазам относится также γ -глутамилтранспептидаза, которая участвует в транспорте пептидов. Отсутствие в щеточной кайме пептидаз, субстратная специфичность которых не дублируется другими пептидазами, приводит к нарушению мембранного пищеварения. Многочисленные пептидазы, осуществляющие переваривание белков, играют важную роль в обеспечении барьерной функции ТК по отношению к многочисленным антигенам и аллергенам пищевого происхождения.

Процесс переваривания жира заключается в его эмульгировании желчью, последующем расщеплении длинноцепочечных триглицеридов на свободные жирные кислоты, моноглицериды и свободный глицерин. Среднецепочечные триглицериды расщепляются панкреатической липазой до свободных жирных кислот. Значительная часть моноглицеридов подвергается дальнейшему гидролизу на мембране щеточной каемки под действием кишечной моноглицеридлипазы.

Барьерная функция желудочно-кишечного тракта

В процессе эволюции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) сформировалась мощная система защиты. При ухудшении мембранного пищеварения в просвете ТК создаются условия для бактериального метаболизма пищи и формирования антигенов пищевого и микробного происхождения. В норме целостность слизистой оболочки ТК (СОТК) и желудка обеспечивают 5 компонентов барьера:

1. Предэпителиальный барьер – муко-бикарбонатно-фосфолипидный слой.

2. Эпителиальный барьер – поверхностные эпителиальные клетки, связанные посредством белков плотных контактов, бикарбонаты, слизь, фосфолипиды, пептиды, простагландины и белки теплового шока; постоянное обновление клеток путем пролиферации клеток-предшественников, регулируемых факторами роста, простагландином E_2 .

3. Субэпителиальный барьер – непрерывный кровоток через микрососуды CO_2 .

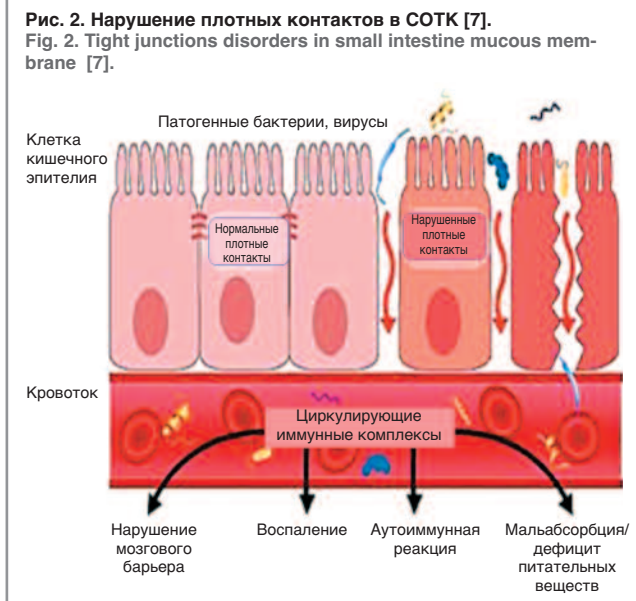
4. Эндотелиальный барьер – сенсорная иннервация, простагландины и оксид азота.

5. Слизисто-бикарбонатный барьер – нерастворимый высокоэластичный гель на поверхности покровного эпителия, поддерживающий pH нейтральной среды [5].

На рис. 1, 2 представлены схематические изображения барьерной функции кишечника и ее нарушений.

Замыкающие плотные контакты расположены на апикальных поверхностях клеток, состоят из непрерывных цепочек белковых молекул (окклюдина и клаудина), «сшивающих» мембраны соседних клеток. Есть два пути межклеточных связей, трансцеллюлярный и парацеллюлярный, по которым вещества проходят через эпителиальную мембрану. Трансцеллюлярный путь позволяет молекулам посредством эндоцитоза войти со стороны энтероцита, обращенной к просвету кишки, и выйти на стороне, обращенной к серозной оболочке. Парацеллюлярный путь контролируется главным образом прядями плотных контактов, динамические структуры которых легко адаптируются к различным вариантам развития, физиологическим и патологическим обстоятельствам. На молекулярном уровне они выполняют несколько основных функций, две из которых – барьерная и заградительная. Барьерная функция обеспечивает селективный отбор частиц и растворенных веществ для прохождения через межклеточное пространство. Заградительная функция заключается в сохранении полярности клетки. Окклюдин, клаудины и молекула адгезии, составляющие пряди плотных контактов, окружают верхушку эпителия, обозначая границу между апикальной и базолатеральной мембранами [7].

Плотные соединения – самый важный компонент конструкции клеток эпителия, определяющий барьерную функцию, они регулируют проницаемость барьера и спо-



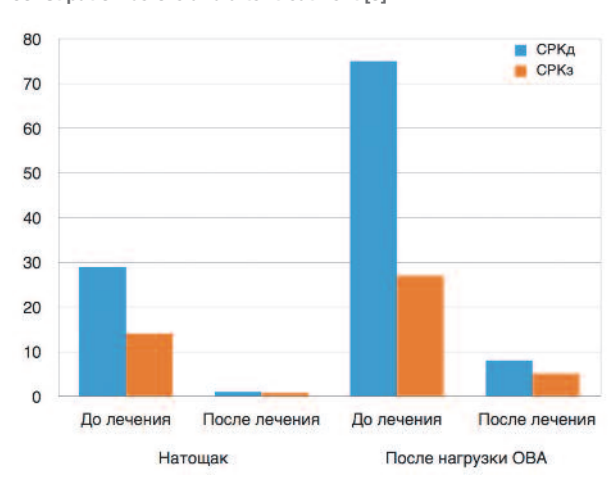
способны плотно герметизировать соединения между клетками [7]. Нарушения барьерной функции ведут к прогрессированию заболеваний кишечника. Повышение барьерной функции эпителиальных клеток посредством регуляции экспрессии и локализации белков плотных контактов является потенциальной новой мишенью для лечения заболеваний кишечника.

В 2000 г. в ЦНИИГ С.А. Сафонова и соавт. сообщили об исследовании барьерной функции ТК у 120 больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Применили твердофазный, двухвалентный иммуоферментный метод, основанный на определении в крови белка куриного яйца – овалбумина (ОВА) натощак и после пероральной нагрузки. Результаты исследования показаны на рис. 3.

У 31,5% пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРКд) отмечалось повышение уровня ОВА в сыворотке крови натощак и у 76,7% – после нагрузки. У 17% пациентов с СРК с преобладанием запоров (СРКз) отмечено повышение уровня ОВА в сыворотке крови натощак и у 29,8% – после нагрузки. Полученные результаты свидетельствовали о повышенной проницаемости ТК у большинства пациентов с СРК, особенно с СРКд. Причины нарушения барьерной функции ТК у больных с СРК авторы объяснили возможным влиянием кишечной микрофлоры, продуцирующей токсины, в той или иной степени изменяющие проницаемость СО кишечника [8].

Сегодня сведения о нарушениях проницаемости СО кишечника дополнены электронно-микроскопическими и гистохимическими исследованиями. Через разрушенные межклеточные плотные контакты СО проникают антигены бактериального и пищевого происхождения, вызывая воспаление низкой (при СРК) или высокой (воспалительные заболевания кишечника) активности. Выявлена связь между микроразрывами СО, ее проницаемостью, активностью тучных клеток, цитокинов, экспрессией генов и белков межклеточных плотных контактов [4]. Повышение проницаемости эпителиального барьера признается главным патогенетическим фактором СРК [3]. За последние 10 лет появились данные о патофизиологии функциональных расстройств, которые могут быть перспективными для поиска более целенаправленных лечебных подходов. Так, у пациентов с СРК изменяются экспрессия и клеточное распределение белков плотного соединения. У больных с СРКд оказались заметно нарушенными окклюдин и клаудин-1. Изменения белков плотных контактов могут включиться в формирование СРК и вносить свой вклад в висцеральную гиперчувствительность [9]. Нарушение

Рис. 3. Концентрация ОВА в крови натощак и после нагрузки у 73 пациентов с СРКд и у 47 пациентов с СРКз до и после лечения [8].
Fig. 3. OVA serum concentration in fasting state and after loading in 73 patients with IBS with diarrhea and in 47 patients with IBS with constipation before and after treatment [8].



проницаемости эпителиального барьера в толстой кишке пациентов с СРК ведет к дисфункции комплекса плотных контактов окклюдина, клаудина и зонулина. С. Martínez и соавт. продемонстрировали наличие в тощей кишке у пациентов с СРКд молекулярных изменений в плотных контактах, которые связаны с патологическими изменениями СО и клиническими проявлениями. Авторы обнаружили связь между микроразрывами СО, проницаемостью кишечника, активностью тучных клеток и экспрессией белков плотных контактов [10]. Недавно представлены доказательства структурных изменений кишечника при функциональной диспепсии и СРК. Эти изменения связаны с повышенной проницаемостью, которая, по-видимому, отражает воспаление СО и нейронную активацию [11].

Подводя итог, можно сделать вывод, что современные знания патофизиологии заболеваний кишечника могут быть перспективными для новых лечебных подходов. Основой для них могут быть цитопротекторы, повышающие активность мембранных ферментов и укрепляющие межклеточные контакты (соединения).

Обоснование целесообразности термина «энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения»

Исходя из изложенных представлений о кишечном пищеварении, надо признать, что используемые в клинической практике термины «дисахаридазная недостаточность», «ферментопатия», «интестинальная энзимопатия» не отражают связи патологического процесса с конкретным locus morbi, т.е. с мембраной щеточной каймы энтероцитов СОТК. По нашему мнению, ее сущность выражается понятием «энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (ЭНМП) [12].

Этиология и патогенез ЭНМП

Можно предполагать влияние многих факторов внешней и внутренней среды на мембранное пищеварение. К ним относятся острые кишечные инфекции (ОКИ). По нашим данным, у 30% больных, перенесших ОКИ, формируется постинфекционный СРК [13]. У большинства пациентов с СРК и другими функциональными заболеваниями кишечника снижена активность карбогидраз в СОТК [14]. Патогенетическое лечение, направленное на уменьшение нагрузки на ферментные системы ТК (малоуглеводная диета), повышение активности дисахаридаз (цитопротектор ребамипид) и подавление избыточного роста бактерий в ТК (кишечные антисептики) оказывается более эффек-

тивным, нежели традиционное применение регуляторов моторики, оказывающих временное устранение моторных расстройств кишечника. Это явилось основанием установить у них вместо синдромного нозологического диагноза – ЭНМП. Нарушение активности дисахаридаз развивается у больных, получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и некоторые антибиотики [15]. Причиной нарушения мембранного пищеварения, по данным патофизиологов, могут быть стрессы [16], оперативные вмешательства и наркоз [17]. Схема патогенеза ЭНМП показана на рис. 4.

Активность мембранных ферментов может нарушаться у больных язвенным колитом [18] и целиакией [19], отягочающая тем самым течение заболевания кишечника.

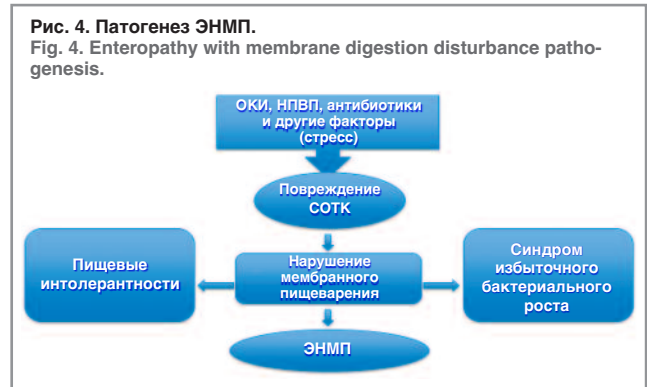
Клиника ЭНМП

ЭНМП клинически проявляется нарушениями стула, метеоризмом и дискомфортом в животе, сопряженными с употреблением в пищу продуктов, содержащих олигомеры, переваривание которых нарушено. Чаще всего пациенты замечают связь с употреблением молока и молочных продуктов, фруктов, кондитерских изделий, варений и соков, содержащих рафинированные углеводы. Менее отчетливо прослеживается связь симптомов с употреблением жиров и белков. Переход на так называемые элиминационные диеты не приносит выздоровления, но вынуждает пациентов строго придерживаться их. В результате питание становится неполноценным, малокалорийным и больные худеют. Тем не менее неполноценность питания ограничивается только количественными характеристиками дефицита массы тела. Качественные нарушения трофики, свойственные мальабсорбции, обычно отсутствуют или не выражены. Это объясняется сохраненной функцией транспортных систем, ответственных за всасывание мономеров, ионов и воды. Появление избыточного бактериального роста в ТК усугубляет клиническую симптоматику. Применение кишечных антисептиков обычно уменьшает интенсивность клинических симптомов, но прекращение лечения неминуемо вызывает их возобновление. Применение регуляторов моторики, панкреатических ферментов, пробиотиков и других препаратов из большого арсенала лекарственных средств, используемых в лечении болезней кишечника, неэффективно. Все они в лучшем случае оказывают лишь симптоматический эффект, не влияя на патогенез болезни.

Длительное (годами) персистирование симптомов в виде неустойчивого преимущественно жидкого стула, метеоризма и дискомфорта в животе, существенное сужение пищевого рациона ухудшают качество жизни пациентов. Неудовлетворенность результатами лечения вынуждает их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, выполнять большое количество лабораторных и инструментальных исследований.

Диагностика

Диагностика основана на выявлении жалоб, связанных с пищевыми intolerантностями, и лабораторном исследовании ферментов ТК. Выполняется эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией СОТК, полученной из залуочного отдела двенадцатиперстной кишки. Проводят ги-



стологическое исследование биоптатов с целью дифференциальной диагностики с целиакией, болезнью Уиппла, амилоидозом и другими болезнями ТК. Характерных патогистологических признаков ЭНМП нет, СОТК может быть нормальной, но чаще наблюдаются структурные изменения в виде деформации, дегенерации и даже деструкции отдельных кишечных ворсинок с формированием поверхностных эрозий [20].

Активность дисахаридаз в биоптатах СОТК определяют биохимическим методом A. Dahlqvist [21] в модификации P. Trinder [22]. Активность ферментов выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани × мин). В табл. 1 показана активность карбогидраз в СОТК в норме [23].

Дыхательный водородно-метановый тест

Для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения ТК используют водородный или водородно-метановый тесты. Повышение уровня водорода и метана в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой и другими дисахаридами, требующими мембранного гидролиза, косвенно указывает на избыточный рост микробной флоры в ТК.

Таким образом, диагноз ЭНМП устанавливают на основании сниженных показателей активности ферментов в биоптатах СОТК. При этом слизистая оболочка обычно или умеренно воспалена, или не изменена.

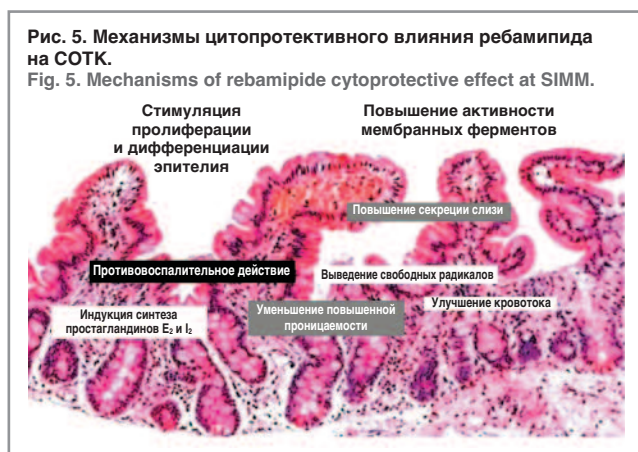
Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру K90.4.

Лечение

Диета. При ЭНМП лечебное питание имеет большое значение. Пациентам, как правило, присуща «привередливость в еде», объясняемая плохой переносимостью продуктов, особенно содержащих легкоусваиваемые углеводы. Этим требованиям отвечают лечебные столы Певзнера №4-4в, традиционно применяемые в стандартах лечения больных с патологией кишечника. В последнее время она получила развитие в форме FODMAP (The Low Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols Diet). В рационе ограничивают моно- и олигосахариды. Подобная диета оказалась эффективной и у пациентов с СРК. Положительное влияние связывают с тем, что у больных с повышенной висцеральной чувствительностью отсутствие в рационе большого количества углеводов при-

Таблица 1. Активность карбогидраз в слизистой оболочке дистального отдела двенадцатиперстной кишки [23]
Table 1. Carbohydrases activity in duodenum mucosa distal segment [23]

Контрольная группа (n=80)	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани × мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
M±m	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,64
Диапазон активности (M±2s)	100–1571	558–1323	91–348	17–148



водит к уменьшению броодильных процессов и газообразования [24]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных симптомов, заметим, что причиной положительного клинического эффекта диеты FODMAP, как показало наше исследование, может быть уменьшение нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу пищеварительно-транспортного конвейера (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз [25]. Поэтому в лечении больных ЭНМП рекомендуется диета FODMAP.

Ребамипид. В 1989 г. в Японии был создан цитопротектор ребамипид. Ребамипид является производным аминокислоты 2-(1H)-хинолинона [26]. А. Tarnawski и соавт. обнаружили один из молекулярных механизмов действия ребамипида – увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGFR) и его рецепторов как в нормальной, так и изъязвленной слизистой оболочке желудка крыс [27]. Ребамипид стимулирует синтез простагландинов E_2 и I_2 , подавляет свободно-радикальное окисление тканей и реакцию нейтрофилов. Он активизирует в эпителии гены факторов роста и стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста β , эпидермального фактора роста, фактора роста гепатоцитов и фибробластов, инсулиноподобного фактора роста-1, интерлейкина-2, чем способствует пролиферации эпителия и эндотелия микрососудов [28, 29]. Механизмы цитопротекторного действия ребамипида показаны на рис. 5.

Ребамипид как цитопротектор применяют для лечения атрофического гастрита, ассоциированного с хеликобактером [30], язвенного колита [31], особенно при сочетании со спондилоартритом [32].

В МКНЦ им. А.С. Логинова выполнено пилотное исследование с разрешения ученого совета и локального этического комитета. Ребамипид (Ребагит) получали 13 пациентов с ЭНМП по 300 мг в день в течение 12 нед. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у 9 больных, метеоризм прекратился у 3 пациентов, у 7 – уменьшился. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3 пациентов, уменьшились – у 8. Нарушения стула прекратились у 4 больных, уменьшились – у 6. Активность мальтазы возросла на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$). Достоверность наблюдаемых изменений оценивали с использованием парного теста Вилкоксона.

Таким образом, нами впервые обнаружена способность ребамипида повышать активность дисахаридаз в СОТК, постепенно устранять метеоризм, боли в животе и нарушения стула, связанные с непереносимостью углеводов [20].

Задачей дальнейших исследований является получение ответов на вопросы, касающиеся продолжительности лечения и сохранения терапевтического ответа. Учитывая цитопротективный механизм препарата, есть основания предполагать возможность не только ремиссии, но и вы-

Таблица 2. Результаты исследования ферментов в СОТК у больной М.
Table 2. Results of SIMM enzymes study in the patient M.

Ферменты	27.03.2017	21.11.2017	07.03.2018	Норма
Глюкоамилаза	29	233	331	158–860
Мальтаза	720	1028	1302	844–2627
Сахараза	122	67	50	66–206
Лактаза	20	4	6	15–67

здоровления. Поэтому ребамипиду отводится основная роль в патогенетической терапии ЭНМП.

Ребамипид (Ребагит, фирма PRO.MED.CS Praha a.s.) мы рекомендуем назначать внутрь в таблетках в дозе 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 12 нед. Следует заметить, что ребамипид по механизму действия не может быть отнесен к энтерокинетику, антацидным и другим препаратам, от которых следует ожидать немедленного восстановления нарушенных функций ЖКТ. Поэтому необходимо подробно объяснить пациенту цель назначения ребамипида, необходимость длительного лечения и контроля за его эффективностью путем повторного исследования активности ферментов в СОТК. Продолжительность приема препарата в течение 12 нед весьма условна. Как показали наши наблюдения, для достижения требуемого эффекта может потребоваться и более длительный период.

Кишечные антисептики. Для подавления синдрома избыточного бактериального роста применяются производные нитрофурана (Эрсефурил, Фурадонин, фуразолидон), препараты из группы хинолонов (нитроксолин, 5-НОК), фторхинолонов (Таривид, Цифран и др.).

Таким образом, в статье описана ЭНМП, основным клиническим проявлением которой является нарушение мембранного пищеварения (снижение активности карбогидраз). При длительном лечении ребамипидом (Ребагит) обнаружено неизвестное ранее явление – уменьшение или прекращение симптомов непереносимости углеводов и повышение активности дисахаридаз СОТК.

Причиной развития ЭНМП могут быть ОКИ, лекарственные препараты (НПВП, антибиотики и др.) и другие агенты внутренней и внешней среды, вызывающие повреждение ультраструктуры СОТК.

Основу патогенетической терапии ЭНМП должны составлять малоуглеводная диета, энтеропротекторы (ребамипид), пробиотики и кишечные антисептики.

В заключение приводим клинические наблюдения при лечении ребамипида при ЭНМП.

Наблюдение 1

Больная М., 59 лет, в августе 2016 г. перенесла пищевую токсикоинфекцию и с тех пор потеряла аппетит. Постоянно беспокоили тошнота, урчание и переливание в животе, неустойчивый стул (с преобладанием жидкого), стали выпадать волосы, начала снижаться масса тела.

При ЭГДС нашли признаки атрофического гастрита (наличие *Helicobacter pylori*), с эрозиями. После лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП), кларитромицином и амоксициллином эрозии и *H. pylori* исчезли. Обратилась 27.02.2017 в связи с указанными жалобами.

Больная удовлетворительного питания, язык умеренно обложен беловато-серым налетом, влажный, живот немного вздут, при пальпации тестоватой консистенции, безболезненный. Нижний край печени у края реберной дуги, селезенка и почки не пальпируются.

Анализ крови в норме. Фекальный кальпротектин (ФКП) – 386 нг/г кала. ЭГДС: очаговый гастрит. Биопсия СОТК: дуоденит умеренной активности. Ферменты СОТК: снижены глюкоамилаза и мальтаза (табл. 2).

Таблица 3. Активность ферментов СОТК у больной Я.
Table 3. SIMM enzymes activity in the patient Ya.

	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
06.02.2017	32	298	14	2
20.07.2017	64	590	132	7

Таблица 4. Активность карбогидраз в СОТК у больной Ш.
Table 4. Carbohydrases activity in SIMM in the patient Sh.

	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
До лечения	4	422	20	2
Через 3 мес	56	737	30	6
Через 18 мес	45	725	172	10

Колоноскопия без патологии. Биопсия СОТК: хронический илеит с очаговой лимфоидной гиперплазией. Дыхательный водородный тест в норме (предшествовала эрадикационная терапия *H. pylori*).

Установлен диагноз: ЭНМП, ассоциированная с перенесенной ОКИ.

Рекомендовано амбулаторное лечение: диета с ограничением углеводов и ребамипид (Ребагит) 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день до еды в течение 3 мес. Контрольный осмотр 08.08.2017, т.е. спустя 4 мес. Жалоб нет. Появился аппетит. Масса тела увеличилась на 1 кг. При осмотре язык не обложен, живот правильной формы, слегка болезненный в эпигастрии. Таким образом, отмечен хороший клинический эффект. Продолжает принимать Ребагит по собственной инициативе, так как боится рецидива симптомов. Рекомендовано повторить исследование ферментов в СОТК. Обратилась 21.11.2017. Все это время принимала Ребагит (8 мес). Жалоб нет. Аппетит сохранен, масса тела увеличилась на 2 кг. Исследована активность ферментов (см. табл. 2). Активность глюкоамилазы и мальтазы значительно повысилась, а сахаразы и лактазы остаются низкой. Рекомендовано повторить курс лечения Ребагитом (300 мг/сут в течение 3 мес).

Консультация 05.03.2018. Ребагит принимала в течение 1 года. За это время состояние улучшилось: расширился ассортимент употребляемых продуктов, аппетит хороший, масса тела увеличилась еще на 1 кг. При осмотре патологии не выявлено. Стул ежедневный, нормальной консистенции.

При контрольной ЭГДС слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки без патологии.

Как видно из табл. 2, ферментативная активность продолжает повышаться за счет глюкомальтазного комплекса, обеспечивающего усвоение крахмала. Сахаразно-лактазный комплекс остается сниженным.

Рекомендовано прием Ребагита закончить. Консультация при необходимости.

Наблюдение 2

Больная Я., 25 лет, обратилась 06.02.2017 с жалобами на обильное образование газов, вздутие живота, дискомфорт вокруг пупка, тяжесть и жжение в желудке после еды, кашицеобразный жирный на вид стул, ярко-желтый, 1 раз в день утром, жжение в заднем проходе после стула, ложные позывы в течение дня, снижение массы тела на 4–5 кг за 3–4 мес.

Больной себя считает с 2011 г., когда после антибиотикотерапии, назначенной гинекологом, стала худеть и появились указанные выше симптомы. Не переносит жирную пищу, которая провоцирует урчание и переливание, газообразование. По совету врача принимала ципрофлоксацин,

Креон и Ульпазу с временным улучшением. Обратилась в связи с отсутствием стойкого эффекта от лечения.

Правильного сложения, повышенного питания. Кожа, склеры и слизистые обычной окраски. Язык слегка обложен беловатым налетом, влажный. Живот правильной формы, мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии. Желчно-пузырные симптомы отрицательные. Правая почка на уровне пупка, безболезненная, подвижная. При амбулаторном обследовании выявлено повышение ФКП до 1599. Эластаза кала – более 500 нг/г кала. Водородный тест с лактозой через 1 ч – 24 ppm, далее в норме. ЭГДС: признаки поверхностного гастрита, двенадцатиперстная кишка без патологии. Биопсия: СО двенадцатиперстной кишки и ТК в норме. Ферменты СОТК: глюкоамилаза – 14, мальтаза – 298, сахараза – 32, лактаза – 2 (все снижены). Лактазный экспресс-тест: гиполактазия тяжелой степени.

Рекомендована диета с низким содержанием углеводов, ребамипид (Ребагит) 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день до еды в течение 12 нед; Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в день до еды 4 нед, Метеоспазмил до 3 раз в день при болях и вздутиях живота (при необходимости).

При контрольном осмотре (14.04.2017) отметила улучшение: прекратились вздутия живота, боли беспокоят меньше, стул оформленный. Рекомендовано лечение продолжить. Консультация 20.07.2017: жалоб нет, масса тела увеличилась на 0,5 кг, аппетит нормальный, исчезло ощущение быстрого наполнения. ЭГДС: лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки.

Активность ферментов увеличилась, но еще не достигла нормальных значений (табл. 3). Рекомендовано динамическое наблюдение.

Наблюдение 3

Больная Ш., 47 лет, обратилась 29.12.2016 с жалобами на громкое урчание в животе, усиливающееся после еды, постоянные боли в животе разлитого характера, уменьшающиеся после стула с примесью прозрачной слизи, учащенное мочеиспускание, ломкость ногтей, слабость, депрессию, сухость во рту, отсутствие аппетита, прогрессирующее снижение массы тела на 15 кг.

В 2015 г. на фоне длительного приема Кардиомагнила, повторных курсов антибактериальной терапии по поводу обострений гайморита и в период лечения у гинеколога (экстирпация матки) появились вздутия живота, слизь в кале, громкое урчание в животе с обильным выделением газов. При колоноскопии патологии не выявлено. Воспаления в кишечнике не обнаружено. ФКП не повышался. Боли в животе и метеоризм оставались, и больная непрерывно лечилась у гастроэнтерологов. В разное время принимала Дицетел, Альфа Нормикс, Максилак, Салофальк, Эн-

теросан и Микразим, кишечные анти-септики, пробиотики и Тримедат. Уменьшила в рационе количество овощей, фруктов, молочных продуктов, жиров. Улучшения не наступало.

При осмотре обращали на себя внимание астеническое сложение, густо обложенный белым налетом язык, болезненный живот при пальпации слепой и сигмовидной кишки, подвижная, болезненная правая почка. Выполнена ЭГДС с биопсией СОТК для гистологического и биохимического исследования активности ферментов. Обнаружены признаки недостаточности кардии, хронического эрозивного гастрита и дуоденита, *H. pylori* (-).

Лактазный экспресс-тест: гиполактазия тяжелой степени. Снижение активности дисахаридаз: глюкоамилаза – 20, мальтаза – 422, сахараза – 4, лактаза – 2 нг/мг мин (табл. 4).

Дыхательный водородный тест в норме (на фоне терапии кишечными антисептиками).

Установлен диагноз: ЭНМП, ассоциированная с НПВП и антибиотиками. Нефроптоз.

Рекомендована диета с ограничением олиго- и дисахаридов, ребамипид (Ребагит) по 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день за 20–30 мин до еды.

Через 12 нед стала чувствовать себя лучше, жалобы прежние, но менее выраженные. Объективные данные те же. Повторная ЭГДС: поверхностный гастрит, лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки. Активность ферментов повысилась: глюкоамилаза – 30, мальтаза – 737, сахараза – 56, лактаза – 6. Лечение Ребагитом закончено. В течение года отмечались обострения указанных симптомов, связанные с попытками расширить диету (боли в правой половине живота, преимущественно в подвздошной и паховой области, вздутия этой области, урчание/брожение и метеоризм после еды с появлением слизи в кале). Масса тела стабильна (70–71 кг), рост – 176 см.

При осмотре обращает на себя внимание болезненность при пальпации слепой кишки, которая расширена до 3–4 см и болезненна. Симптомы желчно-пузырные слабopоложительные. В связи с симптомами дискинезии желчевыводящих путей рекомендованы желчегонные в виде сборов или фламин, Танацехол после еды, Филтрум-СТИ (по 2 таблетки между приемами пищи 3 раза в день), Дюспаталин по требованию (при болях в правой половине живота), Креон – по требованию (при дискомфорте в животе), Эспумизан – при вздутиях живота.

Постепенно за 2,5 года стало значительно лучше, но по-прежнему повышено образование газов, прибавила в массе на 2 кг.

При очередной консультации предложено еще раз исследовать ферменты.

Консультация 18.05.2018. Оказалось, что некоторые из ферментов еще более повысились. Больная отмечает улучшение переносимости пищевых продуктов. Персистенция жалоб на боли в животе и прочее связана с наличием спаек (экстирпация матки в прошлом). Клинические проявления ЭНМП отчетливо уменьшились, что связано с длительным приемом ребамипида.

Наблюдение 4

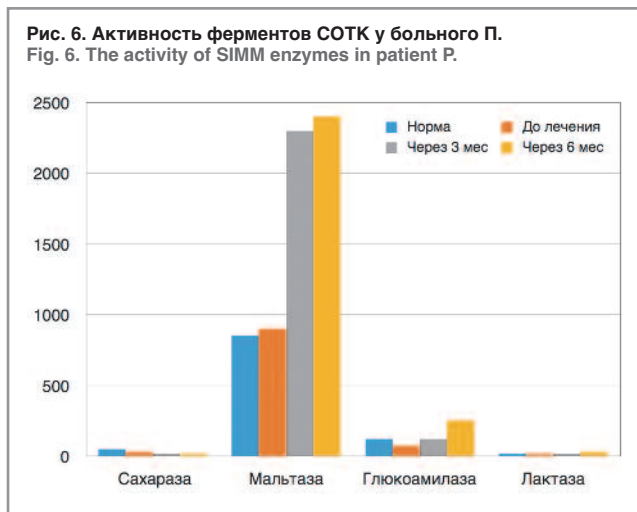
Больной П., 26 лет, обратился **26.05.2015** с жалобами на водянистый стул зеленоватого цвета до 7 раз в день, снижение массы тела на 7–8 кг. В детстве перенес дизентерию, с тех пор наблюдается гастроэнтерологами в связи с болями в животе и неустойчивым стулом. В марте 2015 г. перенес ОКИ. Лечился антибиотиками. С тех пор беспокоят поносы. Лечился Салофальком и Де-Нолом без эффекта. Выполнена ЭГДС, патологии не обнаружено. Стал замечать связь симптомов с употреблением яиц, сыра, бананов и хлеба. Предположили целиакию, но антител к глиадину и к тканевой трансглутаминазе не обнаружено. При ультразвуковом исследовании обращено внимание на деформацию и гипокинезию желчного пузыря. Генетическая предрасположенность к целиакии отсутствует. Лечился Филтрусом по поводу хологенной диареи с положительным эффектом, но спустя 3 нед вновь стали беспокоить боли в эпигастрии, жидкий стул до 3–4 раз в день и метеоризм. Масса тела снизилась в общей сложности с 71 до 64 кг. Анализ кала на ФКП – 100 мкг/г. Эластаза в кале – более 500 мкг/г.

С 24.07.2015 по 05.08.2015 лечился в кишечном отделении МКНЦ им. А.С. Логинова. Установлен диагноз: лактазная недостаточность. Лечение гиполактозной диетой и пробиотиками оказалось неэффективным. Остаются вздутия живота и дискомфорт в подложечной области с эпизодами неоформленного, иногда обильного стула.

С учетом непереносимости молока, бананов и других фруктов установлена предположительно ЭНМП. Рекомендованы индивидуальная диета с исключением плохо переносимых продуктов, длительный курс лечения пробиотиками (Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 мес), желчегонные, антацидные препараты при появлении болей в эпигастрии.

Консультация 15.04.2016. На строгой элиминационной диете стул нормальный, нет вздутий и болей в животе. При отклонениях от диеты стул становится кашеобразным, с дурным запахом. Масса тела увеличилась на 1–2 кг. Выполнена ЭГДС 08.04.2016 с анализом активности ферментов (рис. 6, табл. 5). Обнаружено снижение сахаразы в

	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
До лечения	45	909	109	16
Через 3 мес	12	2195	183	3
Через 6 мес	53	2340	273	41



2 раза, глюкоамилазы – в 3 раза, лактазы – в 2 раза. Активность мальтазы в норме.

Продолжено лечение Бифиформом. По рекомендации психотерапевта назначен Фенибут. Боли в животе и метеоризм остаются, но стул оформленный. Лучше стал переносить пищевые продукты. Прибавил в массе тела на 10 кг. Но жалобы на боли, метеоризм и неустойчивый стул продолжались.

08.04.2016 назначен ребамипид 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 3 мес.

19.12.2017 вздутие живота и боли в эпигастрии остаются. Масса тела повысилась на 5 кг. Стул кашицеобразный, с кислым запахом, иногда зеленоватый и оранжевый. Не переносит, как и прежде, яблоки, клубнику. Но переносить стал лучше малину и персики, виноград и мандарины, помидоры и огурцы.

При осмотре: следы «заед», язык не обложен. Живот слегка болезненный в правом подреберье, слабый положительный синдром Мерфи.

Диагноз: ЭНМП, дискинезия желчевыводящих путей с эпизодами хологенной диареи. Недостаточность кардии.

Рекомендации: Ребагит – продолжать еще 3 мес. Фламин или иные желчегонные из трав – после еды 3 раза в день, постоянно. Мотилиум по 1 таблетке перед едой 3 раза в день в течение 2 нед.

Консультация 07.05.2018. Жалоб нет. Направлен на ЭГДС для биопсии СОТК на содержание дисахаридаз.

15.06.2018. Наступило восстановление кишечного пищеварения. При ЭГДС слизистая оболочка верхних отделов ЖКТ без патологии. Ферментная активность восстановилась. Рекомендовано соблюдать режим питания. При дискомфорте в животе – Мотилиум, желчегонные (регулярно с перерывами по 1–2 мес в квартал).

Таким образом, в представленных клинических наблюдениях показано стимулирующее влияние цитопротектора ребамипида (препарат Ребагит) на активность мембранных ферментов мальтазы, глюкоамилазы, сахаразы и лактазы в СОТК больных, длительно и безуспешно лечившихся по поводу СРК и других функциональных заболеваний кишечника. Для достижения клинического эффекта и вос-

становления сниженной ферментативной активности требовалось длительное, от 3 до 6 мес, применение Ребагита. Следует объяснять пациентам, что ребамипид по механизму действия не может быть отнесен к препаратам, от которых следует ожидать немедленного восстановления нарушенных функций желудка и кишечника. Цель назначения ребамипида – достижение восстановления активности ферментов в СОТК, требующее длительного приема препарата. Как показали наши исследования, для достижения такого эффекта требуется от 3 до 6 мес.

Заключение

Таким образом, у больных с СРК и другими функциональными заболеваниями кишечника причиной клинической симптоматики может служить низкая активность мембранных ферментов. В таких случаях у них может быть установлен не синдромный, а нозологический диагноз – ЭНМП.

Основными клиническими признаками ЭНМП являются:

- связь симптомов с пищевой непереносимостью;
- факторы, способные повреждать СОТК и, следовательно, подавлять активность мембранных ферментов (ОКИ, НПВП, антибиотики, цитостатики и др.);
- клиничко-лабораторные коррелятивные связи симптомов с активностью ферментов;
- возможность ремиссии и выздоровления под влиянием фармакологических агентов, повышающих активность ферментов и восстанавливающих структуру мембраны энтероцитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/Reference

1. Ensari A, Marsh M. Exploring the villus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018; 11 (3): 181–90.
2. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract—revisited. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49 (6): 681–9.
3. Torrente F, Ashwood P, Day R et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 375–82.
4. Williams BL, Hornig M, Buie T et al. Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLoS One* 2011; 6 (9): e24585. DOI: 1371/journal.pone.0024585
5. König J, Wells J, Cani P et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Translation Gastroenterol* 2016; 7: e196.
6. https://meduniver.com/Medical/Physiology/funkcii_plotnix_kontaktov_kishechnika.html MedUniver
7. Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol* 2016; 51 (8): 768–78.
8. Сафонова Е.А., Парфенов А.И., Мазо В.К. и др. Сравнительная оценка нарушений проницаемости кишечника при органических и функциональных заболеваниях. *Рос. гастроэнтерологический журн.* 2000; 4: 145–9. [Safonova E.A., Parfenov A.I., Mazo V.K. et al. Sravnitel'naia otsenka narushenii pronitsaemosti kishechnika pri organicheskikh i funktsional'nykh zabolevaniyakh. *Ros. gastroenterologicheskii zhurn.* 2000; 4: 145–9 (in Russian).]
9. Bertiaux-Vandaele N. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (12): 2165–73.

10. Martínez C et al. The Jejunos of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Shows Molecular Alterations in the Tight Junction Signaling Pathway That Are Associated With Mucosal Pathology and Clinical Manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (5): 736–46.
11. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Hand Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217.
12. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019; 208 с. [Parfenov A.I. Enteropathy with impaired membrane digestion. Moscow: Medkongress, 2019; 208 p. (in Russian).]
13. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., Белая О.Ф. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (2): 39–45. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Ataulakhonov R.I., Belaia O.F. Postinfektsionnyi sindrom razdrzhenhogo kishchelnika. *Therapeutic Archive*. 2009; 81 (2): 39–45 (in Russian).]
14. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 45–52. [Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Sabel'nikova E.A. et al. Disakharidaznaia nedostatochnost' i funktsional'nye zabolevaniia kishchelnika. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4): 45–52 (in Russian).]
15. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. М.: Наука, 1989. [Frol'kis A.V. Enteric insufficiency. Moscow: Nauka, 1989 (in Russian).]
16. Метельский С.Т. Транспортные процессы и мембранное пищеварение в слизистой оболочке тонкой кишки. Электрофизиологическая модель. М.: Анахарсис, 2007. [Metel'skii S.T. Transport processes and membrane digestion in the mucous membrane of the small intestine. Electrophysiological model. Moscow: Anakharsis, 2007 (in Russian).]
17. Попов В.А. Мембранное пищеварение при хирургической патологии. М.: Медицина, 1982. [Popov V.A. Membrane digestion in surgical pathology. Moscow: Meditsina, 1982 (in Russian).]
18. Богомолов П.О., Еремина Е.Ю., Тимофеева Н.М. и др. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. *РЖГГК*. 1996; 5 (3): 87–8. [Bogomolov P.O., Eremina E.Yu., Timofeeva N.M. et al. Aktivnost' pishchevaritel'nykh fermentov v biopatakh tonkoi kishki pri patologii ZhKT. *RZhGGK*. 1996; 5 (3): 87–8 (in Russian).]
19. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (2): 24–9. [Parfenov A.I., Sabel'nikova E.A., Belostotskii N.I. et al. Aktivnost' karbogidraz kak marker vosstanovleniia slizistoi obolochki tonkoi kishki u bol'nykh tseliakiei. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (2): 24–9 (in Russian).]
20. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики, С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 25–31. [Parfenov A.I., Belostotskii N.I., Khomeriki, S.G. et al. Rebamipid povyshaet aktivnost' disakharidaz u bol'nykh enteropatii s narusheniem membrannogo pishchevareniia. Pilotnoe issledovanie. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 25–31 (in Russian).]
21. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J Clin Invest* 1962; 41: 3–8.
22. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. *J Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24–7.
23. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 45–52. [Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Sabel'nikova E.A. et al. Disakharidaznaia nedostatochnost' i funktsional'nye zabolevaniia kishchelnika. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4): 45–52 (in Russian).]
24. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutrition Dietet* 2011; 24: 487–95. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x
25. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2018; 16: 20–7. [Parfenov A.I., Belostotskii N.I., Dbar S.R. et al. Enteropatiiia s narusheniem membrannogo pishchevareniia. *Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya*. 2018; 16: 20–7 (in Russian).]
26. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 5S–13S.
27. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 1998; 43 (Suppl.): 90S–98S.
28. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9.
29. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica* 2002; 32: 573–86.
30. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 101–9. [Maev I.V., Kazulin A.N. Novye vozmozhnosti profilaktiki raka zheludka. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4): 101–9 (in Russian).]
31. Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, Zea-Iriarte WL. Antiinflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1838–9.
32. Min H, Kim J, Lee S et al. Rebamipide prevents peripheral arthritis and intestinal inflammation by reciprocally regulating Th17/Treg cell imbalance in mice with curdian-induced spondyloarthritis. *J Transl Med* 2016; 14: 190. DOI 10.1186/s12967-016-0942-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Быкова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-2953>

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>

Белостоцкий Николай Игоревич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. научно-клинических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-1227>

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Ахмадуллина Ольга Валентиновна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-6761>

Звяглова Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отд-ния ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6516-7782>

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

Svetlana V. Bykova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-2953>

Elena A. Sabelnikova – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>

Nikolai I. Belostotskii – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-1227>

Sergei G. Khomeriki – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Olga V. Akhmadullina – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-6761>

Maria Iu. Zviaglova – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Saria R. Dbar – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6516-7782>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования

Н.В. Бакулина^{✉1}, Т.А. Ильчишина², И.Г. Бакулин¹, Ю.Г. Анучина³, С.С. Архипова⁴, А.А. Аскарлова⁵, А.С. Гарегинян⁶, А.А. Горчаков², А.В. Губина⁷, Н.В. Гурина⁸, Е.В. Денисова⁹, Н.Г. Калашникова¹⁰, Ю.В. Кокovina¹, Н.И. Король¹¹, Е.Г. Нигороженко¹², В.А. Ослопова¹³, А.О. Саблина¹⁴, К.А. Саладин¹⁵, А.В. Солонovich¹⁶, Т.В. Спиридонова¹⁷, К.О. Теницкая¹⁸, З.Ф. Тибилова¹⁹, А.В. Тряпицын²⁰, Е.В. Чернетова²¹, М.С. Журавлева¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №85», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «Медикал Он Груп – Люберцы», Люберцы, Россия;

⁵ФГБУЗ «Поликлиника №3 Центральной клинической больницы» РАН, Москва, Россия;

⁶ООО «Никор-Мед», Москва, Россия;

⁷Медицинский центр «Институт здоровья», Москва, Россия;

⁸ГНЦ ФГУП «Центральный аэрогидродинамический институт им. проф. Н.Е. Жуковского», Жуковский, Россия;

⁹ООО «Медилюкс-ТМ», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹¹ООО «Клиника Доктор Сан», Санкт-Петербург, Россия;

¹²Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром», Санкт-Петербург, Россия;

¹³ГБУЗ «Детская городская поликлиника №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁴ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №32», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва, Россия;

¹⁷ООО «БалтЗдрав», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹Медицинский центр «Будь здоров», Москва, Россия;

²⁰Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия;

²¹ООО «МСЧ №157», Санкт-Петербург, Россия

✉nv_bakulina@mail.ru

Аннотация

В статье приведены результаты имеющихся на данный момент исследований по составу желудочного микробиома и изменениям микробной экосистемы желудка в связи с заражением бактерией *Helicobacter pylori*. Продемонстрировано, что существует двустороннее взаимодействие микробных сообществ как с хозяином, так и друг с другом, и некоторые виды бактерий проявляют высокие антагонистические эффекты и могут ингибировать рост *H. pylori*. Лечение инфекции *H. pylori* все еще остается проблемой для клиницистов. Уделено внимание роли пробиотиков в снижении частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, а также их положительному влиянию на эрадикацию *H. pylori*. Отдельно рассмотрены возможности применения *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylorpass™) в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Представлены результаты собственного исследования, проведенного в рамках образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний», по включению препарата Pylorpass™ и других пробиотиков в схему эрадикации.

Ключевые слова: микробиота желудка, антихеликобактерная терапия, эрадикация, *H. pylori*, ¹³C-уреазный дыхательный тест, *Lactobacillus reuteri*, Pylorpass™.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Ильчишина Т.А., Бакулин И.Г. и др. Пробиотики в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*: современные данные и результаты собственного исследования. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 58–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190584

Review

Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication regimens: current data and results of our own research

Natalya V. Bakulina^{✉1}, Tatyana A. Ilchishina², Igor G. Bakulin¹, Juliana G. Anuchina³, Svetlana S. Arhipova⁴, Aiman A. Askarova⁵, Ara S. Gareginyan⁶, Aleksey A. Gorchakov², Alla V. Gubina⁷, Natalya V. Gurina⁸, Elena V. Denisova⁹, Natalia G. Kalashnikova¹⁰, Yulia V. Kokovina¹, Natalia I. Korol¹¹, Elena G. Nigorozenko¹², Valeria A. Oslopova¹³, Anastasia O. Sablina¹⁴, Konstantin A. Saladin¹⁵, Anna V. Solonovich¹⁶, Tatyana V. Spiridonova¹⁷, Kseniya O. Tenitskaya¹⁸, Zalina F. Tibilova¹⁹, Aleksander V. Tryapicyn²⁰, Elena V. Chernetova²¹, Mariia S. Zhuravleva¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Medical Holding "SM-Clinic", Saint Petersburg, Russia;

³Consultative and Diagnostic Center №85, Saint Petersburg, Russia;

⁴Medical On Group – Lyubersy, Lyubersy, Russia;

⁵Polyclinic №3 of the Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russia;

⁶Nikor-Med, Moscow, Russia;

⁷Medical Center Institute of the Health, Moscow, Russia;

⁸Central Aerodynamic Institute, Zhukovsky, Russia;

⁹Medilux-TM, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

¹¹Clinic Doctor San, Saint Petersburg, Russia;

¹²Consultive and Diagnostic Center of the Company "Gazprom", Saint Petersburg, Russia;

¹³Children's City Polyclinic №13, Moscow, Russia;

¹⁴Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵City Polyclinic №32, Saint Petersburg, Russia;

¹⁶Medical Center in Kolomensky, Moscow, Russia;¹⁷BaltZdrav, Saint Petersburg, Russia;¹⁸Oncological dispensary of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia;¹⁹Medical Center "Be healthy", Moscow, Russia;²⁰Pirogov Clinic of the High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia;²¹Medical Clinic №157, Saint Petersburg, Russia

✉nv_bakulina@mail.ru

Abstract

The article presents the results of currently available studies on the composition of the gastric microbiome and changes in the microbial ecosystem of the stomach due to infection with *Helicobacter pylori*. It was shown that there is two-way interaction of microbial communities, both with the host and with each other, and some types of bacteria exhibit high antagonistic effects and can inhibit the growth of *H. pylori*. Treatment for infection is still a challenge for clinicians. Attention is paid to the role of probiotics in reducing the incidence of gastrointestinal adverse events during eradication therapy of *H. pylori* infection, as well as their positive effect on *H. pylori* eradication. The possibilities of using *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) in the eradication therapy of *H. pylori* infection are considered separately. The results of our own research carried out as part of the educational project "Real Clinical Practice for the Treatment of Acid-Dependent Diseases" on the inclusion of Pylopass™ and other probiotics in the eradication regimen are presented.

Key words: gastric microbiota, antihelicobacter therapy, eradication, *H. pylori*, ¹³C-urea breath test, *Lactobacillus reuteri*, Pylopass™.

For citation: Bakulina N.V., Ilchishina T.A., Bakulin I.G. et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication regimens: current data and results of our own research. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 58–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190584

Микробиота желудка

В последние десятилетия произошел концептуальный сдвиг от теории стерильного желудка к взгляду на гораздо более сложную и динамичную желудочную экосистему с резидентными микробными сообществами, которые взаимодействуют друг с другом и хозяином. Развитие современных методов, таких как секвенирование генома, флуоресцентная гибридизация *in situ*, метаболический и транскриптомный анализ бактерий, привели к более глубокому пониманию желудочной экосистемы и ее роли в поддержании здоровья и развития заболеваний [1].

Несмотря на революционность открытия *Helicobacter pylori* в 1982 г., работы о возможности существования в желудке микроорганизмов появлялись задолго до конца XX в. Так, еще в 1889 г. в журнале «Science» опубликована заметка М. Abelous о результатах исследования микробов собственного желудка [2]. Автору удалось выделить и изучить не менее 16 различных видов. Из этого числа 7 уже были к тому времени описаны (*Sarcina ventriculi*, *Bacillus yosuanicus*, *Bacterium lactis aerogenes*, *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. amylobacter* и *Vibrio rugula*), а 9 расценены как новые. Несомненно, многие штаммы бактерий (*Streptococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus* и др.) неоднократно обнаруживались в желудочной жидкости. Однако было трудно установить, являются ли эти бактерии просто «гостями» в желудке (транзитная микрофлора), попадающими из полости рта, или постоянными колонизаторами.

В последние годы использование секвенирования 16S рРНК позволило избежать ограничений более ранних исследований и показало, что наиболее распространенные бактерии желудка относятся к 5 типам: актинобактерии, бактериоиды, фирмикуты, протеобактерии (включая *H. pylori*) и фузобактерии. При этом желудочный сок и слизистая оболочка желудка имеют различные микробные составы. Так, фузобактерии, бактериоиды и актинобактерии являются обычными обитателями пищеварительного сока, в то время как мукозальный слой преимущественно колонизирован протеобактериями и фирмикутами [3].

Результаты имеющихся на данный момент исследований позволяют предположить, что видовое разнообразие желудочного микробиома сходно среди людей из разных этнических и географических групп населения [4]. Плотность микробов в желудке оценивается примерно в 10^2 – 10^4 колониеобразующих единиц в миллилитре (КОЕ/мл). При этом возможны существенные количественные и видовые вариации, связанные с локальным рН, воздействием факторов окружающей среды, пищевыми привычками, приемом лекарств и характером патологического процесса в желудке [5].

Всесторонний систематический обзор кислотности желудка у 68 видов показал, что у людей рН желудочного со-

ка, по-видимому, ближе к животным падальщикам, чем к большинству плотоядных и всеядных животных, и что желудок выступает в качестве экологического фильтра для микробных сообществ до попадания в кишечник [6]. Несмотря на то что повышенная кислотность желудка предотвращает колонизацию многими патогенными бактериями, другая сторона медали заключается в том, что она также «отфильтровывает» многие мутуальные микробы, предотвращая тем самым их заселение у определенных пациентов, например, после применения антибиотиков [7].

За последнее десятилетие значительно возросло использование кислотосупрессивной терапии. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) входят в десятку наиболее часто используемых лекарств во всем мире, что привело к важным изменениям в микробном биоразнообразии желудка [8], прежде всего за счет возможности большему количеству микробных сообществ колонизировать желудочную среду [9]. Существует по крайней мере два известных механизма, с помощью которых ИПП могут влиять на бактериальную композицию желудка:

- 1) непосредственное воздействие на бактериальные и грибковые протонные насосы;
- 2) нарушение нормального микроокружения желудка путем повышения рН.

В работе голландских авторов (S. Sanduleanu и соавт.) продемонстрировано, что после применения ИПП в микрофлоре желудка более широко представлены ротоглоточные и фекалоподобные бактерии, а сам рост бактерий находится в прямой зависимости от длительности приема препаратов [10]. Высказывается мнение, что возникающие изменения в микробиоте, а именно значительное увеличение относительной распространенности стрептококка могут являться одной из причин обострения или персистенции диспепсии у пациентов, получающих терапию ИПП [11]. В более ранних работах наличие стрептококка связывали с гастритом и язвенной болезнью у пациентов без *H. pylori* или не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты [12].

Не менее важным фактором, в корне изменяющим нормальную микрофлору желудка, является применение антибиотиков. На животных моделях продемонстрировано, что эффект перорального приема цефоперазона на микробиоту желудка сохраняется по меньшей мере в течение 3 нед после прекращения приема антибиотика, вызывая чрезмерный рост энтерококков и уменьшение количества лактобацилл [13]. ПЦР-амплификации 16S рРНК бактериальных генов и использование внутренних транскрибируемых спейсеров грибов при исследовании желудочного сока позволили сделать вывод, что антибиотики прежде всего снижают бактериальное, но не грибковое биоразнообразие [14].

***H. pylori* и его влияние на микробиоту**

Как минимум у 50% населения земного шара микробная экосистема желудка претерпевает значительные изменения в связи с заражением бактерией *H. pylori* [15]. Многочисленными исследованиями показано, что после того, как данный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка, он становится преобладающим в микробиоме [11]. Однако связь между *H. pylori* и другой желудочной микробиотой гораздо более сложная, чем первоначально предполагалось. До сих пор исследования бактериального биоразнообразия в желудке у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов остаются спорными. Несколько факторов могут объяснить гетерогенность этих результатов, к примеру, время заражения *H. pylori*, степень воспаления слизистой оболочки и различие в методах, используемых для диагностики инфекции *H. pylori* и других бактерий. Так, исследования с помощью 16S рРНК позволяют идентифицировать ДНК *H. pylori* у ряда пациентов, которые показали отрицательный результат при тестировании методом ПЦР [16].

В настоящее время предложено несколько факторов, которые могут объяснять сдвиги в желудочном микробиоме при инфицировании *H. pylori* [17]:

- 1) повышенный рН желудка, вторичный по отношению к длительной инфекции *H. pylori*, что способствует колонизации переходных бактерий;
- 2) аммиак и бикарбонат, продуцируемые как результат уреазной активности, могут быть использованы в качестве субстрата для других бактерий;
- 3) *H. pylori*-индуцированное снижение моторики желудка;
- 4) индуцирование выработки цитокинов и антимикробных пептидов, которые вызывают хроническое воспаление желудка и могут ингибировать другие местные микроорганизмы.

Несмотря на то что протеобактерии становятся преобладающим типом у *H. pylori*-положительных субъектов (около 96% всех бактерий), оставшиеся 4 типа также обнаруживаются на слизистой оболочке независимо от статуса *H. pylori* [3]. Наиболее распространенными бактериальными родами являются: *Streptococcus* (тип *Firmicutes*), *Prevotella* и *Porphyromonas* (*Bacteroidetes*), а также *Neisseria* и *Haemophilus* (*Proteobacteria*).

По мере прогрессирования хеликобактерного гастрита и реализации каскада Корреа (переход от неатрофического гастрита к кишечной метаплазии и раку желудка) происходит постепенное изменение микробного разнообразия с формированием среды, в целом менее благоприятной для бактериальной колонизации [18].

Принято считать, что *H. pylori* подавляет рост других бактерий, но существует двустороннее взаимодействие микробных сообществ как с хозяином, так и друг с другом. Так, обнаружена способность *Streptococcus mitis* (комменсальной бактерии желудочного окружения) ингибировать рост *H. pylori*, что приводит к превращению последнего в кокковые формы [19]. Другие сообщения также показывают, что некоторые виды, прежде всего такие, как *Lactobacillus*, проявляют высокие антагонистические эффекты и могут ингибировать рост *H. pylori*. В исследовании с монгольскими песчанками продемонстрировано, что 3 вида *Lactobacillus* (*L. reuteri*, *L. johnsonii* и *L. murinus*) оказывали ингибирующее влияние на рост *H. pylori*. Аналогично у людей обнаружено, что 2 штамма *L. reuteri* обладают выраженным антимикробным эффектом против *H. pylori*, а также сильными антиоксидантными свойствами [20].

Получены данные, что желудочный микробиом оказывает влияние не только на рост *H. pylori*, но и на течение *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. В исследовании A. Rølig и соавт. (2013 г.) ученые предположили, что одним из ранее недооцененных параметров, влияющих на исход заболевания, является изменение микробиоты хозяина пе-

ред заражением *H. pylori*. Используя мышиную модель, исследователи изменили микробиоту путем предварительного лечения антибиотиками и обнаружили, что эти изменения привели к значительному снижению воспаления, вызванного последующим инфицированием *H. pylori*. В частности, предварительная обработка антибиотиками снижала уровни CD4 (+) Т-хелперов и интерферона γ в ткани желудка после заражения бактерией. Авторы предположили, что желудочная микробиота может быть использована в качестве диагностического маркера для прогнозирования исхода инфекции *H. pylori* [21].

В последние годы привлекает внимание мысль о влиянии состава желудочной бактериальной флоры на клинические проявления заболевания, в частности симптомы диспепсии. В работе V. Pereira и соавт. (2018 г.) при изучении 106 биоптатов *Staphylococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. значительно чаще зафиксированы у пациентов с явлениями диспепсии; а *Streptococcus* spp., *Pseudomonas mosselii*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* чаще встречались при отсутствии клинической манифестации заболевания. Все идентифицированные организмы принадлежали к типу *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Вопрос о том, играют ли эти организмы независимую роль в развитии или профилактике диспепсии либо действуют в согласии с *H. pylori*, требует дополнительного изучения [22].

Эрадикация *H. pylori* и пробиотики

Согласно международным и национальным рекомендациям пациенты с инфекцией *H. pylori* должны получать эрадикационную терапию, чтобы минимизировать риск отдаленных осложнений, включая язвенную болезнь, аденокарциному желудка и MALT-лимфому [23, 24]. Однако современные данные указывают на то, что эрадикация *H. pylori* связана с серьезными нарушениями кишечной микробиоты, включающими уменьшение бактериального разнообразия и снижение числа *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и бутират-продуцентов (*Faecalibacterium prausnitzii*) [25]. Эти изменения могут сохраняться до 4 лет после завершения лечения антибиотиками [26]. Кроме того, описано выделение *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину, резистентных штаммов кишечной палочки и других штаммов-продуцентов β -лактамаз расширенного спектра, выделенных из кишечника после эрадикации [27].

В настоящее время ни один из режимов эрадикационной терапии не может гарантировать 100% уничтожение *H. pylori*. В контексте глобальной распространенности устойчивости к антибиотикам увеличение дозировки или продление курса для роста частоты эрадикации *H. pylori* не является идеальным подходом, поскольку может способствовать дальнейшему развитию антибиотикоустойчивости. Важный фактор, снижающий эффективность эрадикации, – возникновение побочных явлений, среди которых чаще всего отмечаются диарея, запор, вздутие живота, тошнота, боль в животе, горечь во рту, дисгевзия, изменения кишечной флоры, нарушение функции печени и грибковая инфекция. Частота побочных реакций колеблется от 5 до 30% и в ряде случаев приводит пациента к решению прекратить лечение. Эти проблемы стимулировали поиск новых индивидуальных подходов к терапии *H. pylori*-инфекций. Среди адъювантных методов лечения *H. pylori* рассматриваются пероральная вакцина [28], лекарственные растения традиционной китайской медицины [29], периодонтальный скейлинг [30], блокаторы адгезивных белков (например, экабет натрия или ребамипид) [31], а также пробиотики и метабиотики. Коррекции микробиоты уделяется все больше внимания из-за безопасности, а некоторых случаев и доказанной эффективности применения.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают, что пробиотики могут играть двойную роль в борьбе с инфекцией *H. pylori*, не только уменьшая пищеваритель-

ные побочные эффекты антибиотикотерапии, но и увеличивая частоту успешной эрадикации [32]. В ряде случаев прием пробиотических добавок связан с повышением соотношения *Bacteroidetes:Firmicutes* и улучшением желудочно-кишечных симптомов [25]. Несмотря на то что антагонистический механизм пробиотиков к *H. pylori* до конца не ясен, представлены результаты клинических исследований о возможности пробиотических микроорганизмов вступать в конкурирующее взаимодействие с *H. pylori* за рецепторы адгезии, стимулировать выработку муцина, секретировать короткоцепочечные жирные кислоты, снижающие pH в желудке, а также продуцировать различные вещества, которые ингибируют *H. pylori* и индуцируют секрецию антител хозяином. Неполный список антибактериальных соединений включает бактериоцины, молочную кислоту, уксусную кислоту и перекись водорода. При этом антагонистическое действие способны оказывать не только живые пробиотики, но и отдельные инактивированные штаммы или лизаты бактерий за счет эффекта коаггуляции [33].

Существует большое разнообразие в количестве и комбинации (один или несколько штаммов) пробиотических организмов, содержащихся в различных добавках. Из доступных в настоящее время литературных источников можно сделать вывод, что не все пробиотики, а только некоторые конкретные пробиотические штаммы и их метаболиты оказывают антагонистическое действие на *H. pylori*. В ряде исследований действие мультиштаммовых пробиотиков на *H. pylori* было выше, чем у одноштаммовых культур, а также отмечалось повышение частоты эрадикации при использовании более 2 нед [34].

На сегодняшний день пробиотики нельзя рассматривать в качестве рекомендованной доказанной альтернативы ан-

тихеликобактерному лечению, так как в монотерапии они не могут обеспечить клинически значимого показателя эрадикации, но могут уменьшить микробное число патогена в желудке, уменьшить Δ -значение ^{13}C -уреазного дыхательного теста (^{13}C -УДТ) и снизить воспаление слизистой оболочки желудка [35]. Опубликованные в последние годы метаанализы показали, что в среднем добавление пробиотика к противомикробной терапии приводит к увеличению частоты излечения от хеликобактера на 10–14% как у взрослых, так и у детей [36]. Почему так сложно выбрать пробиотик при *H. pylori*-инфекции? Это происходит из-за большого количества пробиотиков на фармацевтическом рынке Российской Федерации, использования син- и симбиотиков в различных сочетаниях, отсутствия дозовой и штаммовой стандартизации, унификации режимов дозирования. Штамм пробиотика должен быть зарегистрирован в международном депозитарии штаммов согласно номенклатуре, и рекомендации для применения пробиотиков должны связывать специфические штаммы и дозировки с заявленными эффектами.

Для эрадикации хеликобактера, как и в случае любой терапии, важными могут быть дозы, состав, частота введения, прием пищи, применение дополнительной терапии, а также таксономическая принадлежность используемых бактерий в составе препарата. Среди наиболее значимых штаммов, используемых в качестве пробиотиков, особый интерес представляют микроорганизмы рода *Lactobacillus*. В 1989 г. S. Bhatia и соавт. были одними из первых авторов, которые в исследовании показали антагонистический эффект суспензии *Lactobacillus* против *H. pylori*, связанный с короткоцепочечными жирными кислотами [37]. На настоящий момент доказано, что лактобактерии – грамположительные неспорообразующие палочковидные бактерии

с выраженным полиморфизмом, факультативные анаэробы или микроаэрофилы, отличительная черта которых – устойчивость в кислой среде (рН 5,5–5,8 и менее). Анализ имеющихся исследований показал, что лактобактерии обладают высокой адгезией к эпителию желудка, продуцируют антибиотикоподобные вещества – бактериоцины (реутерин (3-hydroxypropionaldehyde), реутерицин 6, реутерициклин), оказывают прямое антагонистическое действие на *H. pylori*, угнетают их уреазную активность, а также стабилизируют мукозный барьер и способствуют образованию слизи, повышая защитную функцию желудка [38].

Скрининг более 700 штаммов *Lactobacillus* из крупной коллекции культур микроорганизмов (Organobalance, GmbH, Берлин, Германия) показал, что наиболее выраженным антагонизмом по отношению к *H. pylori* обладает *L. reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™). Этот штамм специфически связывает *H. pylori* (явление получило название коагрегация) и естественным образом через желудочно-кишечный тракт выводится из организма [39]. Дополнительным способом действия данного штамма может быть конкуренция за специфические связывающие белки и ингибирование связывания *H. pylori* с гликолипидными рецепторами. Другие бактерии-комменсалы кишечной флоры не страдают.

Современные исследования показали, что в некоторых случаях лечебное воздействие могут оказывать не только живые клетки бактерий, но также мертвые клетки, клеточные фракции, супернатанты и лиофилизаты бактерий. Перспективное новое направление повышения эффективности стандартной антихеликобактерной терапии – использование микробных лизатов. В ходе слепого плацебо-контролируемого исследования на базе клинического центра Charité, Германия (в реестре организации «Международный стандартный номер рандомизированного клинического исследования» №ISRCTN70607306), у лиц, инфицированных *H. pylori* и не имевших клинических симптомов заболеваний, на фоне приема лизата *L. reuteri* DSMZ17648 происходило существенное снижение уровня колонизации желудка *H. pylori*. Уровень обсемененности *H. pylori* определяли с помощью ¹³C-УДТ. Приведенные результаты явились серьезным основанием для предположения, что *L. reuteri* DSMZ17648 может использоваться для профилактики развития заболеваний, ассоциированных с хеликобактером.

На сегодняшний день зарегистрирован только один лизат, который доказал свою эффективность в отношении *H. pylori*, – это субстанция, имеющая международное непатентованное название Pylopass™ (инактивированные клетки пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ 17648), в нашей стране препарат доступен под названием Хелинорм.

В резолюции Экспертного совета (2018 г.) о значении *L. reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* сказано, что способность к адгезии метабиотика на основе *L. reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) позволяет рекомендовать использовать его при различных режимах эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Целесообразно продолжить курс монотерапии Pylopass™ до 4 нед после окончания 10–14-дневного курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Также отмечена необходимость дальнейшего изучения эффективности комбинирования Pylopass™ с различными режимами эрадикационной

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Средний возраст	45,7 года
Мужчины	948 (66%)
Женщины	499 (34%)
Европеоид	1234 (96,18%)
Азиат	47 (3,66%)
Темнокожий	2 (0,16%)
Курит	280 (19%)
Родственники, больные раком желудка	203 (14%)
Родственники с язвенной болезнью	333 (23%)
Средний балл по шкале диспепсии SODA	12,5
Лекарственная аллергия	108 (8%)

терапии *H. pylori* для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, продолжительности терапии и частоты возникновения нежелательных явлений [40].

В рамках образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний» нами оценена тактика ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в нескольких регионах европейской части России.

Материалы и методы

Обследованы 1474 пациента в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст 45,7 года) с подтвержденной инфекцией *H. pylori*, которые обратились на амбулаторный прием к 188 врачам Москвы и Санкт-Петербурга. Для оценки инфицированности *H. pylori* и эрадикации применялись 11 различных инвазивных и неинвазивных методов.

При включении в исследование у пациентов собирались жалобы, анамнез, демографические характеристики, данные о курении, наследственности, предшествующей фармакотерапии, выполнялось общеклиническое физическое исследование с определением основных показателей жизнедеятельности. Наличие и выраженность симптомов диспепсии, а также клиническая эффективность проводимой терапии выявлялись с помощью опросника SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment). Для оценки переносимости терапии анализировались данные о нежелательных реакциях, оценка приверженности лечению осуществлена путем заполнения теста Мориски–Грина.

Среди обследуемых больных выделена группа «наивных» пациентов без предшествующего лечения хеликобактерной инфекции, которым назначена классическая тройная терапия (ИПП + амоксициллин + кларитромицин), усиленная висмутом трикалия дицитратом с применением пробиотиков. Внутри рассматриваемой группы сравнивались 2 подгруппы: 1-я – с применением Хелинорма (n=110), 2-я – с применением любого пробиотика (n=101).

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценена не ранее чем через 4 нед после окончания курса антихеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.

Таблица 2. Частота достижения эрадикации на фоне схем с Хелинормом и другим пробиотиком

Схема лечения	Успешная эрадикация, %	Эрадикация не достигнута, %	Критерий χ^2	p
Тройная терапия + висмут + Хелинорм	98,7	1,3	4,572342	0,03249
Тройная терапия + висмут + другой пробиотик	95,1	4,9		

Статистический анализ данных исследования проводился с помощью программного пакета Statistica 10.0.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациентов (n=1474) представлена в табл. 1. В исследуемой группе преобладали мужчины-европеоиды среднего возраста с легкими диспепсическими проявлениями (средний балл по шкале SODA составил 12,5).

Показанием к лечению являлась различная патология, ассоциированная с *H. pylori*. Преобладали больные с хроническим гастритом (48,6%), функциональной диспепсией (18,8%), язвенной болезнью (20,6%). В 16,2% случаев нозологическая форма не указана.

В первичной диагностике *H. pylori* чаще применялись инвазивные методы, требующие проведения эзофагогастроскопии: быстрый уреазный тест использовался в 73,2%, гистологическая оценка – 19%. Анализ *H. pylori* с помощью ¹³C-УДТ проведен в 20,3% случаев (у некоторых больных инфицированность оценивалась с помощью нескольких методов). Для контроля эрадикации чаще всего использовался ¹³C-УДТ – 36,5%, оценка антигена *H. pylori* в фекалиях – 15,9% и ПЦР-анализ *H. pylori* – 24,4%. Эффективность эрадикационной терапии не оценивалась у 47 пациентов.

Наиболее часто в качестве 1-й линии врачи назначали классическую тройную терапию, усиленную препаратами висмута, длительностью 10 дней (71,2%), классическую тройную терапию – в 18,8% случаев, гибридную терапию без висмута трикалия дицитрата – 7,4%, другие схемы – 2,9%. Схемы с применением пробиотиков назначены у 1297 (89%) пациентов, при этом Хелинорм использовался в 57,1% случаев. Нежелательные реакции зарегистрированы у 268 (19,9%) человек, в 10 случаях они послужили причиной отмены терапии.

Согласно данным ИТТ-анализа эффективность эрадикации составила 92,0%, при РР-анализе – 95,5% случаев. Сопоставление 2 подгрупп пациентов (с добавлением Хелинорма к терапии и с использованием другого пробиотика) показало, что в 1-й подгруппе частота достижения эрадикации после курса лечения была достоверно выше, чем в подгруппе на другом пробиотике (табл. 2).

Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать выводы, что тактика ведения пациентов с хеликобактерной инфекцией российскими врачами отличается значительной гетерогенностью. Схемой терапии 1-й линии в большинстве случаев является неканоническая висмутсодержащая квадротерапия. Более 50% врачей рекомендуют дополнительный прием Хелинорма в схемах терапии, что приводит к достоверному повышению эффективности эрадикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Petra CV, Rus A, Dumitraşcu DL et al. Gastric microbiota: tracing the culprit. Clujul Med 2017; 4(4): 369–76. DOI: 10.15386/cjmed-854
- Abelous M. Normal microbes in the human stomach. Science 1889; 13 (322): 258.
- Bik EM, Eckburg PB, Gill SR et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103 (3): 732–7.
- Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27 (1): 39–45.
- Sahasakul Y, Takemura N, Sonoyama K. Different impacts of purified and nonpurified diets on microbiota and toll-like receptors in the mouse stomach. Biosci Biotechnol Biochem 2012; 76 (9): 1728–32.
- Beasley DE, Koltz AM, Lambert JE et al. The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. PLoS One 2015; 10 (7): e0134116. DOI: 10.1371/journal.pone.0134116

- Lange K, Buerger M, Stallmach A et al. Effects of antibiotics on gut microbiota. Dig Dis 2016; 34 (3): 260–8.
- Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. Clin Drug Investig 2017; 37 (7): 587–624.
- Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D et al. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2017; 19 (8): 42. DOI: 10.1007/s11894-017-0577-6
- Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A et al. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15 (3): 379–88.
- Paroni Sterbini F, Palladini A, Masucci L et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients. Appl Environ Microbiol 2016; 82 (22): 6633–44.
- Li X-X, Wong GL-H, To K-F et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. PLoS One 2009; 4 (11): e7985.
- Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR et al. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis. Infect Immun 2012; 80 (1): 150–8.
- Von Rosening EC, Song Y, White JR et al. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. ISME J 2013; 7 (7): 1354–66.
- Hooi J, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2017; 53 (2): 420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. ISME J 2011; 5 (4): 574–9.
- Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? United Eur Gastroenterol J 2015; 3 (3): 255–60.
- Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. Sci Rep 2014; 4: 4202.
- Khosravi Y, Dieye Y, Loke MF et al. *Streptococcus mitis* induces conversion of *Helicobacter pylori* to coccoid cells during co-culture in vitro. PLoS One 2014; 9 (11): e112214.
- Delgado S, Leite AM, Ruas-Madiedo P, Mayo B. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. Front Microbiol 2015; 5: 766.
- Rolig AS, Cech C, Ahler E et al. The degree of *Helicobacter pylori*-triggered inflammation is manipulated by preinfection host microbiota. Infect Immun 2013; 81 (5): 1382–9.
- Pereira V, Abraham P, Nallapeta S, Shetty A. Gastric bacterial flora in patients harbouring *Helicobacter pylori* with or without chronic dyspepsia: analysis with matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectroscopy. BMC Gastroenterology 2018; 18 (1): 20. DOI: 10.1186/s12876-018-0744-8
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64: 1353–67.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28 (1): 55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70> (in Russian).]
- Chen L, Xu W, Lee A et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine 2018; 35: 87–96. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.028
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. PLoS One 2010; 5 (3): e9836. DOI: 10.1371/journal.pone.0009836
- Adamsson I, Edlund C, Nord CE. Impact of treatment of *Helicobacter pylori* on the normal gastrointestinal microflora. Clin Microbiol Infect 2000; 6 (4): 175–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2000.00028.x
- Abadi ATB. Vaccine against *Helicobacter pylori*: inevitable approach. World J Gastroenterol 2016; 22 (11): 3150–7. DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3150
- Ma F, Chen Y, Li J et al. Screening test for anti-*Helicobacter pylori* activity of traditional Chinese herbal medicines. World J Gastroenterol 2010; 16 (44): 5629–34. DOI: 10.3748/wjg.v16.i44.5629
- Yee JK. C. Are the view of *Helicobacter pylori* colonized in the oral cavity an illusion? Exper Mol Med 2017; 49 (11, article e397). DOI: 10.1038/emmm.2017.225
- Wang Y, Wang B, Lv ZF et al. Efficacy and safety of ecabet sodium as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2014; 19 (5): 372–81. DOI: 10.1111/hel.12136
- Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P et al. Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases? Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2019; 64: 99–108. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.02.010

33. Song HY, Zhou L, Liu DY et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of *Helicobacter pylori*? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 9379480. DOI: 10.1155/2018/9379480. eCollection 2018.
34. Dore MP, Bibbò S, Pes GM et al. Role of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication: Lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019; 2019: 3409820. DOI: 10.1155/2019/3409820. eCollection 2019.
35. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б. и др. Эффективность и безопасность *L. reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. *Лечащий врач*. 2016; 5: 1–6. [Bordin D.S., Voinovan I.N., Khomeriki S.G., Yanova O.B. et al. Effektivnost' i bezopasnost' *L. reuteri* DSMZ17648 u infitsirovannykh *Helicobacter pylori*, ne imeiushchikh absolutnykh pokazaniy dlia eradikatsionnoi terapii. *Lechashchii vrach*. 2016; 5: 1–6 (in Russian).]
36. Shi X, Zhang J, Mo L et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (15): e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
37. Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2328–30.
38. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102: 1–7.
39. Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients* 2013; 5 (8): 3062–73. DOI: 10.3390/nu5083062
40. Ивашкин В.Т., Алексеева О.П., Барановский А.Ю. и др. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (3): 33–8. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38. [Ivashkin V.T., Alekseeva O.P., Baranovskii A.Yu. et al. Znachenie *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 v eradikatsionnoi terapii infektsii *H. pylori* (obzor literatury i rezolutsiia Ekspertnogo soveta, 28 fevralia 2018 g.). *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2018; 28 (3): 33–8. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: nv_bakulina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Ильчишина Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог ММХ «СМ-клиника». E-mail: ita17@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: igbakulin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Анучина Юлиана Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ КДЦ №85. E-mail: audi.538@rambler.ru

Архипова Светлана Сергеевна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медикал Он Груп – Люберцы». E-mail: svetlanka-06@list.ru

Аскарова Айман Асенбаевна – врач-гастроэнтеролог ФГБУЗ «Поликлиника №3 ЦКБ РАН». E-mail: a6174179@gmail.com

Гарегинян Ара Сираканович – врач-гастроэнтеролог ООО «Никор-Мед». E-mail: gareginyan1958@mail.ru

Горчаков Алексей Александрович – врач-гастроэнтеролог ММХ «СМ-клиника». E-mail: aleksei.gorchakov@gmail.com

Губина Алла Викторовна – врач-гастроэнтеролог МЦ «Институт здоровья». E-mail: alla_970@mail.ru

Гурина Наталья Владимировна – врач-гастроэнтеролог поликлиники ГНЦ ФГУП «ЦАГИ им. проф. Н.Е. Жуковского». E-mail: svg777@bk.ru

Денисова Елена Викторовна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медилюкс-ТМ». E-mail: delena62@list.ru

Калашникова Наталья Геннадьевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: doc-9999n@yandex.ru

Кокovina Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: jmozhelis@mail.ru

Король Наталья Игоревна – врач-гастроэнтеролог ООО «Клиника Доктор Сан». E-mail: korolnatalia903@gmail.com

Нигороженко Елена Георгиевна – врач-гастроэнтеролог ОКДЦ ПАО «Газпром», Санкт-Петербург. makarovann@bk.ru

Ослопова Валерия Алексеевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ДГП №13. E-mail: svg777@bk.ru

Саблина Анастасия Олеговна – аспирант ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». E-mail: a.o.sablina@mail.ru

Саладин Константин Александрович – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ ГП №32. E-mail: kostya_saladin@mail.ru

Солонович Анна Викторовна – врач-гастроэнтеролог ЗАО МЦК. E-mail: Silkova-an@mail.ru

Спирidonова Татьяна Владимировна – врач-гастроэнтеролог ООО «БалтЗдрав». E-mail: Kitten-500@mail.ru

Теницкая Ксения Олеговна – врач-гастроэнтеролог СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района». E-mail: maskova.ks@yandex.ru

Тибилова Залина Федоровна – врач-гастроэнтеролог МЦ «Будь здоров». E-mail: amina237@mail.ru

Тряпицын Александр Валерьевич – врач-гастроэнтеролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова. E-mail: tryapitsin@gmail.com

Чернетова Елена Владимировна – врач-гастроэнтеролог ООО «МСЧ №157». E-mail: EVCH2005@rambler.ru

Журавлева Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: ms_zhuravleva@mail.ru

Natalya V. Bakulina – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: nv_bakulina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Tatyana A. Ilchishina – Cand. Sci. (Med.), Medical Holding "SM-Clinic". E-mail: ita17@mail.ru

Igor G. Bakulin – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: igbakulin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Juliana G. Anuchina – gastroenterologist, Consultive and Diagnostic Center №85. E-mail: audi.538@rambler.ru

Svetlana S. Arhipova – gastroenterologist, Medical On Group – Lyubersy. E-mail: svetlanka-06@list.ru

Aiman A. Askarova – gastroenterologist, Polyclinic №3 of the Central Clinical Hospital of the RAS. E-mail: a6174179@gmail.com

Ara S. Gareginyan – gastroenterologist, Nikor-Med. E-mail: gareginyan1958@mail.ru

Aleksey A. Gorchakov – gastroenterologist, Medical Holding "SM-Clinic". E-mail: aleksei.gorchakov@gmail.com

Alla V. Gubina – gastroenterologist, Medical Center Institute of the Health. E-mail: alla_970@mail.ru

Natalya V. Gurina – gastroenterologist, Central Aerodynamic Institute. E-mail: svg777@bk.ru

Elena V. Denisova – gastroenterologist, Medilux-TM. E-mail: delena62@list.ru

Natalia G. Kalashnikova – gastroenterologist, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: doc-9999n@yandex.ru

Yulia V. Kokovina – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: jmozhelis@mail.ru

Natalia I. Korol – gastroenterologist, Clinic Doctor San. E-mail: korolnatalia903@gmail.com

Elena G. Nigorozenko – gastroenterologist, Consultive and Diagnostic Center of the Company "Gazprom". E-mail: makarovann@bk.ru

Valeria A. Osloпова – gastroenterologist, Children's City Polyclinic №13. E-mail: svg777@bk.ru

Anastasia O. Sablina – Graduate Student, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: a.o.sablina@mail.ru

Konstantin A. Saladin – gastroenterologist, City Polyclinic №32. E-mail: kostya_saladin@mail.ru

Anna V. Solonovich – gastroenterologist, Medical Center in Kolomensky. E-mail: Silkova-an@mail.ru

Tatyana V. Spiridonova – gastroenterologist, BaltZdrav. E-mail: Kitten-500@mail.ru

Kseniya O. Tenitskaya – gastroenterologist, Oncological Dispensary of the Moscow District. E-mail: maskova.ks@yandex.ru

Zalina F. Tibilova – gastroenterologist, Medical Center "Be healthy". E-mail: amina237@mail.ru

Aleksander V. Tryapitsin – gastroenterologist, Pirogov Clinic of the High Medical Technologies. E-mail: tryapitsin@gmail.com

Elena V. Chernetova – gastroenterologist, Medical Clinic №157. E-mail: EVCH2005@rambler.ru

Mariia S. Zhuravleva – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: ms_zhuravleva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме

И.Ю. Пирогова^{1,2}, С.В. Яковлева¹, Т.В. Неуймина¹, С.П. Синицын², В.С. Чулков²

¹ООО «Медицинский центр "Лотос"», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

[✉]irina_pirogova@inbox.ru

Аннотация

Цель. Изучить влияние терапии Урсосаном на инсулинорезистентность и дислипидемию, стадию стеатоза и фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне ожирения и метаболического синдрома.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов (мужчин 36), средний возраст (медиана – Ме) 45,6 года, с НАЖБП на фоне избыточной массы тела (индекс массы тела более 30 кг/м²; Ме=32) с синдромом цитолитиза 1,5 нормы и более и/или фиброзом печени и стеатозом печени I стадии и выше (фиброскан FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP). Определены стигмы липидного спектра, инсулинорезистентности, воспаления. Всем пациентам на 24 недели назначена диета с ежедневными аэробными нагрузками, пациентам основной группы (n=50) дополнительно назначен Урсосан 15 мг/кг в сутки.

Результаты. В обеих группах отмечено снижение индекса массы тела (-4,9% в основной группе и -4,8% в группе сравнения). Выявлены снижение Ме аланинаминотрансферазы на -24% ($p<0,001$) в 1-й группе и -11% ($p<0,05$) – во 2-й; аспартатаминотрансферазы – на -32% ($p<0,001$) и -13% ($p<0,05$) соответственно; γ -глутамилтранспептидазы – -33% ($p<0,001$) и -22% ($p<0,05$); гликированного гемоглобина – -17% ($p<0,05$) и -10% ($p>0,05$); НОМА-индекса – -15% ($p<0,04$) и -7% ($p=0,1$); общего холестерина – -12% ($p<0,05$) и -5% ($p=0,15$); триглицеридов – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов низкой плотности – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов высокой плотности – +28% ($p<0,05$) и +5% ($p=0,7$); стеатоза печени (дВ/м²) – -26% ($p<0,01$) и -7% ($p<0,05$) соответственно; снижение на 1 стадию (Metavir) фиброза печени – у 40% пациентов 1-й группы.

Заключение. Применение Урсосана у пациентов с НАЖБП на фоне ожирения и метаболического синдрома в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 24 нед на фоне диеты и аэробных нагрузок позволяет достоверно снизить стигмы воспаления, инсулинорезистентности и дислипидемии, стеатоза печени по сравнению с немедикаментозной терапией.

Ключевые слова: Урсосан, стеатоз печени, фиброз печени, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, сравнительное исследование «СФЕРА-2», метаболический синдром.

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. и др. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365

Original Article

Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome

Irina Yu. Pirogova^{1,2}, Sofia V. Yakovleva¹, Tatyana V. Neuimina¹, Sergey P. Sinitsyn², Vasily S. Chulkov²

¹Medical Center "Lotos", Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

[✉]irina_pirogova@inbox.ru

Abstract

Aim. To study the effect of therapy on Ursosan that insulinoresistense and dyslipidemia, the stage of liver steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) obesity and metabolic syndrome against the background of life style modification.

Materials and methods. The study included 70 patients (36 men), mean age – median (Me)=45,6 with NAFLD on the background of overweight – Body Mass Index >30 kg/m² (Me=32) with the syndrome of cytolysis >2 norms and/or liver fibrosis and liver steatosis \geq 1 stage (FibroScan 502 TOUCH with ultrasonic sensor for fat patients and software CAP). The stigma of the lipid spectrum, insulinoresistense, inflammation. All patients were prescribed a diet combined with daily aerobic activity for 24 weeks, and patients of the main group (n=50) were additionally prescribed Ursosan in daily dose 15 mg/kg.

Results. Both groups showed a decrease in Body Mass Index (-4.9% in the main group and -4.8% in the comparison group). Revealed a decrease in Me alanine transaminase by -24% ($p<0.001$) of group 1 and -11% ($p<0.05$) of group 2; a decrease in aspartate transaminase by -32% ($p<0.001$) and -13% ($p<0.05$), respectively; gamma-glutamyltransferase – -33% ($p<0.001$) and -22% ($p<0.05$), respectively; glyicated hemoglobin -17% ($p<0.05$) and -10% ($p>0.05$), respectively; HOMA-index -15% ($p<0.04$) and -7% ($p=0.1$); total cholesterol -12% ($p<0.05$) and -5% ($p=0.15$); triglycerides -21% ($p<0.05$) and -9% ($p>0.05$); low-density lipoprotein – -21% ($p<0.05$) and -9% ($p>0.05$); high-density lipoprotein – +28% ($p<0.05$) and +5% ($p=0.7$); liver steatosis (DV/m²) – -26% ($p<0.01$) and -7% ($p<0.05$); liver fibrosis reduction by stage 1 (METAVIR) in 40% of patients of group 1.

Conclusion. The use of Ursosan 15 mg/kg/day in patient with NAFLD, obesity and metabolic syndrome against the background of diet and exercise therapy can significantly reduce the stigma of inflammation, insulin resistance and dyslipidemia, liver steatosis compared with non-drug therapy.

Key words: Ursosan, liver steatosis, liver fibrosis, insulin resistance, dyslipidemia, obesity, comparative study "SFERA-2", metabolic syndrome.

For citation: Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neuimina T.V. et al. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, представляющее собой печеночный компонент метаболического синдрома (МС) [1–3]. По данным акции «Проверь свою печень» (Челябинск, 2012 г.) НАЖБП является наиболее частой причиной отклонений печеночных проб в популяции региона (рис. 1) [4]. Частота НАЖБП в российской популяции выросла с 27% до 37% – на 10% за 10 лет, коррелируя с ростом частоты ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

При МС НАЖБП является прогностически неблагоприятным фактором. Помимо угрозы развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6], доказано, что НАЖБП существенно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф. Это связано с тем, что при НАЖБП меняется структура липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), они становятся более инвазивными, что приводит к более раннему развитию атеросклероза и его осложнений даже у пациентов с нормальными показателями липидного спектра. Поэтому крайне важно начать патогене-

Параметр	Основная группа, Урсосан (n=50), абс./%	Группа сравнения (n=20), абс./%
Мужчины	26/53	10/50
Возраст, лет (Ме 25–75 P)	44 (38–52)	45 (39–51)
ИМТ, кг/м ² (Ме 25–75 P)	32 (29–35)	32 (29–35)
Окружность талии, см (Ме 25–75 P)	102 (99–108)	101 (97–105)
Сахарный диабет	6/8	3/9
Нарушенная гликемия натощак	13/24	5/25
Гипертоническая болезнь	22/44	11/55
Дислипидемия	29/52	12/60
Холецистит	17/30	8/40

тическую терапию НАЖБП как можно раньше, на начальных этапах ее развития, предотвращая развитие цирроза, канцерогенеза и атеросклероза. Препарат Урсосан входит в стандарты и рекомендации по лечению НАЖБП благодаря воздействию на большинство патогенетических механизмов НАЖБП и большой доказательной базе эффективности его клинического использования. И главное, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК), и Урсосан в частности, – единственное средство, влияющее как на патологические процессы в печени, так и на основные механизмы МС – инсулинорезистентность (ИР) и нарушение обмена холестерина.

Цель исследования – оценить влияние препарата Урсосан на фоне модификации образа жизни на стадию стеатоза и фиброза печени, ИР и дислипидемию у больных с НАЖБП с ожирением и метаболическим синдромом (исследование СФЕРА-2).

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов (мужчин 36, женщин 34) с избыточной массой тела и картиной жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени (рис. 2). Пациенты, употребляющие более 40 г этанола в день для мужчин и 20 г этанола в день для женщин или набравшие более 8 баллов по опроснику AUDIT, в исследование не включались. Остальные распределены случайным образом на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела – ИМТ (табл. 1). Проведено общеклиническое обследование с оценкой клинических симптомов и синдромов, определением липидного спектра крови (липидограмма), ИР (уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина, инсулина) и подсчетом НОМА-индекса, стигм воспаления (С-реактивный белок – высокочувствительный тест), цитолиза, холестаза, гепатодепрессии. Оценка стадии фиброза и стеатоза печени выполнена на фиброскане FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP. Для неинвазивной оценки стадии фиброза и стеатоза печени применены сывороточные тесты APRI, FIB-4, Forns, NAFLD fibrosis score, FLI. Всем пациентам назначена терапия на 24 нед: пациентам основной группы (n=50) – диета с ежедневными аэробными нагрузками и Урсосан 15 мг/кг в сутки, группы сравнения (n=20) – диета с ежедневными аэробными нагрузками. До и после курса лечения проведена оценка качества жизни по опроснику SF-36. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 19.

Результаты

Характерными чертами исследуемой группы пациентов было присутствие составляющих МС (см. табл. 1). Так, каждый десятый страдал сахарным диабетом 2-го типа, каждый четвертый имел нарушение гликемии натощак. Более 1/2 пациентов страдали гипертонической болезнью

Рис. 1. Структура заболеваний печени мегаполиса (Челябинск) по результатам акции «Проверь свою печень».
Fig. 1. The structure of liver diseases in a megalopolis (Chelyabinsk) according to the results of the “Check your liver” campaign.

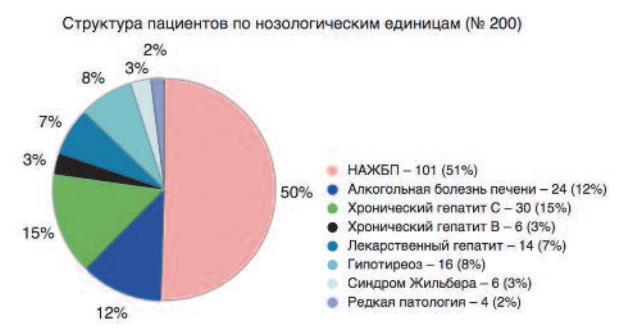


Рис. 2. Схема исследования.
Fig. 2. Study design.



с приемом гипотензивных препаратов и дислипидемией с гипертриглицеридемией. Около 1/2 пациентов имели патологию билиарного тракта (некалькулезный холецистит, холестероз желчного пузыря, билиарный сладж, полипы желчного пузыря). По данным биохимического исследования (табл. 2) имелся синдром цитолиза с увеличением преимущественно уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) от 1,5 нормы, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) –

Таблица 2. Активность, ИР, дислипидемия, фиброз и стеатоз печени
Table 2. Activity, IR, dyslipidemia, liver fibrosis and steatosis

Параметр	Основная группа, Урсосан, n=50 (Ме 25–75 Р)	Группа сравнения, n=20 (Ме 25–75 Р)
АЛТ, норма до 40 ед/л	63 (55–72)	62 (49–68)
АСТ, норма до 40 ед/л	81 (60–95)	83 (76–92)
ГГТП, норма до 50 ед/л	74 (68–83)	78 (63–87)
СРБ, норма до 3 ед	3,6 (3,0–4,2)	3,7 (3,2–4,6)
Гликемия, норма до 6 ммоль/л	6,0 (5,6–6,5)	6,1 (5,8–6,6)
НОМА-индекс, норма до 2,7	3,5 (2,9–4,3)	3,6 (3,0–3,8)
Холестерин, ммоль/л	6,1 (4,8–6,8)	6,2 (5,5–6,7)
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,8–2,4)	2,1 (1,9–2,5)
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,3–4,3)	4,1 (3,6–4,8)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,5)	1,2 (1,1–1,3)
Коэффициент атерогенности	4,0 (3,5–4,3)	4,1 (3,5–4,5)
Эластичность (фиброз) – норма до 5,8 кПа	7,0 (5,5–7,6)	6,7 (4,8–7,5)
Стеатоз, норма до 200 dB	301 (257–367)	295 (224–336)

Рис. 3. Результаты фибросканирования печени с определением стадии фиброза и стеатоза и корреляции с изучаемыми показателями.

Fig. 3. The results of liver fibroscan with determining the stage of fibrosis and steatosis and correlation with the studied parameters.

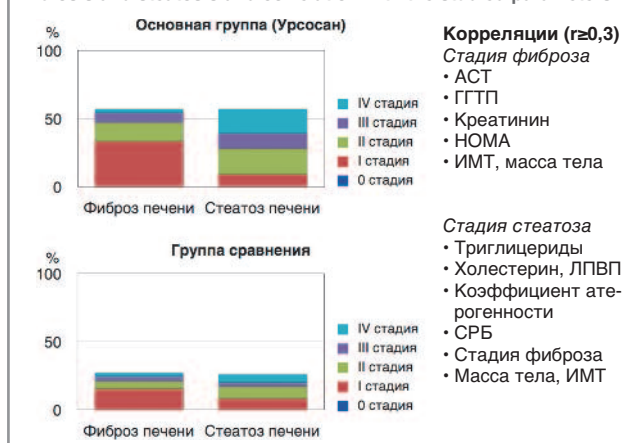
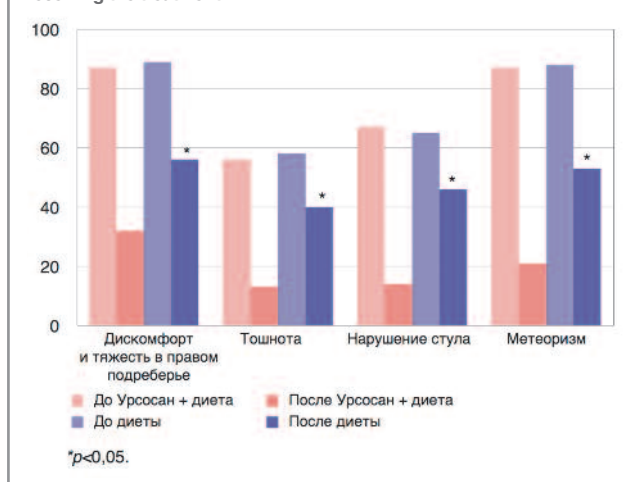


Рис. 4. Динамика клинических симптомов и синдромов у пациентов на фоне терапии.

Fig. 4. The dynamics of clinical symptoms and syndromes in patients receiving the treatment.



от 1,5 нормы. С-реактивный белок (СРБ) до лечения в обеих группах превышал нормальный уровень в среднем на 25%. Уровень гликемии натощак был повышен не у всех пациентов, однако НОМА-индекс повышен до лечения в обеих группах. Нарушения липидного обмена вы-

явлены у всех пациентов: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сочетании с относительно низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) предопределяло высокий индекс атерогенности.

Диагностика стадии фиброза и стеатоза печени при НАЖБП – несомненно, важный этап в обследовании пациентов. Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики этиологических факторов заболевания печени, стадии фиброза и стеатоза. Однако при НАЖБП не всегда есть клинические показания к проведению биопсии печени. Появление неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени дает возможность врачу как диагностировать стадию заболевания при первичном обращении, так и оценить результат лечения. Это важно и для медицинских технологий, и для мотивации пациента в процессе лечения. Для получения корректных результатов у пациентов с ИМТ > 25 и синдромом цитолиза и холестаза необходимо использовать фиброскан модели FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода от 80% и выше. В этом случае одновременно оператор получает данные стадии фиброза и стеатоза печени. Оценивая данные фибросканирования (рис. 3), следует отметить, что 1/2 пациентов в исследуемых группах имели легкий фиброз (не более II стадии), однако стеатоз печени более II стадии имели более 1/2 пациентов основной группы и более 40% пациентов – группы сравнения. Получена корреляция ($r \geq 0,3$) стадии фиброза печени при НАЖБП с уровнем АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, что позволяет рассматривать изменения этих показателей в качестве предикторов прогрессирования заболевания. Стадия стеатоза печени при НАЖБП коррелировала ($r \geq 0,3$) с уровнем триглицеридов, холестерина, ЛПВП, коэффициентом атерогенности, СРБ, стадией фиброза, ИМТ, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов.

Кроме инструментальных методов диагностики фиброза печени, в практике удобно использовать сыровоточные методы оценки фиброза. На сегодняшний день наиболее информативными в диагностике фиброза и стеатоза печени при НАЖБП считаются APRI, FIB-4, FORNS, NAFLD fibrosis score, FLI. Все эти сыровоточные модели диагностики основаны на стигмах воспаления, цитолиза, ИР, липидного профиля, что подтверждают полученные корреляции этих показателей с данными фибросканирования печени. Применение двух принципиально разных методов

Параметр	Основная группа, Урсосан (n=67), динамика, %	p (Т-критерий Уилкоксона)	Группа сравнения (n=27), динамика, %	p (Т-критерий Уилкоксона)
АЛТ	-24	<0,001	-11	<0,05
АСТ	-32	<0,001	-13	<0,05
ГГТП	-33	<0,001	-22	<0,05
СРБ	-27	<0,05	-4	0,1
Гликированный гемоглобин	-17	<0,05	-10	>0,05
НОМА	-15	<0,05	-7	0,1
Холестерин	-12	<0,05	-5	0,15
Триглицериды	-25	<0,05	-9	>0,05
ЛПНП	-21	<0,05	-9	>0,05
ЛПВП	+28	<0,05	+5	0,7
Коэффициент атерогенности	-26	<0,05	-7	0,26
Эластичность (фиброз), кПа	-9	>0,05	-1	Недостаточно
САР (стеатоз), dB	-26	<0,01	-7	<0,05

неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени позволяет с максимальной точностью определить стадию заболевания печени.

Пациентам основной группы были назначены индивидуальная низкоуглеводная диета и ежедневные аэробные нагрузки в сочетании с приемом Урсосана 15 мг/кг массы тела в сутки на 24 нед. Пациенты группы сравнения получили аналогичные рекомендации по модификации образа жизни, Урсосан в этой группе не назначался. Эффективность терапии оценена в обеих группах через 24 нед по всем изучаемым показателям. Одним из важных результатов была оценка динамики клинической картины заболевания (рис. 4). Отмечается снижение частоты болевого синдрома в правом подреберье, кишечной диспепсии, более убедительно выраженное в основной группе ($p<0,05$). Это связано с холеретическим действием Урсосана, также известным механизмом влияния на состав кишечной микрофлоры и регресс синдрома избыточного бактериального роста. На фоне проводимой терапии снижение ИМТ произошло в обеих группах (основная – -4,9%, группа сравнения – -4,8%).

При повторном биохимическом исследовании (табл. 3) выявлены снижение Me аланинаминотрансферазы на -24% ($p<0,001$) в 1-й группе и -11% ($p<0,05$) – во 2-й; аспартатаминотрансферазы – на -32% ($p<0,001$) и -13% ($p<0,05$) соответственно; g-глутамилтранспептидазы – -33% ($p<0,001$) и -22% ($p<0,05$); гликированного гемоглобина – -17% ($p<0,05$) и -10% ($p>0,05$); НОМА-индекса – -15% ($p<0,04$) и -7% ($p=0,1$); общего холестерина – -12% ($p<0,05$) и -5% ($p=0,15$); триглицеридов – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов низкой плотности – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов высокой плотности – +28% ($p<0,05$) и +5% ($p=0,7$); стеатоза печени (dB/m²) – -26% ($p<0,01$) и -7% ($p<0,05$) соответственно; снижение на 1 стадию (Metavir) фиброза печени – у 40% пациентов 1-й группы. Таким образом, положительная динамика отмечена на фоне модификации образа жизни в обеих группах, однако цитопротективный, антиоксидантный и противовоспалительный эффект (влияние на избыточный апоптоз) Урсосана, а также доказанное ранее гиполипидемическое действие позволили достичь лучших результатов в основной группе. Несомненно, важным явилось влияние препарата на ИР, которая лежит в основе метаболических изменений печени и других органов при МС.

Известно, что снижение массы тела более 5% от исходной массы всегда уменьшает выраженность стеатоза печени. Но динамика стадии фиброза и стеатоза печени у больных с НАЖБП на фоне терапии Урсосаном показала более значимые изменения (рис. 5, 6). Так, стадия стеатоза в

Рис. 5. Динамика стеатоза печени.
Fig. 5. The dynamics of liver steatosis.

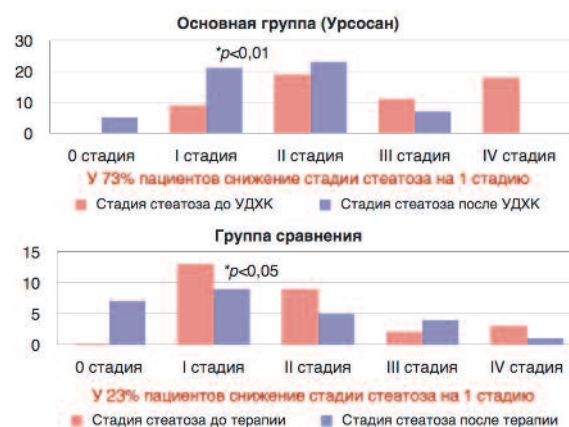
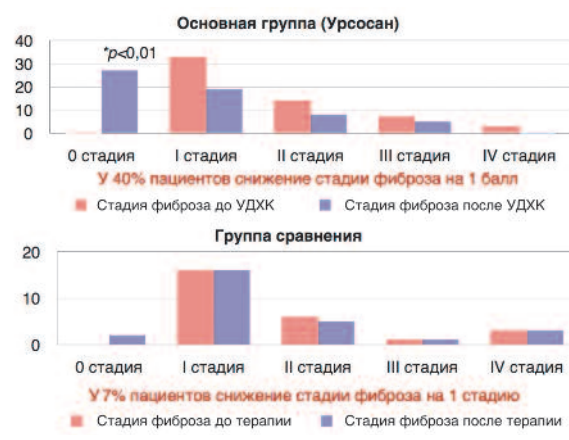


Рис. 6. Динамика фиброза печени по результатам фибросканирования печени.
Fig. 6. Dynamics of liver fibrosis according to the results of liver fibroscan.



группе пациентов, получавших Урсосан, снизилась на 1 в 73% случаев, по сравнению с 23% – в группе сравнения. Стадия фиброза снизилась на 1 стадию у 40% пациентов в отличие от 7% в группе сравнения.

Согласно данным сыровороточных тестов диагностики фиброза и стеатоза печени (рис. 7), во всех случаях стадия стеатоза и фиброза печени достоверно уменьшилась после

Рис. 7. Сывороточные тесты фиброза и стеатоза печени в динамике.

Fig. 7. Serum tests of liver fibrosis and steatosis in dynamics.

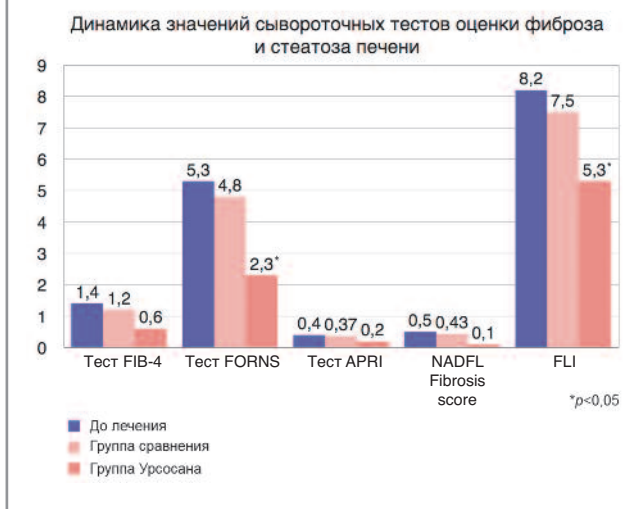
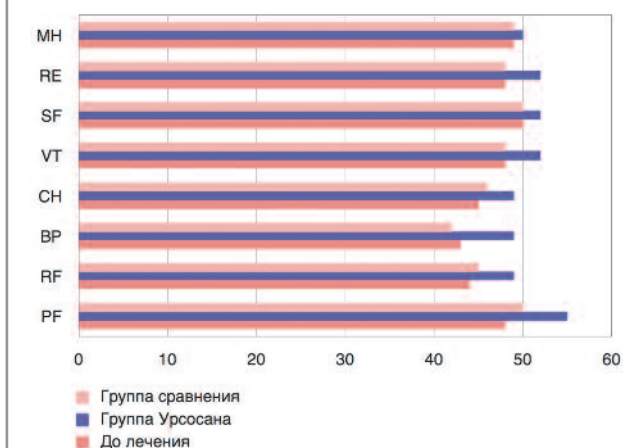


Рис. 8. Динамика показателей качества жизни (SF-36).

Fig. 8. Dynamics of quality of life indicators (SF-36).



Результаты:

1. Уменьшение телесной боли (регресс болевого синдрома в правом подреберье, диспепсии) привело к улучшению физического функционирования и общего здоровья и повышению жизнеспособности и эмоционального состояния.
2. На фоне 24-недельного приема Урсосана отмечен регресс астенического синдрома. При этом увеличались показатели социального функционирования, уменьшение частоты маскированных депрессий улучшило показатели психического здоровья.

комбинированной терапии, включающей модификацию образа жизни и применение Урсосана 15 мг/кг в сутки в течение 24 нед.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 (рис. 8) у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический и психологический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), повышение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), улучшение психического здоровья (MH), за счет этого – повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH).

Обсуждение

Влияние УДХК на клинические, биохимические, морфологические параметры НАЖБП продолжает изучаться. Считается, что положительное влияние препаратов УДХК при неалкогольном стеатогепатите может быть обусловлено тем, что они уменьшают апоптоз гепатоцитов и сывороточные уровни фактора некроза опухоли α [7–9]. По данным нескольких исследований, таурин-связанная УДХК может уменьшать проявления оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, восстанавливать чувствительность мышечной ткани и гепатоцитов к инсулину и уменьшать выраженность стеатоза печени. По данным метаанализа (Hiang и соавт., BMS Gastroenterology, 2013), при монотерапии УДХК в 5 исследованиях показано уменьшение печеночных функциональных тестов (АСТ, АЛТ, ГГТП), в 2 – уменьшение стеатоза и фиброза. При комбинированной терапии все 5 исследований выявили значительное уменьшение биохимических тестов, в 2 – показано снижение стадии стеатоза и фиброза. У пациентов, принимавших высокую дозу УДХК (28–35 мг/кг в сутки), выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина. Заключение, сделанное авторами: УДХК эффективна как при монотерапии, так и при назначении с другими препаратами. В недавно опубликованном исследовании V. Ratziu и соавт. 126 пациентов в течение года получали УДХК в дозе 28–35 мг/кг массы тела. Отмечено снижение активности АЛТ на 28,3% по сравнению с исходным уровнем и снижением на 1,6% в группе плацебо ($p < 0,001$). Также уменьшился уровень АСТ на 8% по сравнению с +9% в группе плацебо. Нормализация уровня АЛТ достигнута у 24,5% больных в группе УДХК и 4,8% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Показатели FibroTest, отражающие выраженность фиброза, значительно снизились на фоне терапии УДХК.

В нашем исследовании мы попытались решить задачи модификации образа жизни пациентов с НАЖБП и МС и улучшить функциональное состояние печени на фоне 24-недельного приема Урсосана в условиях реальной клинической практики.

Как было показано выше, НАЖБП становится наиболее распространенной патологией печени по региональным данным. Модификация образа жизни с разработкой индивидуальных рекомендаций является основой терапии НАЖБП. Согласно полученным данным, модификация образа и снижение массы тела положительно влияют на метаболические процессы. Получена положительная динамика в коррекции дислипидемии, ИР, активности воспаления при снижении массы тела менее 5% в обеих группах. Это значимый результат, так как только модификация образа жизни может повлиять на прогноз пациента в отдаленном периоде. Однако по ряду изучаемых показателей не получено достоверных различий в группе сравнения, при этом в группе пациентов, получавших терапию Урсосаном, были достигнуты лучшие результаты. Это отразилось также и в положительной клинической динамике, и в динамике стадии фиброза и стеатоза печени, изученной с помощью комплекса неинвазивных методов.

Оценка стадии фиброза и стеатоза печени на фиброскане FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP за последние годы доказала свою высокую чувствительность и специфичность (более 80%). Поэтому фибросканирование печени с оценкой стадии фиброза и стеатоза печени является высокоинформативным экспресс-методом диагностики стадии НАЖБП, определения тактики ведения пациента и оценки эффективности терапии. Для индивидуального прогноза пациента важно отсутствие прогрессирования стадии фиброза и стеатоза или их регресс. Интересны показатели, влияющие на процесс фиброзира-

ния в печени при НАЖБП. При оценке данных получена корреляция стадии фиброза печени при НАЖБП с уровнем АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, что позволяет рассматривать изменения этих показателей в качестве предикторов прогрессирования заболевания. Стадия стеатоза печени важна как для прогноза заболевания, так и для выбора терапии, оценки ее эффективности. Стеатоз печени при НАЖБП коррелировал с уровнем триглицеридов, холестерина, ЛПВП, коэффициентом атерогенности, СРБ, стадией фиброза, ИМТ, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов. Сывороточные тесты для диагностики фиброза и стеатоза печени легко применимы в повседневной клинической практике, учитывая компьютеризацию медицинской деятельности. Тесты позволяют интегрировать полученные клинические и биохимические данные при первичном обращении пациента и для оценки динамики после проведенной терапии. Однонаправленное изменение значений сывороточных тестов в группе, получавшей Урсосан, в сочетании с данными динамики фибросканирования делает этот результат достоверным.

Таким образом, применение Урсосана на фоне индивидуально подобранной диеты и аэробных физических нагрузок позволило достоверно уменьшить частоту клинических симптомов и синдромов при НАЖБП, снизить стигмы воспаления, ИР и дислипидемии по сравнению с немедикаментозной терапией. Неинвазивная диагностика стадии фиброза и стеатоза, проведенная комплексом различных методов, подтвердила достоверное снижение стадии стеатоза печени по сравнению с немедикаментозной терапией. Терапия Урсосаном не менее 24 нед в сочетании с модификацией образа жизни, воздействуя на метаболические, провоспалительные механизмы, профилактирует риски и осложнения МС, улучшает качество жизни и прогноз пациентов с НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пирогова Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, рук. центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр "Лотос"». E-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Яковлева София Васильевна – зав. отд-нием терапии ООО «Медицинский центр "Лотос"». E-mail: yakovlevas7479@yandex.ru

Неуймина Татьяна Валерьевна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр "Лотос"». E-mail: neuyminat@bk.ru

Синицын Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: sinitsynsp@lenta.ru

Чулков Василий Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: vschulkov@rambler.ru

Литература/References

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
2. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report* 2009; 13: 1–7.
3. Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease – current status and future directions. *J Dig Dis* 2015; 16 (10): 541–57. DOI: 10.1111/1751-2980.12291
4. Структура заболеваний печени мегаполиса по результатам акции «Проверь свою печень». *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; XXVI (1): 59. [Struktura zabolevanij pecheni megapolisa po rezul'tatam akcii "Prover' svoju pechen'". *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; XXVI (1): 59 (in Russian).]
5. Masarone M, Federico A, Abenavoli L et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9 (3): 126–33. DOI: 10.2174/1574887109666141216111143
6. Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (29): 5169–76. DOI: 10.2174/13816128113199990336
7. Adams LA, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (5): 623–5.
8. Feldstein AE, Ganbay A, Angulo P. Hepatosite apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 437–43.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов Ю.А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23 (1): 37–51 [Maev I.V., Kucheriavyy Yu.A., Morozov Yu.A. Vlianie ursodezoksikholevoi kisloty v kachestve monoterapii i v kombinatsii s laktulozoi na biokhimicheskie pokazateli krovi u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (1): 37–51 (in Russian).]
10. Shi KQ et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (6): 1149–58.
11. Classens M, Van Baak Monsheimer S, Saris WHM. The effect of low-fats high – protein or high carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. *Int J Obes* 2009; 33 (3): 296–304.
12. Noakes M, Kleogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of energy restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (6): 1298–306.
13. Frari JM, Bjery KP, Glinboard D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2014. [Epub ahead of print.]
14. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.

Irina Yu. Pirogova – D. Sci. (Med.), Prof. South Ural State Medical University, Medical Center "Lotos". E-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Sofia V. Yakovleva – Head of the Department of Therapy, Medical Center "Lotos". E-mail: yakovlevas7479@yandex.ru

Tatyana V. Neuymina – doctor-gastroenterologist, Medical Center "Lotos". E-mail: neuyminat@bk.ru

Sergey P. Sinitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: sinitsynsp@lenta.ru

Vasily S. Chulkov – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: vschulkov@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию

М.А. Ливзан¹, Н.В. Ширинская²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр», Омск, Россия
mlivzan@yandex.ru

Аннотация

Гастроинтестинальные осложнения лекарственной терапии остаются актуальными в практике внутренних болезней в течение нескольких десятилетий. Если раньше в качестве основных неблагоприятных агентов чаще всего упоминались нестероидные противовоспалительные препараты, то в последние годы в связи с изменением «портрета» коморбидного пациента на первые позиции выступают антикоагулянты и антиагреганты. Это связано с увеличением продолжительности жизни, а также внедрением в повседневную практику интервенционных методов лечения пациентов. В настоящий момент антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия широко используется у лиц с кардиологической патологией. В то же время гастроинтестинальные кровотечения являются одними из самых серьезных осложнений такой терапии. В статье обобщены данные по механизмам риска развития гастроинтестинальных осложнений (кровотечений, эрозивно-язвенных изменений верхних отделов пищеварительного тракта) у лиц, принимающих антиагреганты и антикоагулянты. Приведены данные, указывающие на ряд особенностей возникновения таких изменений при приеме отдельных групп антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. Сделан акцент о необходимости выработки клинических рекомендаций для реальной клинической практики с учетом стратификации всех рисков, как кардиальных, ишемических, так и гастроинтестинальных.

Ключевые слова: гастроинтестинальные осложнения, гастроинтестинальные кровотечения, антитромботическая терапия, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Ливзан М.А., Ширинская Н.В. Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 71–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531

Review

Gastrointestinal complications in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy

Maria A. Livzan¹, Natalia V. Shirinskaya²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical Information-Analytical Centre, Omsk, Russia
mlivzan@yandex.ru

Abstract

Gastrointestinal complications of medicinal therapy remain relevant in practice of internal diseases within several decades. If earlier, drug, then the last years were most often mentioned as the main adverse agents. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in connection with change of a portrait of the comorbid patient on the first positions anticoagulant and antiagregant treatment. It is connected with increase in life expectancy and also introduction in daily practice of intervention methods of treatment of patients. At present moment antithrombotic and anticoagulant therapy is widely used at patients with cardiological pathology. At the same time gastrointestinal bleedings are one of the most serious complications of such therapy. In article data on mechanisms of risk of development the gastrointestinal bleedings at the persons accepting antiagregant and anticoagulants treatment are generalized. The data indicating a number of features of emergence of such changes at reception of separate groups of anticoagulant and antiagregant treatment are provided. The emphasis about need of development of clinical recommendations for real clinical practice taking into account stratification of all risks as cardiac, ischemic, and gastrointestinal is placed.

Key words: gastrointestinal complications, gastrointestinal bleeding, antithrombotic therapy, anticoagulant therapy.

For citation: Livzan M.A., Shirinskaya N.V. Gastrointestinal complications in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 71–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531

Гастроинтестинальные кровотечения по сей день относятся к наиболее серьезным осложнениям лекарственной терапии с летальностью до 10% [1]. Безусловно, до недавнего времени в подавляющем большинстве риск был ассоциирован с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако в последние десятилетия структура причинных факторов и «портрет» самого пациента претерпели существенные изменения.

Во-первых, увеличилась продолжительность жизни, а с ней и распространенность кардиоваскулярных заболеваний и вмешательств (установка стентов, кардиостимуляторов, искусственных клапанов и пр.), требующих длительного приема антиагрегантов и антикоагулянтов. Во-вторых, на приеме врач все чаще сталкивается с коморбидными пациентами [2], имеющими общие факторы риска по развитию хронических неинфекционных заболеваний, принимающими большое число лекарственных препаратов, с необходимостью учета риска лекарственного взаимодействия препаратов как протективного действия (ингибиторы протонной помпы), так и агрессивного (НПВП, цитостатики) влияния в отношении риска гастроинтестиналь-

ных кровотечений. В-третьих, на лидирующие позиции в последние десятилетия в качестве причинных факторов, ассоциированных с гастроинтестинальными кровотечениями, стали выходить именно антиагреганты и антикоагулянты, как в сочетании с НПВП, так и изолированно [3].

При этом если для лиц, длительно принимающих НПВП, разработаны клинические рекомендации по формированию когорты группы риска с возникновением гастроинтестинальных осложнений, меры первичной и вторичной профилактики, то для лиц, принимающих антиагреганты и антикоагулянты, лишь формируются подходы к профилактическим мероприятиям. Представленная публикация подготовлена для обобщения имеющихся данных по механизмам риска развития гастроинтестинальных кровотечений у лиц, принимающих антиагреганты и/или антикоагулянты.

В настоящее время в клинической практике широко используется антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия в разной комбинации: ацетилсалициловая кислота (АСК), двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + пероральная форма ингибитора рецепторов аденозиндифос-

фата – P2Y₁₂-тромбоцитов: клопидогрел, прасугрел или тикагрелол); антагонисты витамина К; новые оральные антикоагулянты (НОАК), ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран). Однако одним из главных побочных эффектов всех этих препаратов является риск возникновения кровотечений, в том числе гастроинтестинальных [4, 5].

Неблагоприятные эффекты АСК на верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) связаны как с прямым воздействием в пределах эпителиоцитов желудка, так и косвенным, прежде всего через торможение циклооксигеназы и сокращение синтеза простагландина, что ведет, в свою очередь, к уменьшению секреции бикарбонатов и эпителиальной слизи. АСК влияет и на продукцию поверхностно-активных фосфолипидов: изменение их гидрофобности ведет к снижению барьерных свойств. Другой механизм повреждающего действия при наличии микрокапиллярной раны и последующей ишемии обусловлен высвобождением свободных радикалов и, как следствие, клеточным повреждением, что может усугубиться торможением агрегации тромбоцитов и привести к гастроинтестинальному кровотечению [6–8].

Назначение АСК – стандарт антитромбоцитарной терапии в сердечно-сосудистой практике. В метаанализе, проведенном в Оксфорде с участием пациентов, получавших антитромбоцитарную терапию (данные свыше 660 тыс. пациенто-лет), было показано, что использование АСК предотвращает в абсолютных числах (для каждых 10 тыс. человек, получающих его в течение 1 года) до 5 острых инфарктов миокарда и 1 сосудистую смерть, но это стоит 3 больших кровотечений, главным образом из ЖКТ [9]. При длительном применении у 63% диагностированы эрозии, а у около 10% – язвенные изменения слизистой [10]. Шанс кровотечения при монотерапии АСК зависит от дозы. В метаанализе, проведенном К. McQuaid и соавт., показано двукратное увеличение относительного риска для гастроинтестинальных кровотечений у пациентов, получающих АСК в дозе от 75 до 325 мг, кроме этого, риск был выше у лиц старшего возраста с наличием сопутствующей патологии [11, 12].

В то же время в исследовании CURE, проведенном S. Yusuf и соавт., в котором участвовали пациенты с острым коронарным синдромом, получавшие двойную антитромбоцитарную терапию (АСК + клопидогрел), в течение 9–12 мес (для каждых 1 тыс. лечившихся пациентов), было отмечено 23 новых сердечно-сосудистых события и 10 больших кровотечений [13]. Большинство гастроинтестинальных кровотечений при двойной антитромбоцитарной терапии связывают с применением клопидогрела [14–16]. В ряде исследований предпочтение отдается прасугрелу и тикагрелолу как более безопасным с точки зрения возникновения гастроинтестинальных кровотечений [17].

A. Lanan и соавт. в исследовании «случай–контроль» с поправкой на многократные факторы риска установили, что относительный риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ равен 3,7 для АСК низкой дозы, 2,8 – для клопидогрела и 16,4 – для комбинации АСК + клопидогрел [18]. Кроме того, в испытании CURE эпизоды кровотечений при применении комбинации АСК + клопидогрел (75 мг) также были дозозависимы с АСК. Частота кровотечений составляла 4,9, 3,5 и 2,5% при дозировке АСК 300, 100–300 и менее 100 мг соответственно [13]. В исследовании PLATO оптимальное соотношение риска и пользы отмечено для комбинации тикагрелол + АСК низкой дозы в отличие от тикагрелол + АСК большей дозы (>300 мг) [15].

При назначении антикоагулянтной терапии (антагонистов витамина К и НОАК) польза от сокращения тромбоземболических осложнений превышает риск кровотечений. Механизм действия НОАК может быть как местным, так и системным. НОАК ингибируют интестинальное заживле-

ние. Кроме того, винная кислота, присутствующая в дабигатране, оказывает прямое повреждающее действие [19].

При сравнении с варфарином дабигатран и ривароксабан были связаны с увеличением риска гастроинтестинального кровотечения, однако не увеличивая кровотечения в других органах, включая внутричерепное [20]. При этом АСК и варфарин чаще вызывают эпизоды кровотечения из верхних отделов ЖКТ [21], а дабигатран в 53% в нижних отделах [22]. Это связано с неполной абсорбцией в верхних отделах и увеличивающейся биодоступностью дабигатрана в кишечнике. Повреждающий эффект может усиливаться при наличии уже существующих эрозий и/или ангиодисплазий [23]. Ривароксабан, напротив, чаще вызывает кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта (76 и 24% соответственно) [24].

Риск возникновения кровотечений при приеме эдоксабана также оказался дозозависим (60 мг ежедневно) [25]. Подобный эффект был замечен в отношении ривароксабана, однако его связывают с особенностями дозирования – однократно в сутки, что приводит к пиковым значениям, в отличие от апиксабана [26]. По сравнению с варфарином ривароксабан (в дозе 20 мг 1 раз в день ежедневно) и дабигатран (150 мг 2 раза в день) увеличивают риски желудочно-кишечного кровотечения в общей популяции, в то время как дабигатран (в дозе 110 мг 2 раза в день) – у больных старше 75 лет [22, 27–29].

Кроме того, в исследовании RE-LY было показано, что дабигатран связан с увеличением частоты кишечных кровотечений [28, 22]. Апиксабан, вероятно, не увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином [30]. Назначение эдоксабана в дозе 60 мг ежедневно приводит к большему количеству желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином, в то время как доза 30 мг является более безопасной с точки зрения кровотечения, но менее эффективной для предотвращения ишемического инсульта [31].

В исследованиях по двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме (CURE, PLATO, TRITON) частота гастроинтестинальных осложнений в виде кровотечений составляла от 1 до 2,5% [13–15], в исследованиях по применению НОАК при фибрилляции предсердий (RE-LY, ROCET-AF, ARISTOTLE) – от 1 до 3% [22, 27, 28, 30]. При этом у 40% пациентов, принимающих антикоагулянты, выявляются геморрагические и/или эрозивные изменения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [25, 26]. В ряде исследований отмечены негативное влияние и поражение слизистой пищевода при употреблении антикоагулянтов, в частности дабигатрана, что связано прежде всего с его фармакокинетикой [27, 28]. Подобные данные получены и отечественными исследователями [29–31].

Необходимо отметить, что в упомянутых исследованиях CURE, PLATO, TRITON, RE-LY, ROCET-AF, ARISTOTLE изначально были исключены пациенты с высоким риском кровотечения. То есть риск гастроинтестинальных осложнений был недооценен. При этом препараты антитромбоцитарной терапии способствуют возникновению эрозивно-язвенных дефектов слизистой, в то время как антикоагулянты вызывают кровотечение из уже существующих повреждений слизистой.

Кроме этого, факторами риска для возникновения гастроинтестинальных кровотечений при применении антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии является наличие сопутствующей патологии – пожилой возраст, нарушение функции почек, наличие эпизодов кровотечения в анамнезе, а также предшествовавшая антитромботическая терапия.

Для определения всех этих рисков в реальной клинической практике при проведении двойной/тройной антиагрегатной терапии, а также монотерапии в виде длительной терапии антикоагулянтами предложено несколько

оценочных шкал: CHA2DS2-VASc, ABC, HAS-BLED, – позволяющих оценить ишемический и геморрагический риски [32, 33]. Все это обуславливает важность дальнейшего изучения проблем гастроинтестинальных осложнений у лиц, получающих антиагреганты и антикоагулянты для уточнения стратификации рисков и выработки рекомендаций для клинической практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 154–62.
- Щербо А.П., Ширинская Н.В. Проблемы индикативного сопровождения пациентов с коморбидностью. *Клин. геронтология*. 2017; 23 (5–6): 64–8. [Shcherbo A.P., Shirinskaya N.V. Problemy indikativnogo soprovozhdeniia patsientov s komorbidnost'iu. *Klin. gerontologiya*. 2017; 23 (5–6): 64–8 (in Russian).]
- Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии. *Лечащий врач*. 2010; 7 (20). [Livzan M.A., Kostenko M.B. Iazvennaya bolezni: sovremennye podkhody k diagnostike i terapii. *Lechashchii vrach*. 2010; 7 (20) (in Russian).]
- You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S–575S.
- Lanas-Gimeno A, Lanan A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Exp Opin Drug Saf* 2017; 16 (6): 673–85.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–99.
- Lichtenberger LM, Richards JE, Hills BA. Effect of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on the surface hydrophobicity of aspirin-treated canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 1985; 88: 308–14.
- Scheiman JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 279–98.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Yeomans ND, Lanan AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–38.
- Li L, Geraghty OC, Mehta Z et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 390 (10093): 490–9.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
- De Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J* 2011; 32: 2919–21.
- Xu W-W, Hu S-J, Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Zhejiang University-Science B* 2017; 18 (7): 567–76.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731–8.
- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205–12.
- Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 227–39.
- Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc* 2012; 45: 138–44.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386–99.
- Piccini JP, Garg J, Patel MR et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1873–80.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 860–8.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662–71.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Goudevenos J, Pipilis A, Vardas P. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: will the benefit outweigh the cost? *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 137–41.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (35): 5049–55.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–63.
- Izumikawa K, Inaba T, Mizukawa S et al. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakubyo Gakkai Zasshi* 2014; 111 (6): 1096–104.
- Scheppach W, Meesmann M. Exfoliative esophagitis while taking dabigatran. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140 (7): 515–8.
- Карпов Ю.А. Исследование безопасности и эффективности аписабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике в России. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2018; 4 (4): 3–12. [Karpov Yu.A. Issledovanie bezopasnosti i effektivnosti apiksabana u patsientov s neklapannoi fibrillatsiei predserdii v real'noi klinicheskoi praktike v Rossii. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2018; 4 (4): 3–12 (in Russian).]
- Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б. и др. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня V-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиолог. вестн*. 2018; 13 (2): 39–47. [Komarov A.L., Novikova E.S., Dobrovolskii A.B. i dr. Prognosticheskoe znachenie otsenki po shkale DAPT i urovnya V-dimera u bol'nykh, podvergaemykh planovym chreskoznyim koronarnym vmeshatel'stvam. *Kardiolog. vestn*. 2018; 13 (2): 39–47 (in Russian).]
- Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 15–26. [Moroz E.V., Artemkin E.N., Kriukov E.V., Chernetsov V.A. Oslozheniia so storony zheludochno-kishechnogo trakta pri antitromboticheskoi terapii. *Obshchaia reanimatologiya*. 2018; 14 (3): 15–26 (in Russian).]
- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997–1011.
- Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55 (1): 4–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Ширинская Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по вопросам медицинской статистики БУЗОО ММАЦ. E-mail: shirinskaya@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8295-5203>

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Natalia V. Shirinskaya – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical Information-Analytical Centre. E-mail: shirinskaya@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8295-5203>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Течение желчнокаменной болезни у лиц с метаболическими нарушениями

М.А. Осадчук^{✉1}, Е.Д. Миронова¹, Д.В.Балашов², М.М. Осадчук²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]osadchuk.mikhail@yandex.ru

Аннотация

Цель. Определить факторы, влияющие на течение желчнокаменной болезни (ЖКБ) у лиц с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 103 пациента с ЖКБ в возрасте от 23 до 65 лет. Все пациенты обследованы в соответствии с целью и задачами настоящей работы с анализом клинико-инструментальных и лабораторных данных. Учитывались анамнестические (наличие острого холецистита и артериальной гипертензии в анамнезе), антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела, объем талии), биохимические (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, триглицериды – ТГ, глюкоза) и инструментальные (определение конкрементов в желчном пузыре по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости) показатели. Верификация метаболических нарушений проводилась на основании критериев метаболического синдрома (МС) JIS (Joint Interim Societies, 2009 г.).

Результаты. У больных ЖКБ с острым холециститом (ЖКБХО) в анамнезе чаще встречались как отдельные метаболические нарушения, так и МС. Статистически значимое влияние на течение ЖКБХО оказывали ТГ, ХС ЛПВП, а также интегральный показатель МС.

Заключение. МС и его отдельные компоненты можно рассматривать как факторы риска острого холецистита у больных ЖКБ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить клиническую важность этой ассоциации в ближайшей и отдаленной перспективе и возможности медикаментозной литической терапии препаратами желчных кислот и превентивных мероприятий, связанных с нормализацией массы тела, ХС ЛПВП и ТГ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, метаболические нарушения, холецистит, острый холецистит.

Для цитирования: Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Течение желчнокаменной болезни у лиц с метаболическими нарушениями. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 74–77. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190548

Original Article

Course of gallstone disease in persons with metabolic disorders

Mikhail A. Osadchuk^{✉1}, Ekaterina D. Mironova¹, Dmitrii V. Balashov², Maksim M. Osadchuk²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

[✉]osadchuk.mikhail@yandex.ru

Abstract

Aim. To identify factors affecting the course of gallstone disease (GD) in persons with metabolic disorders.

Materials and methods. 103 patients with GD aged 23 to 65 years were examined. All patients were examined in accordance with the purpose and objectives of this work with the analysis of clinical, instrumental and laboratory data. Anthropometric indicators (height, weight, body mass index, waist volume) were taken into account; biochemical data – total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose; Ultrasound of the abdominal organs. The verification of metabolic disorders was carried out on the basis of the criteria of JIS metabolic syndrome (MS), 2009.

Results. In patients with gallstone disease accompanied by acute cholecystitis (GDAC), metabolic disturbances and MS were more common. Statistically significant influence on the course of GDAC was rendered by triglycerides, high density lipoprotein cholesterol as well as MS.

Conclusion. MS and its individual components can be considered as risk factors for acute cholecystitis in patients with gastrointestinal tract. Further research is needed to clarify the clinical importance of this Association in the near and trimmed perspective and the possibility of drug lytic therapy with bile acids and preventive measures related to the normalization of weight, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides.

Key words: gallstone disease, metabolic syndrome, metabolic disorders, cholecystitis, acute cholecystitis.

For citation: Osadchuk M.A., Mironova E.D., Balashov D.V., Osadchuk M.M. Course of gallstone disease in persons with metabolic disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 74–77. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190548

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний пищеварительной системы, которое наносит значительный финансовый ущерб системе здравоохранения. К наиболее часто встречающимся осложнениям ЖКБ относят острый холецистит, перфорацию желчного пузыря и развитие острого панкреатита. Одним из настораживающих факторов является стремительное увеличение распространенности ЖКБ с развитием острого холецистита. В США в 2012 г. А. Peery и соавт. зафиксировали увеличение вызовов неотложной помощи по поводу камней в желчном пузыре, в том числе с последующей холецистэктомией на 31% по сравнению с количеством обращений в 2006 г. [1]. Стремительный рост ожирения и метаболического синдрома (МС) среди населения увеличивает распространенность ЖКБ [2]. В метаанализе, проведенном М. Chowdhury и соавт. в 2018 г., включающем 10 исследований, были получены данные, свидетельствующие о том, что распространенность МС варьируется от 20 до 37% среди населения [3]. Это способствовало появлению в последнее десятилетие работ, в которых с раз-

ных позиций рассматривается ассоциация между камнеобразованием в желчном пузыре и МС вплоть до включения ЖКБ в составную часть МС [4–12]. Это тем более важно, что приводятся убедительные данные о том, что МС является не только фактором риска манифестации ЖКБ, но и ее осложненного течения [13, 14].

У значительного числа пациентов с ЖКБ течение патологического процесса протекает бессимптомно или субклинически с невыраженным болевым синдромом. В связи с этим данный контингент больных узнает о наличии камней в желчном пузыре «случайно» при диагностике брюшной полости во время профилактического осмотра при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [15, 16]. У больных же ЖКБ с наличием острого холецистита в дебюте заболевания существует высокий риск развития рецидивов в будущем, и 1/2 пациентов в конечном итоге будет подвергнута холецистэктомии [17].

Интенсивность болевого синдрома в правом верхнем квадранте живота или в эпигастрии у пациентов с ЖКБ может варьировать от тупого дискомфорта до болевого синдрома разной степени выраженности и продолжитель-

Таблица 1. Критерии МС JIS 2009 г.
Table 1. MS JIS 2009 criteria

ОТ>94 см у мужчин и ОТ>80 см у женщин	Любые 3 критерия из перечисленных
Систолическое АД>130 мм рт. ст. и диастолическое АД>85 мм рт. ст.*	
ТГ>1,7 ммоль/л**	
ХС ЛПВП<1,03 ммоль/л**	
Глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л***	

*Или наличие ранее диагностированной гипертонии, **или специфическое лечение этой аномалии, ***или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа.

Таблица 2. Результаты антропометрических измерений и показателей крови у лиц с ЖКБОХ и ЖКБЛТ
Table 2. Results of anthropometric measurement and blood indexes in persons with CLAC and CLLC

		M±SD	ДИ 95%	p
Возраст	ЖКБЛТ	52,9±10,4	50,4–55,3	0,986
	ЖКБОХ	51,5±13,5	46,6–56,3	
Масса тела	ЖКБЛТ	72,9±21,0	67,9–77,9	0,346
	ЖКБОХ	75,6±19,2	68,7–82,5	
ИМТ	ЖКБЛТ	26,5±7,2	24,8–28,3	0,491
	ЖКБОХ	26,7±5,9	24,6–28,8	
ОТ	ЖКБЛТ	86,7±9,2	84,5–88,9	0,642
	ЖКБОХ	86,7±8,3	83,7–89,7	
Общий холестерин	ЖКБЛТ	5,2±0,8	5–5,4	0,526
	ЖКБОХ	5,4±1,1	5–5,8	
ХС ЛПВП	ЖКБЛТ	1,3±0,2	1,2–1,4	0,002
	ЖКБОХ	1,1±0,1	1–1,2	
ТГ	ЖКБЛТ	1,4±0,6	1,2–1,5	0,001
	ЖКБОХ	1,7±0,5	1,5–1,9	
Глюкоза	ЖКБЛТ	5,6±1,5	5,2–6	0,247
	ЖКБОХ	5,9±1,7	5,3–6,5	

ности (от нескольких часов до нескольких месяцев). Существенная часть пациентов, испытывающих дискомфорт или незначительный болевой синдром в правом подреберье, поздно обращаются к специалисту для постановки диагноза и лечения. В результате несвоевременного обращения пациент подвергает себя риску развития более тяжелых осложнений, порой требующих срочных оперативных мероприятий. Поэтому определение факторов риска, влияющих на течение ЖКБ, даст возможность разработать превентивные меры в отношении развития острого холецистита.

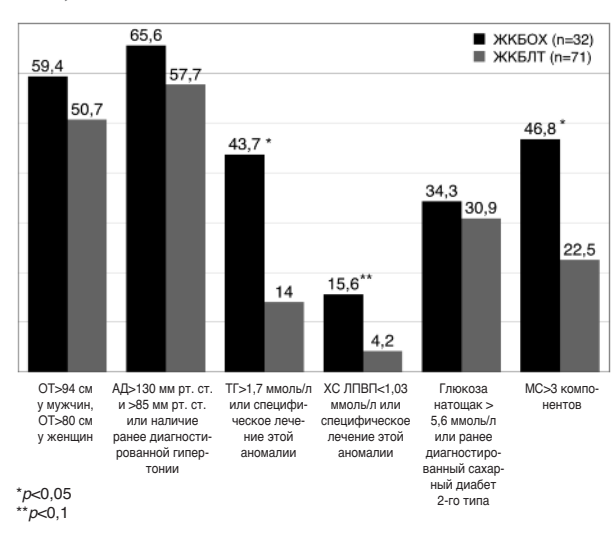
Цель исследования – оценить влияние метаболических нарушений на течение ЖКБ.

Материалы и методы

Обследованы 103 пациента с ЖКБ в возрасте от 23 до 65 лет. В исследование были включены 79 (76,7%) женщин и 24 (23,3%) мужчины. Средний возраст участников составил 52,4±11,4 года. Среди 103 больных ЖКБ – 32 (31%) человека имели в анамнезе хотя бы один приступ острого холецистита (ЖКБОХ) и у 71 (69%) определялась ЖКБ с латентным течением (ЖКБЛТ). ЖКБ без клинических проявлений была верифицирована при плановых медицинских осмотрах. Все пациенты обследованы в соответствии с целью и задачами настоящей работы с анализом клинико-инструментальных и лабораторных данных.

В работе учитывались анамнестические (наличие острого холецистита в анамнезе и артериальной гипертензии),

Распространенность метаболических нарушений у лиц с ЖКБОХ и ЖКБЛТ, %.
The prevalence of metabolic disorders in persons with CLAC and CLLC, %.



антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ, объем талии – ОТ), биохимические (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, триглицериды – ТГ, глюкоза) и инструментальные (определение конкрементов в желчном пузыре по данным УЗИ органов брюшной полости) данные [18]. Верификация МС осуществлялась на основании критериев JIS (Joint Interim Societies, 2009); табл. 1 [19].

Статистический анализ проводился в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовался тест Колмогорова–Смирнова. Для числовых переменных были рассчитаны: средний показатель и среднеквадратичное отклонение (M±SD), 95% доверительный интервал (ДИ), а также, учитывая нормальность распределения выборки, был использован тест U Манна–Уитни. Сравнение качественных данных двух групп проводилось с помощью таблиц сопряженности с определением точного критерия Фишера. Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем p<0,1 считался статистически значимым.

Результаты

При оценке распространенности компонентов МС было выявлено, что у пациентов, которые хотя бы раз испытывали приступ боли из-за камней в желчном пузыре, чаще встречаются отдельные метаболические нарушения или МС (см. рисунок). Статистически значимое влияние на течение ЖКБОХ оказывали ТГ>1,7 ммоль (p<0,05), ХС ЛПВП<1,03 ммоль (p<0,1), а также МС (p<0,05).

Оценка средних показателей количественных данных (табл. 2) показала, что у лиц с ЖКБОХ более высокие показатели массы тела (ЖКБОХ: M±SD=75,6±19,2; 95% ДИ 68,7–82,5 по сравнению с ЖКБЛТ: M±SD=72,9±21; 95% ДИ 67,9–77,9), ТГ (ЖКБОХ: M±SD=1,7±0,5; 95% ДИ 1,5–1,9 против ЖКБЛТ: M±SD=1,4±0,6; 95% ДИ 1,2–1,5), глюкозы (ЖКБОХ: M±SD=5,9±1,7; 95% ДИ 5,3–6,5 по сравнению с ЖКБЛТ: M±SD=5,6±1,5; 95% ДИ 5,2–6) и более низкие значения ХС ЛПВП (ЖКБОХ: M±SD=1,1±0,1; 95% ДИ 1–1,2 против ЖКБЛТ: M±SD=1,3±0,2; 95% ДИ 1,2–1,4). При помощи теста U Манна–Уитни установлено, что повышение в крови уровня ТГ (U=601; Z=-3,80; p=0,001) и снижение содержания ХС ЛПВП (U=550; Z=-4,16; p=0,002) в большей степени способствуют манифестации клинических проявлений острого холецистита у больных ЖКБ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают, что у пациентов с ЖКБОХ чаще встречается МС (46,8% против 22,5%) и его компоненты по сравнению с пациентами с ЖКБЛТ, что находит подтверждение и в работах других авторов. Так, в исследовании N. Ata и соавт. [13] приводятся данные, свидетельствующие о том, что среди больных ЖКБОХ у более чем 1/2 (53%) диагностируется МС, который статистически значимо является независимым предиктором рецидивирующего и осложненного течения ЖКБ. В исследовании, проведенном M. Ahmed и соавт., также отмечается абсолютное доминирование МС у больных ЖКБОХ [14].

К причинам формирования ЖКБ относят также нарушения метаболизма желчных кислот и моторики желчного пузыря, воспаление и ухудшение функции опорожнения кишечника [20]. В свою очередь, как сам МС, так и его компоненты в отдельности могут повлиять на любой из вышеперечисленных механизмов.

На данном этапе развития клинической медицины МС рассматривают как системное заболевание, которое включает не только ожирение, повышение артериального давления (АД), дислипидемию, нарушение толерантности к углеводам и снижение уровня ХС ЛПВП, но и ЖКБ, неалкогольную жировую болезнь печени. Проведенные в последнее десятилетие исследования показали, что у людей с МС определяются высокие уровни маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, CXCL16, и высокочувствительный С-реактивный белок [21–23]. В связи с этим следует предположить, что хроническое системное воспаление может оказывать воздействие на увеличение печеночной секреции холестерина и на развитие воспалительных механизмов в желчном пузыре, что, вероятно, может увеличивать число осложнений ЖКБ у лиц с МС.

В проведенном исследовании пациенты с ЖКБОХ в анамнезе имели более высокие показатели массы тела и ОТ. Положительная корреляция между избыточной массой тела и камнеобразованием зафиксирована во многих исследованиях, в которых была изучена взаимосвязь между МС и ЖКБ [4–12]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ЖКБОХ чаще встречается артериальная гипертензия, хотя этот отдельно взятый симптом и не носит в настоящем исследовании статистически значимый характер. Вместе с тем в метаанализе, проведенном С. Fairfield и соавт. в 2019 г., анализирующим 14 исследований, была доказана ассоциация между ЖКБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [24]. В работе P. Liew и соавт. доказана взаимосвязь между артериальной гипертензией и ожирением у лиц с ЖКБ [25]. Заслуживает внимания работа авторов, указывающих на тот факт, что у больных с повышенным АД отмечается активация воспалительных изменений и симпатической нервной системы, которая подавляет моторику кишечника и провоцирует развитие запоров [26]. В результате уменьшается количество выведенного холестерина с калом и повышается его абсорбция в кишечнике, что также является одной из причин развития ЖКБ [27].

У пациентов с ЖКБОХ отмечены более высокие показатели глюкозы, хотя эти изменения и не носили статистически значимый характер. Известно, что нарушение углеводного обмена патогенетически ассоциировано с ЖКБ [4–12]. При этом следует отметить, что восприимчивость к инфекциям у больных сахарным диабетом приводит к фатальным осложнениям, так как высокие уровни глюкозы в сыворотке крови, гиперинсулинемия и сосудистые заболевания в совокупности приводят к нарушению регуляции иммунного ответа организма хозяина, и в конечном итоге – к хемотаксису и внутриклеточной бактерицидной активности, что может способствовать манифестации клинических симптомов ЖКБ.

Нами было обнаружено статистически значимое влияние низкого уровня ХС ЛПВП на развитие ЖКБОХ. Подобные же результаты исследования продемонстрированы и в работе M. Ahmed и соавт. [14]. Так, в метаанализе, охватывающем 10 исследований, установлено, что низкий уровень ХС ЛПВП сопровождается МС в 89% случаев (95% ДИ 83–94) [3]. Известно, что ХС ЛПВП выполняет важнейшую функцию в формировании пула желчных кислот, поскольку является основным переносчиком холестерина из кровотока в печень для последующего его выведения с желчью. Более того, исследования показывают, что резистентность к инсулину связана с низкой концентрацией ХС ЛПВП в сыворотке крови [28], что может вызвать высокую скорость катаболизма частиц ЛПВП, что в итоге увеличивает камнеобразование в желчном пузыре.

Повышенный уровень ТГ также оказывает статистически значимое влияние на развитие острого холецистита у пациентов с ЖКБ. Как показывают данные ряда авторов, высокий уровень ТГ приводит к снижению моторики желчного пузыря, что является несомненным фактором, влияющим на развитие и течение ЖКБ [29]. Помимо этого, гипертриглицеридемия является активатором лейкоцитов. ТГ-опосредованная активация лейкоцитов представляет собой альтернативный провоспалительный и проатерогенный механизм гипертриглицеридемии, частично связанный с генерацией окислительного стресса [30].

Выводы

Результаты настоящего исследования показали, что МС, ТГ и ХС ЛПВП связаны с ЖКБОХ. Эти данные свидетельствуют о том, что МС и его компоненты можно рассматривать как факторы риска развития острого холецистита, которые могут привести к рецидиву и последующей холецистэктомии. Своевременная коррекция основных клинических и лабораторных проявлений МС, уточнение показаний к медикаментозной терапии препаратами желчных кислот у пациентов с МС может существенно снизить потребность в оперативном вмешательстве.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149 (7): 1731–41.e3
2. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; 368 (9531): 230–9.
3. Chowdhury MZI, Anik AM, Farhana Z et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health* 2018; 18: 308.
4. Lin I-C, Yang Y-W, Wu M-F et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 138.
5. Zhu Q, Sun X, Ji X et al. The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *Sci Rep* 2016; 22 (6): 29937.
6. Shen H-C, Hu Y-C, Chen Y-F, Tung T-H. Prevalence and Associated Metabolic Factors of Gallstone Disease in the Elderly Agricultural and Fishing Population of Taiwan. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 876918.
7. Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., Миронова Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные и лабораторные данные. *Терапия*. 2019; 5 (3): 55–9. [Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Vasilyeva I.N., Mironova E.D. Effect of severity of metabolic disorders on the diameter of stones in the gallbladder: clinical, instrumental and laboratory data. *Terapiya*. 2019; 3 (29): 55–9 (in Russian).]
8. Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (31): 4215–20.
9. Shabanzadeh DM, Skaaby T, Sørensen LT et al. Metabolic biomarkers and gallstone disease – a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52 (11): 1270–7.
10. Chang Y, Sung E, Ryu S et al. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. *J Korean Med Sci* 2008; 23 (4): 644–50.

11. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7 (2): 132–40.
12. Osadchuk MA, Mironova ED, Vasileva IN et al. Oral medical dissolution of gallstones in patients with gallstone disease. *Pren Méd Argent* 2019; 105 (1): 34–40.
13. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (5): 274–6.
14. Ahmed MJ, Mahmood R, Rana RS et al. Metabolic Syndrome: An Indicator of Complicated Gall Stone Disease? *Cureus* 2018; 10 (11): e3659
15. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (5): 1313–25.
16. Schmidt M, Hausken T, Glambek I et al. A 24-year controlled follow-up of patients with silent gallstones showed no long-term risk of symptoms or adverse events leading to cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (7–8): 949–54.
17. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for symptomatic gallstone disease re-admissions – results from a cohort with screen-detected gallstone disease. *J Visc Surg* 2019; S1878–7886(19): 30025–6
18. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117 (3): 632–9.
19. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640–5.
20. Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H et al. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3 (6): 241–6.
21. Marques P, Collado A, Martínez-Hervás S et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med* 2019; 8 (5).
22. Collado A, Marques P, Escudero P et al. Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6-platelet-leucocyte axis in angiotensin II-associated metabolic disorders. *Cardiovasc Res* 2018; 114 (13): 1764–75.
23. Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults. *Angiology* 2018; 69 (5): 438–42.
24. Fairfield CJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Sci Rep* 2019; 9: 5830.
25. Liew P-L, Wang W, Lee Y-C et al. Gallbladder disease among obese patients in Taiwan. *Obes Surg* 2007; 17 (3): 383–90.
26. Fiorito G, Vlaanderen J, Polidoro S et al. Oxidative stress and inflammation mediate the effect of air pollution on cardio- and cerebrovascular disease: A prospective study in nonsmokers. *Environ Mol Mutagen* 2018; 59 (3): 234–46.
27. Greenwood B, Tremblay L, Davison JS. Sympathetic control of motility, fluid transport, and transmural potential difference in the rabbit ileum. *Am J Physiol* 1987; 253 (6 Pt 1): G726–729.
28. Karhapää P, Malkki M, Laakso M. Isolated low HDL cholesterol. An insulin-resistant state. *Diabetes* 1994; 43 (3): 411–7.
29. Smelt AHM. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2010; 411 (21–22): 1625–31.
30. Alipour A, van Oostrom AJHMM, Izraeljan A et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (4): 792–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

Миронова Екатерина Дмитриевна – клин. врач-ординатор каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-2408>

Балашов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доц., глав. врач ГБУЗ «Городская поликлиника №52». E-mail gp52@zdrav.mos.ru

Осадчук Максим Михайлович – канд. мед. наук, доц., зав. отд. организационно-методической и клинико-экспертной работы, организационно-методическим отд., ГБУЗ «Городская поликлиника №52»

Mikhail A. Osadchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

Ekaterina D. Mironova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-2408>

Dmitrii V. Balashov – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. E-mail gp52@zdrav.mos.ru

Maksim M. Osadchuk – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента

Е.Г. Коренская[✉], О.В. Парамонова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

[✉]ekaterinak-80@mail.ru

Аннотация

Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку на их долю приходится 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов. ЛПП не имеет каких-либо специфических проявлений и охватывает симптомы, встречающиеся при самых разных поражениях печени, от бессимптомного повышения трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. Необходимость ранней диагностики, трудный дифференциально-диагностический поиск, отсутствие специфических лабораторных тестов делают данную патологию достаточно сложной для практикующего врача. Широкое распространение и доступность биологически активных добавок вносят ощутимый вклад в развитие ЛПП. Лечение ЛПП базируется на отмене лекарственного препарата, вызвавшего поражение органа, и назначении специфической и симптоматической терапии. Профилактические мероприятия сводятся к соблюдению дозы, кратности, путей введения препарата, отсутствию полипрагмазии, тщательному сбору лекарственного анамнеза, анализу факторов риска перед назначением лекарственных препаратов и наблюдению за пациентом в динамике.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, фульминантная печеночная недостаточность, гепатотоксичность, лекарственный гепатит, трансаминазы, холестаза.

Для цитирования: Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355

Review

Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient

Ekaterina G. Korenskaya[✉], Olga V. Paramonova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

[✉]ekaterinak-80@mail.ru

Abstract

Drug-induced liver injury are an actual problem of modern medicine, as they account for 10% of all adverse reactions associated with the use of drugs. Drug-induced liver injury does not have any specific manifestations and covers the symptoms that occur in a variety of liver lesions, from asymptomatic increase in transaminases to the development of fulminant liver failure. The need for early diagnosis, difficult differential diagnostic search, the lack of specific laboratory tests make this pathology quite difficult for the practitioner. The wide distribution and availability of dietary supplements makes a significant contribution to the development of drug-induced liver injury. Treatment of drug-induced liver injury is based on the abolition of the drug that caused the defeat of the organ, and the appointment of specific and symptomatic therapy. Preventive measures are reduced to compliance with the dose, multiplicity, ways of drug administration, the absence of polypragmasia, careful collection of medical history, analysis of risk factors before prescribing drugs and monitoring the patient in the dynamics.

Key words: drug-induced liver injury, fulminant liver failure, hepatotoxicity, medicinal hepatitis, transaminases, cholestasis.

For citation: Korenskaya E.G., Paramonova O.V. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных лекарственными средствами (ЛС), которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями [1].

Эпидемиология

Точные сведения об эпидемиологии ЛПП, вызванных лекарственной терапией, отсутствуют. Считается, что ЛПП составляют около 10% от всех побочных эффектов, связанных с применением лекарственной терапии [2–4].

В российских журналах опубликован ряд работ, посвященных поражениям печени, ассоциированным с приемом противотуберкулезных препаратов [6–9], нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [10–13], оральных антикоагулянтов [14], антибактериальных [10, 15] и противоопухолевых средств [16], пероральных контрацептивов [17].

В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 2–5% госпитализированных больных. В этиологическом плане на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем НПВП, гормональные средства, цитостатики, гипотензивные и антиаритмические препараты [1–5]. Во фтизиатрической практике частота ЛПП составляет от 15 до 20% [15].

Заболеемость ЛПП в разных странах колеблется от 2,4 случая на 100 тыс. населения в год в Великобритании до 34,2 случая на 100 тыс. населения в год в Испании [18]. В США более 60% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) связано с приемом ЛС, из них преобладающее большинство – с приемом парацетамола [19].

В последние годы обращает на себя внимание рост случаев ЛПП в результате употребления биологически активных добавок (БАД). По данным V. Navarro и соавт., количество случаев ЛПП вследствие приема БАД возросло на 20% за последние 10 лет [20]. Среди повреждений печени, связанных с потреблением БАД, самая высокая распространенность наблюдается в азиатских странах, где широко распространено их использование (73% в Корее, 71% в Сингапуре и 40% в Китае) [21–23]. Чаще всего повреждения печени связаны с приемом следующих БАД: экстракт зеленого чая, витамин А, продукты Гербалайф, анаболические андрогенные стероиды, линолевая кислота, эфедра и гарциния камбоджа, используемые для снижения массы тела [24].

Факторы риска

С возрастом частота ЛПП увеличивается, что обычно связывают с несколькими факторами [1–5, 25, 26]. Во-первых, по разным причинам пожилые пациенты обычно вынуждены принимать большое количество ЛС одновременно

но [27]. Во-вторых, с возрастом снижается количество функционирующих гепатоцитов и уменьшается способность метаболизирующих ферментов активироваться под действием лекарств. У детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением случаев передозировки. По некоторым данным, частота развития ЛПП зависит и от пола, с более высоким риском у женщин [1, 25, 26]. *Доза и длительность приема препарата* также имеют значение, особенно при использовании облигатных гепатотоксических препаратов. Риск развития ЛПП еще более возрастает при взаимодействиях определенных лекарств, что может быть обусловлено суммированием токсических эффектов, конкурентным ингибированием цитохрома P450 или увеличением продолжительности действия одного из ЛС [27].

Постоянное употребление алкоголя также является фактором риска ЛПП, что обычно связывают с *индукцией ферментов*, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Причинами такой индукции может быть как собственно алкоголь, так и наличие в большинстве случаев фонового заболевания – гепатита или цирроза. В связи с этим при злоупотреблении алкоголем ЛПП возникают при более низких дозах ЛС. Не следует упускать из виду и *генетические факторы*, определяющие индивидуальную реакцию пациента на ЛС. Еще одним значимым для врача фактором служит наличие *фонового поражения печени* любой этиологии, что искажает фармакодинамику лекарств и может приводить к их накоплению. Поэтому у таких больных требуется коррекция дозы лекарств, подвергающихся печеночному метаболизму.

Одной из самых частых соматических патологий, в терапии которых развивается поражение печени, являются ревматические заболевания. Это может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, прием препаратов для лечения ревматических заболеваний всегда длительный, а иногда и пожизненный, и часто используются большие дозы, во-вторых, пациенты ревматоидических стационаров – в 80% случаев женщины, а именно женщины более подвержены гепатотоксическому эффекту [12].

Хотелось бы остановиться на основных группах ЛС, используемых при лечении ревматических заболеваний:

- **НПВП.** Бессимптомное повышение уровней трансаминаз отмечается у 5–15% больных, регулярно принимающих НПВП. ЛПП вследствие приема НПВП может возникать в различный временной промежуток: непосредственно после начала лечения, спустя недели или даже месяцы после его завершения, чаще в интервале 6–12 нед с момента начала терапии. Чаще всего ЛПП развиваются при использовании нимесулида, диклофенака, реже напроксена, индометацина, кеторолака, мелоксикама [10, 12, 13, 25, 27].
- **Метотрексат.** Самым частым побочным эффектом использования метотрексата является транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. Также известно о развитии фиброза печени при длительной терапии данным препаратом. К факторам риска ЛПП при приеме метотрексата относят возраст, большую дозу, отсутствие приема фолиевой кислоты, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, сопутствующие заболевания печени, псориаз. В качестве надежного маркера поражения печени считается достаточным использование контроля уровня трансаминаз [12, 25, 27].
- **Лефлуномид.** Существуют исследования, подтверждающие меньшую гепатотоксичность лефлуномида по сравнению с метотрексатом. Наиболее часто отмечается дозозависимое повышение трансаминаз. В настоящее время производители рекомендуют исследовать уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала лечения, затем 1–2 раза в месяц полгода терапии, далее каждые 6–8 нед [12, 25, 27].
- **Азатиоприн.** Осложнения при его приеме развиваются редко, но часто имеют тяжелое течение. К ним относятся

холестатические гепатиты, поражение сосудов печени (пелиоз, портальная гипертензия) [12, 25, 27].

- **Циклоспорин.** Описаны случаи развития умеренного холестаза, который, как правило, обратим [12, 25, 27].
- **Циклофосфамид.** С его приемом связывают отдельные случаи паренхиматозного поражения печени, развитие стеатоза [12, 25, 27].
- **Ингибиторы фактора некроза опухоли α .** По данным ряда авторов, риск гепатотоксических реакций на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α минимальный, причем большинство случаев описано на фоне применения инфликсимаба. Со стороны печени описаны случаи повышения уровня трансаминаз, однако встречаются и более тяжелые проявления, в том числе аутоиммунный гепатит, холестаза, печеночная недостаточность [12, 25, 27, 28].
- **Глюкокортикостероиды.** Широко известно ulcerогенное действие глюкокортикостероидов. Однако после лечения глюкокортикостероидами возможно повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови. Но обычно эти изменения незначительны и не связаны с какими-либо клиническими синдромами. После прекращения лечения наблюдается нормализация показателей [12, 25, 27].

Метаболизм ЛС

При пероральном приеме препараты всасываются в кровь и по системе воротной вены попадают в печень, где преимущественно и осуществляется их биотрансформация.

Метаболизм лекарственных веществ обычно проходит в три этапа:

- I фаза – несинтетические реакции (метаболическая трансформация);
- II фаза – синтетические реакции (конъюгация);
- III фаза – активный транспорт и экскреция метаболитов с желчью и мочой.

Первая фаза обеспечивает метаболизм большинства ЛС. Липофильные соединения подвергаются окислению под влиянием микросомальной системы ферментов, называемых оксидазами смешанных функций, или монооксигеназами. Основными компонентами этой системы являются цитохром P450-редуктаза и цитохром P450-гемопротейн. В настоящее время идентифицировано более 50 изоферментов или изоформ системы P450. Каждый цитохром может катализировать метаболизм нескольких лекарственных соединений, что создает основу для взаимодействия лекарств. В процессе первой фазы биотрансформации образуются метаболиты, которые могут обладать даже большей гепатотоксичностью, чем само ЛС [28].

Во II фазе биотрансформации происходит связывание образовавшихся в результате реакций I фазы метаболитов с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные и ацетильные группы и др.). В результате образуются нетоксичные соединения, которые выводятся с желчью или мочой. Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ.

Система цитохрома P450 играет главную роль в обезвреживании многих ЛС и, соответственно, в развитии медикаментозной гепатотоксичности. Можно выделить несколько основных факторов возникновения индивидуальной непереносимости ЛС, связанной с особенностями функционирования цитохромов P450 [5, 29]. Каждый изофермент системы P450 кодируется отдельным геном, полиморфизм которых может оказывать влияние на активность этих ферментов и, как следствие, изменять индивидуальную реакцию на ЛС. При одновременном приеме нескольких препаратов, конкурирующих за один участок связывания на ферменте, происходит изменение метаболизма ЛС с меньшей активностью. Биотрансформация

Основные типы острых ЛПП Main types of acute drug-induced liver injury			
Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2	Норма	Высокое (>5)
Холестатический	Норма	>2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2–5

препарата замедляется, и время его действия увеличивается. В целом ингибирование изоформ Р450 является наиболее распространенной причиной снижения метаболизма лекарственных средств [2]. С другой стороны, индукция цитохромов Р450 приводит к усилению метаболизирования ЛС, что может способствовать активизации синтеза токсичных метаболитов ЛС [1, 28]. Помимо собственно токсического эффекта, значительный вклад в ЛПП вносят иммунные механизмы: аутоантитела к неоантигенам, цитотоксические Т-лимфоциты, синтез провоспалительных цитокинов и активация системы комплемента.

Морфологические изменения

Морфологические изменения при ЛПП могут быть весьма многообразны. Наиболее типичными его проявлениями могут быть изолированный ступенчатый или мостовидный некроз, гепатит, холестаз, стеатоз, фиброз, опухолевый рост. Некоторые медикаменты вызывают и сосудистые изменения: пролиферацию интимы, окклюзию и тромбоз печеночных вен [4].

Клиническая картина и диагностика

ЛПП не имеет четко очерченных, специфических для этого заболевания клинических проявлений, при этом их спектр охватывает симптомы, встречающиеся при самых разных поражениях печени, от бессимптомного повышения трансаминаз до развития ФПН. Более того, один и тот же препарат может вызывать различные клинико-морфологические варианты ЛПП, однако преобладают острые поражения по типу гепатита. Хроническое ЛПП может возникать не только первично, но и как исход острого процесса. Нередко встречается ЛПП по типу острого холестаза, в особенности при использовании эстрогенов, анаболических стероидов, антибиотиков разных групп и некоторых других препаратов [1, 5, 29, 30].

Острый лекарственный гепатит является, пожалуй, самым часто встречающимся ЛПП. Острый лекарственный гепатит описан при назначении противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), антигипертензивных препаратов (метилдопа, атенолол, метопролол, эналаприл, верапамил), противогрибковых средств (кетоназол, флуконазол, антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина, пемолина, клоназепама [1, 2, 5, 31–33]. Вероятность развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном приеме препарата.

В начале заболевания отмечаются диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. Больные предъявляют жалобы на слабость, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье, ухудшение аппетита, тошноту, редко – рвоту. Вместе с развитием желтухи отмечаются потемнение мочи и осветление кала. При холестатическом варианте может присоединяться упорный кожный зуд. Появляются боли в правом подреберье, выявляются увеличение и болезненность печени.

При лабораторном обследовании выявляют повышение уровня как непрямого, так и прямого билирубина, при этом последний обычно преобладает, в особенности при холестазе. Повышение активности аминотрансфераз отражает тяжесть цитолитического синдрома, а также уровня ЩФ и γ -глутамилтранспептидазы, что свидетельствует о развитии внутрипеченочного холестаза. Возможно уве-

личение уровня γ -глобулинов в сыворотке. При благоприятном течении и отмене ЛС обратное развитие клинической симптоматики наступает достаточно быстро [33].

Основными биомаркерами, используемыми для типирования ЛПП, являются уровни АЛТ и ЩФ, которые отражают соотношение цитолитического и холестатического процессов. С их помощью можно выделить три типа острого ЛПП (см. таблицу), при этом чаще встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения. Выраженность цитолитического процесса также обычно характеризуется активностью АЛТ: повышение в 1,5–5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как незначительная гиперферментемия, в 6–10 раз – как гиперферментемия средней степени и более чем в 10 раз – как высокая [1, 34, 35].

ФПН – это клинический симптомокомплекс, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функций печени, проявляющегося энцефалопатией, выраженной гипокоагуляцией и другими метаболическими расстройствами. Причиной ФПН может быть прием анестетиков, НПВП, антидепрессантов и изониазида в комбинации с рифампицином.

Возникновение этого состояния возможно при острой передозировке парацетамола. Гепатотоксичность этого препарата напрямую связана с особенностями его фармакокинетики. В диапазоне средних терапевтических доз биотрансформация парацетамола осуществляется большей частью путем образования конъюгатов с сульфатом и глюкуронидом. Около 5–10% парацетамола метаболизируется в системе цитохрома Р450 с образованием токсичного метаболита N-ацетил-парабензохинонимина, токсичность которого устраняется глутатионом, с последующим выведением с мочой или желчью. Часть метаболита, не подвергшаяся конъюгации, может связываться с различными структурами гепатоцита и вызывать повреждение клеток. При использовании препарата в рекомендованных терапевтических дозах парацетамол имеет хороший профиль переносимости и не вызывает побочных эффектов. Однако употребление больших доз препарата – взрослыми в разовой дозе 7,5–10 г или в суточной дозе 4–8 г в течение нескольких дней – вызывает истощение запасов глутатиона и, как следствие, накопление токсичного метаболита. Гепатотоксичность парацетамола увеличивается также на фоне злоупотребления алкоголем, что вызвано, с одной стороны, усилением активности цитохрома Р450 и увеличением образования токсичного метаболита, с другой – снижением запасов глутатиона. Гепатотоксичность парацетамола может дополнительно усиливаться при белково-энергетической недостаточности, ожирении, сахарном диабете [28, 31].

Возможно генетически детерминированное изменение активности изофермента цитохрома Р450, поэтому необходимо с осторожностью назначать парацетамол лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций. Клинически поражение печени, вызванное препаратом, обычно проявляется при развитии острого гепатоцеллюлярного некроза, т.е. через 2–5 дней после приема парацетамола.

Хронический лекарственный гепатит. По клиническим проявлениям хронический лекарственный гепатит часто напоминает аутоиммунный гепатит. У части больных начало заболевания напоминает острый гепатит. Вначале появляются слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в правом подреберье, затем появляется желтуха. Воз-

можно появление на коже телеангиэктазий, на ладонях – пальмарной эритемы. В биохимических анализах отмечаются повышение концентрации билирубина, активности трансаминаз, ЩФ, снижение протромбинового индекса, альбумина и др. Сохранение этих симптомов на протяжении 3 мес убедительно свидетельствует о формировании хронического лекарственного гепатита.

В других случаях возможны постепенное развитие заболевания, сохранение в течение длительного времени диспепсического и астенического синдромов. Возможны появление субиктеричности склер, тяжести в правом подреберье, повышение активности трансаминаз, ЩФ. При продолжении приема ЛС, вызвавшего гепатит, симптоматика, как правило, прогрессирует, а при отмене лекарства состояние больных улучшается. Хронический лекарственный гепатит может развиваться на фоне приема многих ЛС, например парацетамола, изониазида, диклофенака, метотрексата, азатиоприна и др.

Стеатогепатит. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит обычно развивается на фоне длительного приема ЛС, особенно кортикостероидов, синтетических эстрогенов, амиодарона, антагонистов кальция, противомаларийных препаратов, тамоксифена. Следует учитывать, что для развития лекарственно-индуцированного стеатогепатита необязательно наличие неалкогольной жировой болезни печени и ее предрасполагающих факторов – сахарного диабета, ожирения центрального генеза и дислипидемии, – в качестве фонового процесса. Гистологическая картина при этой разновидности ЛППП напоминает алкогольную болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит.

Для диагностики возможного ЛППП необходимо прежде всего тщательно собрать лекарственный анамнез, в том числе о препаратах, используемых для самолечения (слабительные, противозачаточные, обезболивающие, БАД и др.). Следует обратить внимание на наличие временной связи между приемом препарата и появлением признаков заболевания, а также динамику состояния после отмены препарата [29].

Опасность повреждения печени БАД обусловлена несколькими факторами [1]:

1. БАД обычно состоят из множества компонентов, что делает практически невозможным определить конкретное вещество, ответственное за развитие патологической реакции.
2. Отсутствие какого-либо официального мониторинга нежелательных эффектов БАД.
3. Агрессивная маркетинговая политика производителей БАД.

Специфические диагностические тесты ЛППП в настоящее время отсутствуют, что делает необходимым тщательное клинико-лабораторное, инструментальное, а при возможности и морфологическое исследование с целью исключения других заболеваний печени. Ятрогенное происхождение поражения печени должно приниматься в расчет при возникновении любого гепатитоподобного состояния у больных среднего и пожилого возраста, в особенности у женщин. Более точно оценить вероятность лекарственного генеза данного процесса можно с помощью специальных систем диагностических критериев. В частности, международные критерии оценки ЛППП, выработанные на консенсусной конференции [33], предлагают оценивать следующие параметры:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции:
 - «предположительный» – от 5 до 90 дней;
 - «совместимый» – 90 дней.
2. Течение реакции после отмены препарата:
 - «очень предположительное» – снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней;

- «предположительное» – снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения.

3. Исключение альтернативной причины реакции путем тщательного обследования, включая биопсию печени.

4. Положительный ответ на повторное введение препарата (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза), когда оно допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она соответствует трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

Кроме того, для установления связи между приемом препарата и возникновением поражения печени возможно использовать шкалу CIOMS/RUCAM [36]. Данная шкала учитывает следующее: временной интервал от начала приема препарата до начала реакции, факторы риска, динамику состояния пациента после отмены препарата, сопутствующую медикаментозную терапию, исключение причин, не связанных с приемом ЛС, информацию о гепатотоксичности препарата, как в инструкции к ЛС, так и в различных публикациях, и ответ на повторное назначение препарата. Принцип применения шкалы заключается в суммировании баллов по указанным выше критериям. Данный алгоритм является стандартным инструментом для определения возможной гепатотоксичности препарата и в настоящее время признан наиболее надежным по сравнению с другими шкалами при диагностике ЛППП.

Лечение и профилактика

Начинать лечение ЛППП необходимо с отмены «препарата-виновника». Как правило, это не только способствует быстрому улучшению клинико-лабораторных данных, но и подтверждает лекарственный генез процесса. Однако на практике отменить препарат, вызвавший ЛППП, не всегда возможно в связи с невозможностью замены при лечении основного заболевания, например, злокачественных новообразований, туберкулеза, ревматических болезней или кардиальной патологии. К тому же вычлнить «препарат-виновник» из состава комплексной терапии зачастую не представляется возможным. Необходимо также исключить употребление алкоголя и по возможности отменить прием других гепатотоксичных ЛС. Диетические рекомендации могут быть ограничены диетой №5 по Певзнеру.

Строго доказанных данных в отношении эффективности различных методов лечения ЛППП в настоящее время крайне мало. В особенности скудными видятся возможности нейтрализации токсического действия препаратов специфическими антидотами. Единственным средством с подтвержденной эффективностью является N-ацетилцистеин. При остром отравлении парацетамолом показано введение данного препарата в дозе 140 мг/кг с последующим переходом на дозу 70 мг/кг каждые 4 ч перорально [1, 30, 37, 38].

При ЛППП разного генеза патогенетически обосновано использование гепатопротекторов. При легком или среднетяжелом течении заболевания назначают эссенциальные фосфолипиды (600 мг 3 раза в день внутрь во время еды), адеметионин (400–800 мг per os 2 раза в день) или урсодезокси-хололевую кислоту (13–15 мг/кг в сутки в 1 или 2–3 приема). При более тяжелых поражениях печени лечение целесообразно начинать с парентерального введения гепатопротекторов: адеметионин следует вводить в дозе 400–800 мг/сут в течение 1–2 нед с последующим переходом на прием внутрь по 800–1600 мг/сут. Эссенциальные фосфолипиды вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 500–2000 мг/сут в течение 1–2 нед с последующим назначением внутрь в дозе 1800–2700 мг/сут в течение 3–6 мес. При холестатических формах поражения показано назначение урсодезокси-хололевой кислоты [2, 39].

Помимо этого проводится *синдромальная терапия*, направленная на дезинтоксикацию, коррекцию водно-элек-

тролитных нарушений, стабилизацию гемодинамики, лечение острой почечной недостаточности и т.д. В частности, при выраженной желтухе и интоксикации показана инфузионная терапия 5–10% раствором глюкозы и кристаллоидами наряду с применением энтеросорбентов. Возможно внутривенное введение раствора альбумина, который в данном случае используется как дезинтоксикант [39].

В ряде случаев, особенно при наличии признаков активного воспаления в печени и при возникновении тяжелых аллергических реакций, необходимо назначение *глюкокортикоидов* в дозе 30–35 мг/сут с постепенным снижением дозы до нормализации биохимических показателей и регресса клинической симптоматики.

Для профилактики ЛПП можно руководствоваться следующими рекомендациями [35, 38]:

1. Строго соблюдать инструкции по применению препаратов.
2. Назначать ЛС с учетом показаний, лекарственных взаимодействий и в соответствии с принципом разумной достаточности.
3. Не назначать ЛС, на которые в анамнезе отмечалась неблагоприятная реакция.
4. Отдавать предпочтение препаратам без выраженной гепатотоксичности у пациентов с факторами риска медикаментозного поражения печени.
5. Мониторировать побочные эффекты препаратов с установленной гепатотоксичностью (исследование активности АЛТ, АСТ, ЩФ ежемесячно в первые полгода лечения).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. [Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow: Institut usovershenstvovaniia vrachei FGU "NMKhTs im. N.I.Pirogova", 2010 (in Russian).]
2. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (7): 876–87.
3. Chen M, Suzuki A, Borlak J et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015; 63 (2): 503–14.
4. Larson AM. Drug-induced liver injury. 2015. <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>
5. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 3: 38–48. [Galimova S.F. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni (Chast' 1-ia)*. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012; 3: 38–48 (in Russian).]
6. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких. 2015; 8: 48–52. [Balasaniants G.S. *Gepatotoksicheskie reaktsii i hepatoprotektivnaia terapiia vo ftiziatrii. Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 8: 48–52 (in Russian).]
7. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015; 9: 47–53. [Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni i ikh lechenie v klinike tuberkuleza. Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 9: 47–53 (in Russian).]
8. Иванова Д. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпидемиологии, диагностический подход. Медицинский альянс. 2015; 1: 98–99. [Ivanova D. *Lekarstvennoe porazhenie pecheni na fone protivotuberkuleznoi khimioterapii: voprosy epidemiologii, diagnosticheskii podkhod. Meditsinskii al'ians*. 2015; 1: 98–99 (in Russian).]
9. Королева М.В. Новые возможности профилактики и лечения лекарственного поражения печени у больных туберкулезом. В кн.: Боткинские чтения. Всероссийская научно-практическая конференция: сборник тезисов. 2017; с. 139–41. [Koroleva M.V. *Novye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniia lekarstvennogo porazheniia pecheni u bol'nykh tuberkulezom*. V kn.: Botkinskie chteniia. Vserossiiskaia nauchno-prakticheskaiia konferentsiia: sbornik tezisov. 2017; s. 139–41 (in Russian).]
10. Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н. и др. Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксицилина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; 1: 43–7. [Borovneva E.A., Stoliarova T.A., Brashko O.N. et al. *Khronicheskoe lekarstvennoe porazhenie pecheni, induitsirovannoe priemom amoksisitsilina klavulanata i ibuprofena (sluchai iz klinicheskoi praktiki)*. Gastroenterologia Sankt-Peterburga. 2018; 1: 43–7 (in Russian).]
11. Дворецкий Л.И., Ковалевская А.Н., Колендо С.Е., Сергеева Е.В. Поражение легких и печени при лечении парацетамолом. Архив внутренней медицины. 2016; 6 (4): 58–64. [Dvoretskii L.I., Kovalevskaia A.N., Kolendo S.E., Sergeeva E.V. *Porazhenie legkikh i pecheni pri lechenii parasetamolom. Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016; 6 (4): 58–64 (in Russian).]
12. Новиков П.И., Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Моисеев С.В. Гепатотоксичность противоревматических лекарственных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 5: 56–60. [Novikov P.I., Burnevich E.Z., Tikhonova N.Yu., Moiseev S.V. *Gepatotoksichnost' protivorevmaticheskikh lekarstvennykh preparatov. Klin. farmakologiya i terapiia*. 2013; 5: 56–60 (in Russian).]
13. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 8: 14–9. [Trukhan D.I. *Vybor nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoi bezopasnosti. Consilium Medicum*. 2014; 8: 14–9 (in Russian).]
14. Касимова А.Р., Филиппова А.Ф., Колбин А.С. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (4): 621–8. [Kasimova A.R., Filippova A.F., Kolbin A.S. *Gepatotoksichnost' novykh oral'nykh antikoagulyantov. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2018; 14 (4): 621–8 (in Russian).]
15. Буевверов А.О., Богомолов П.О., Буевверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; 3: 207–16. [Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. *Gepatotoksichnost' antibakterial'nykh preparatov v terapevicheskoi praktike. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2015; 3: 207–16 (in Russian).]
16. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Дятчина Л.И. и др. Лекарственные поражения печени при назначении современных схем полихимиотерапии и пути их преодоления. В кн.: Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию. Сборник статей V конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. 2016; с. 332–5. [Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Dyatchina L.I. et al. *Lekarstvennyye porazheniia pecheni pri naznachenii sovremennykh skhem polikhimioterapii i puti ikh preodoleniia*. V kn.: Uluchshenie kachestva pervichnoi meditsinskoi pomoshchi cherez prizmu podgotovki vysokoprofessional'nykh vrachebnykh kadrov: aktsenty na profilaktiku, ranniuiu diagnostiku i ratsional'nuiu lekarstvennuiu terapiiu. Sbornik statei V kongressa vrachei pervichnogo zvena zdravookhraneniia Iuga Rossii, XI konferentsii vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei) Iuga Rossii. 2016; s. 332–5 (in Russian).]
17. Калачнюк Т.Н. Проблема лекарственного гепатита на фоне приема пероральных контрацептивов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; 1–2: M13–M13c. [Kalachniuk T.N. *Problema lekarstvennogo hepatita na fone priema peroral'nykh kontratseptivov*. Gastroenterologia Sankt-Peterburga. 2016; 1–2: M13–M13c (in Russian).]
18. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017; 9 (10): 491–502.
19. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52 (6): 2065–76.
20. Navarro VJ, Barnhart HX, Bonkovsky HL et al. The rising burden of herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the USA. *Hepatology* 2013; 58 (Suppl. 1): S264A.
21. Suk KT, Kim DJ, Kim CH et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1380–7.
22. Wai CT, Tan BH, Chan CL et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int* 2007; 27: 465–74.
23. Zhou Y, Yang L, Liao Z et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: A systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 825–9.
24. Максимов М.Л., Симакова С.А. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6 (2): 68–77. [Maksimov M.L., Simakova S.A. *Obzor sluchaev razvitiia ostroi pechenochnoi nedostatochnosti vsledstvie priema biologicheskii aktivnykh dobavok. Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2018; 6 (2): 68–77 (in Russian).]
25. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (2): 224.
26. Dara L, Liu Z, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int* 2016; 36 (2): 158–65.
27. Weng Z, Wang K, Li H, Shi Q. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget* 2015; 6 (19): 17031–8.

28. Björnsson ES. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (3): 602–8.
29. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
[Roitberg G.E., Strutyanski A.V. Vnutrennie bolezni. Pechen', zhelcheyvodiashchie puti, podzheledochnaia zheleza: uchebnoe posobie. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian).]
30. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. СПб.: Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов, 2017.
[Raikhel'son K.L., Pal'gova L.K., Kondrashina E.A. et al. Lekarstvennye porazheniia pecheni. Klinicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskoe obshchestvo gastroenterologov, gepatologov i dietologov, 2017 (in Russian).]
31. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *Рос. мед. журн.* 2016; 11: 721–7.
[Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Lekarstvennye porazheniia pecheni: diagnostika, lechenie. Ros. med. zhurn. 2016; 11: 721–7 (in Russian).]
32. Björnsson ES. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. *Hepatol* 2016; 63 (2): 590–603.
33. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7 (2): 401–13.
34. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10 (4): 517–36.
35. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Мед. совет.* 2017; 5: 100–7.
[Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosinkrazicheskie lekarstvennye porazheniia pecheni: diagnostika i lechenie. Med. sovet. 2017; 5: 100–7 (in Russian).]
36. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323–30.
37. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 1: 21–8.
[Galimova S.F. Lekarstvennye porazheniia pecheni (Chast' 2-ia). Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 1: 21–8 (in Russian).]
38. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015; 35 (7): 1801–8.
39. Mohankumar N, Ranjan P, Kumari A. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. *J Fam Pract* 2015; 64 (10): 634–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коренская Екатерина Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: ekaterinak-80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Парамонова Ольга Владиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: Stella243@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Ekaterina G. Korenskaya – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: ekaterinak-80@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Olga V. Paramonova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: Stella243@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1539-4984>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Раннее выявление, дифференциальная диагностика и возможности предупреждения развития осложнений хронических воспалительных заболеваний кишечника

С.Э. Дуброва✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉dubrova.sofya@gmail.com

Аннотация

В статье рассматриваются возможности раннего выявления и предупреждения развития осложнений хронических воспалительных и опухолевых заболеваний кишечника. На данный момент отмечается тенденция к активизации научных исследований и практического использования комплексной диагностики и терапии больных воспалительными заболеваниями кишечника как в нашей стране, так и за рубежом. Улучшение показателей локального контроля и предупреждение опухолевых процессов при воспалительных заболеваниях кишечника возможны только при условии соблюдения критериев преемственности всех звеньев медицины и включения в протоколы эффективных методов ранней диагностики, в том числе компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, позволяющих проводить дифференциальный диагноз и прогнозировать развитие осложнений.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, осложнения, методы диагностики, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Дуброва С.Э. Раннее выявление, дифференциальная диагностика и возможности предупреждения развития осложнений хронических воспалительных заболеваний кишечника. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 84–87. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190592

Lecture

Early detection, differential diagnosis and prevention of complications of chronic inflammatory bowel disease

Sofya E. Dubrova✉

Moscow Regional Research Clinical Institute Vladimirsky, Moscow, Russia

✉dubrova.sofya@gmail.com

Abstract

The article discusses the possibility of early detection of prevention of the development of complications of chronic inflammatory diseases and tumor processes of the intestine. At the moment, there is a tendency to intensify scientific research and practical use of complex diagnostics and therapy of patients with inflammatory bowel diseases both in our country and abroad. Improvement of local control indicators and prevention of tumor processes in inflammatory bowel diseases is possible only if the criteria of succession of all parts of medicine are met and effective protocols of early diagnostics are included in the protocols, such as computer tomography and magnetic resonance imaging, which allow differential diagnosis and predict the development of complications.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, complications, differential diagnosis, computer tomography, magnetic resonance imaging.

For citation: Dubrova S.E. Early detection, differential diagnosis and prevention of complications of chronic inflammatory bowel disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 84–87. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190592

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одно из ведущих мест в структуре желудочно-кишечного тракта, представляя собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии [1]. В понятие ВЗК обычно включаются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ЯК и БК – это болезни северных стран, и они более распространены среди городского населения [2]. К сожалению, поздняя диагностика, зачастую трудная дифференциальная диагностика и неадекватное лечение ВЗК приводят к высокой частоте осложнений, летальности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста.

По сравнению с ЯК БК трудно поддается лечению. Дифференциальная диагностика этих заболеваний весьма сложна. В отличие от ЯК, при БК поражение прямой кишки встречается в два раза реже, но сопровождается формированием глубоких язв и прерывистостью процесса, развитием осложнений в виде стриктур и свищей. Нередко даже применение всего спектра диагностических возможностей не позволяет однозначно высказаться в пользу одного из ВЗК [3].

Интенсивные исследования ЯК и БК ведутся с 1960-х годов, и уже тогда авторы подчеркивали сложности клинической и морфологической дифференциальной диагностики данных заболеваний. Авторы, серьезно занимающиеся проблемой ЯК и БК, отмечают, что клиника обоих заболеваний часто очень схожа. Указывается, что нередко поставить точный диагноз удастся лишь при динамическом наблюдении [4].

К осложнениям БК относятся тонкокишечная обструкция, токсическая дилатация толстой кишки, внутрикишечные и тазовые абсцессы, свищи (периаанальные, между терминальным отделом тонкой кишки и мочевым пузырем или влагалищем, внешние тонкокишечные, между петлями тонкой кишки, тонкой и толстой кишки и т.п.), перфорация стенки кишки, массивное ректальное кровотечение, карцинома тонкой или толстой кишки.

Сформированная илеостома может вызвать осложнения, связанные с обезвоживанием, в связи с чем появляется необходимость повторной операции для закрытия илеостомы [5]. Предполагаемая операция может проявить себя в последующем несостоятельностью анастомоза и развитием окклюзии тонкой кишки, которую некоторые авторы связывают либо с внутренними грыжами вокруг стомы, либо с появлением спаек в непосредственной близости от стомы [6]. Осложнения, такие как раздражение, перистомальное поражение кожи или выпадение стомы, хорошо описаны в литературе [7]. Закрытие илеостомы связано с более длительной госпитализацией, а некоторые авторы сообщают, что это может увеличить стоимость лечения [8]. Кроме того, сформированный противоестественный анус, даже временный, может влиять на восприятие пациентом своего тела, что может иметь психологические последствия [9]. Возможные осложнения, вызванные постоянной стомой, и связанные с этим изменения в организме, могут негативно сказаться на качестве жизни пациентов. Анкетирование показало, что, несмотря на наличие постоянной стомы, качество жизни было восстановлено у основной массы пациентов после тоталь-

ной проктоколэктомии (total proctocolectomy) [10]. Наконец, при сравнении подвздошно-резервуарно-анального анастомоза (ileal pouch-anal anastomosis – IPAA) и тотальной проктоколэктомии относительно функционального статуса после операции обнаружили значительные дополнительные преимущества первой в выполнении повседневной деятельности (занятия спортом, сексуальная и социальная деятельность) [11].

IPAA является процедурой выбора для пациентов с ЯК. Создание J-анастомоза легче и обычно имеет аналогичный уровень осложнений и функциональные результаты, как и при других типах анастомозов. Сформированный анастомоз с помощью сшивающего аппарата IPAA имеет лучшие результаты по сравнению со шитыми вручную IPAA, а также более низкий риск развития дисплазии или рака. Таким образом, J-анастомоз – наиболее предпочтительная методика для большинства хирургов. У пациентов, которые отказались от повторной операции из-за осложнений после первой, повторная операция с формированием J-анастомоза может быть выполнена с хорошими результатами [12].

На данный момент отмечается тенденция к активизации научных исследований и практического использования комплексной терапии больных ВЗК как в нашей стране, так и за рубежом. Это связано, прежде всего, с тем, что только хирургическое вмешательство не позволяет добиться приемлемых результатов с учетом большого количества таких больных на поздних стадиях заболеваний [13].

Применение хирургического лечения в качестве основной тактики не позволяет достичь удовлетворительных результатов в лечении поздних стадий ВЗК, которые могут иметь признаки малигнизации, так как локальное иссечение пораженного участка может завуалировать клиническую картину и дать временное улучшение, наряду с параллельным распространением метастазов и повышением шансов появления рецидива.

Отдавая должное хирургическому методу лечения как основному, все же нет оснований надеяться, что благодаря только его усовершенствованию удастся достичь существенных успехов в плане улучшения отдаленных результатов в лечении поздних стадий ВЗК, при которых проявляются опухолевые процессы.

Местное удаление опухоли не исключает развитие рецидивов и метастазов в различные сроки после операции. Так, через 6–18 мес после хирургического вмешательства возникают локальные рецидивы у 24–40% и отдаленные метастазы – в 68–75% случаев, в первую очередь в печень [14].

В настоящее время в большинстве развитых странах мира традиционные рентгенологические методики исследования, ранее считавшиеся «золотым стандартом», такие как исследование тонкой кишки с помощью естественного пассажа бариевой взвеси, контрастная бариевая клизма, одномоментное двойное контрастирование толстой кишки – имеют ограниченное применение в силу скудной и малоспецифичной картины на ранних стадиях заболевания, лучевой нагрузки. Методики достоверны лишь в выявлении очевидных изменений на поздних стадиях заболевания, таких как: сужений просвета кишки, снижения эластичности стенки, грубой деформации рельефа слизистой, изменения анатомического положения, формы и контуров кишки [15]. Применяются также методики энтероклизмы.

Энтероклизма является довольно инвазивной и обременительной методикой, которая требует тщательной подготовки кишечника (диетические ограничения, использование слабительных средств). Из-за высокой дозы ионизирующего излучения частое применение рентгенологических методов не подходит для наблюдения в динамике за молодыми пациентами, которые в основном и страдают ВЗК.

Качество диагностики ВЗК увеличилось благодаря внедрению видеокапсульной эндоскопии и двойной баллонной

эндоскопии. Обе методики позволяют подробно визуализировать слизистую оболочку тонкой кишки. Дополнительным преимуществом эндоскопии является возможность взятия биопсии и проведения терапевтических лечебных мероприятий (например, дилатации стриктуры, прижигания кровоточащих язв).

Традиционная илеоколоноскопия с биопсией считается наиболее доступным и ценным инструментом в диагностике и последующем наблюдении пациентов с поражением толстой и подвздошной кишки [15, 16]. Поскольку при ЯК в основном поражается слизистая оболочка толстой кишки, колоноскопии вполне достаточно для диагностики болезни и оценки активности воспалительного процесса. Ограничением выполнения полного обследования является наличие стриктур, осложняющих течение заболевания, и тяжелое течение ЯК, при котором повышается риск развития кровотечений или перфораций. Колоноскопия информативна и при БК с поражением толстой кишки, но в 27,8% случаев не эффективна в диагностике поражения подвздошной кишки [17].

Одним из последних новшеств в визуализации слизистой оболочки толстой кишки стала хромоэндоскопия, позволяющая более детально рассмотреть изменения, благодаря распылению на поверхности слизистой красителей (метиленовой синьки, индигокармина, фиолетового кристаллического). Комбинацию флюоресценции и эндоскопии используют для выявления ранних изменений при БК и ЯК [18, 19].

Ни одна из перечисленных методик не позволяет определить состояние всех слоев стенки кишки и изменений за ее пределами при ВЗК.

Наиболее точными в оценке ВЗК (как у пациентов с уже установленным диагнозом, так и при подозрении на БК и ЯК) являются современные неинвазивные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и ограниченно инвазивные, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Они дают возможность получить изображение стенки кишки в продольном и поперечном сечении, оценить просвет и состояние стенки кишки, висцеральной жировой клетчатки, артериальных и венозных сосудов, лимфоузлов. Исходя из материалов последних публикаций, в США отдается предпочтение методу КТ, в Европе более широко используют УЗИ и МРТ. УЗИ является рекомендуемым наиболее доступным, распространенным и недорогим методом первичной диагностики ВЗК тонкой кишки, особенно у детей. К недостаткам метода следует отнести определенную зависимость полученных результатов от опыта и навыков оператора, а также технические сложности выполнения УЗИ у пациентов с метеоризмом, тучных и неподвижных больных. Альтернативный, но более дорогостоящий метод – МР-энтерография, наиболее информативен в определении степени активности воспалительного процесса. КТ-энтерография – точный, повсеместно используемый метод, позволяющий получить отображение стенки кишки и внекишечного распространения заболевания, является наиболее эффективным, быстрым и приоритетным диагностическим тестом в группе соматически тяжелых пациентов. Ограничением в применении КТ-энтерографии является ионизирующее излучение, особенно при многократном использовании методики в динамике ВЗК у молодых пациентов [20]. Следует, однако, заметить, что начальные проявления ВЗК могут быть едва различимы и находиться за пределами разрешающей способности любого из высокотехнологичных методов исследования.

Научный поиск в лучевой диагностике ВЗК сконцентрирован на поиске оптимальных методов. В большей степени представляет интерес вопрос последовательности применения КТ и МРТ при постановке диагноза, дифференциальной диагностики и прогнозирования состояния больного в будущем.

Прогноз при ЯК определяется тяжестью самого заболевания, наличием осложнений, требующих хирургического вмешательства, а также высоким риском развития рака толстой кишки. Риск малигнизации при ЯК определяется 4 основными факторами:

- длительностью заболевания (более 8 лет при тотальном колите, более 15 лет при левостороннем колите);
- распространенностью воспалительного процесса (тотальный колит) и тяжестью заболевания;
- возрастом первого обострения (моложе 30 лет);
- сочетанием с первичным склерозирующим холангитом [21].

Прогноз при БК определяется наличием следующих факторов риска:

- осложненная перианальная болезнь;
- резекция толстой кишки;
- не менее 2 резекций сегментов тонкой кишки;
- постоянная стома в течение 5 лет от момента уточнения диагноза;
- курение (увеличивает необходимость в стероидах, иммуносупрессантах, хирургии);
- протяженная тонкокишечная патология;
- дебют в возрасте моложе 40 лет;
- необходимость в стероидах в дебюте;
- перианальная/ректальная патология;
- стриктуры;
- потеря массы тела более 5 кг в дебюте;
- глубокие и протяженные язвы толстой кишки;
- стероидозависимость [22].

Главным признаком ВЗК на КТ является утолщение кишечной стенки. В настоящее время утолщение стенки кишки более 3 мм расценивается как патологическое. Средняя толщина стенки кишки обычно выше при БК (11–13 мм) по сравнению с ЯК (7–8 мм), что может являться диагностическим ключом в дифференциальной диагностике изолированного заболевания толстой кишки. Экцентрическое утолщение, поражение тонкой кишки и прерывистый характер изменений указывают на БК. Самые ранние проявления ВЗК носят поверхностный характер и не сопровождаются утолщением стенки кишки. Такие изменения могут находиться за пределами разрешающей способности КТ [23].

Степень накопления контрастного вещества стенкой кишки напрямую коррелирует с активностью воспалительного процесса. Признаком активного воспалительного процесса является интенсивное накопление контрастного вещества стенкой кишки после внутривенного контрастного усиления, а также повышение показателей плотности перивисцеральной жировой клетчатки. Выделяют два основных паттерна накопления контрастного вещества стенкой кишки: трансмуральный и слоистый. Трансмуральный паттерн характеризуется повышением показателей плотности всех слоев стенки кишки, слоистый – образованием двух или трех непрерывных утолщенных слоев, с формированием симптома «мишени», вследствие отека или жировой инфильтрации подслизистого слоя [24].

Чувствительность КТ в диагностике изменений тонкой кишки при БК варьирует от 80 до 88% [25]. Поверхностные повреждения (например, афтозные язвы) плохо различимы при КТ, что не позволяет ей занимать приоритетные позиции в диагностике легких форм ВЗК. В этих случаях наиболее информативным методом является колоноскопия, диагностическая точность которой соответствует 69% против 30% при КТ [26]. При этом КТ является общепризнанным «золотым стандартом» в обнаружении экстракишечных изменений, осложняющих течение ВЗК.

Диагностика с помощью МРТ также имеет ряд своих особенностей. Толщина стенки кишки свыше 3 мм указывает на наличие патологии. Помимо исходного утолщения стенки, которое является основным критерием активного

ВЗК, после внутривенного усиления отмечается патологическое накопление контрастного вещества стенкой кишки, что объясняется ее богатым кровоснабжением. В случае активного воспалительного процесса при ВЗК интенсивное накопление контраста стенкой кишки обусловлено усилением кровотока и повышением проницаемости капилляров в пораженных тканях.

Слоистость кишечной стенки хорошо визуализируется при Т2-ВИ-режиме с визуализацией доступных для оценки трех слоев стенки кишки: между двумя темными слоями, имеющими пониженный МР-сигнал, слизистой и собственно-мышечной оболочками, виден подслизистый слой в виде яркой полоски повышенного МР-сигнала, обусловленной отеком или жировой инфильтрацией. На Т2-ВИ с подавлением сигнала от жира можно определить природу высокоинтенсивного сигнала: его стойкое присутствие указывает на наличие отека в активную фазу заболевания, а полное исчезновение – на жировую инфильтрацию, являющейся маркером ремиссии. Показателями активности воспалительного процесса по данным МРТ, так же как и КТ, являются: утолщение и слоистый вид кишечной стенки, повышение МР-сигнала от кишечной стенки и окружающей жировой клетчатки после внутривенного усиления, регионарная лимфаденопатия и повышенная мезентериальная васкуляризация [27].

МРТ успешно и более эффективно, чем КТ, диагностирует такие экстрамуральные проявления заболевания, как свищи, абсцессы, пролиферацию фиброзной и жировой ткани, увеличенные лимфатические узлы. Благодаря высокому контрастному разрешению после внутривенного введения контрастного вещества абсцессы хорошо визуализируются на Т1-ВИ при подавлении сигнала от жира [28].

Кроме того, разнообразие клинической картины, преобладание на определенных этапах заболевания внекишечных проявлений, отсутствие специфических методов диагностики часто приводят к большому количеству диагностических ошибок, что в свою очередь увеличивает продолжительность периода с момента возникновения первых симптомов заболевания до постановки правильного диагноза, к увеличению времени нетрудоспособности, инвалидизации и к смерти.

Применение в дифференциальной диагностике ВЗК таких лучевых методов, как КТ и МРТ, может стать перспективным инструментом в оценке прогноза заболевания и тактики терапии [29].

Таким образом, на сегодняшний день дифференциальный диагноз при ВЗК по-прежнему основывается на междисциплинарном подходе, клинической оценке, стандартных маркерах, нижней и верхней эндоскопии, гистопатологии и рентгенологии. Точно так же, как существует постоянно растущая потребность в улучшении фармакологического лечения ВЗК, существует и потребность в разработке протоколов исследования с использованием современных методов визуализации на основе технологий КТ и МРТ с рациональной очередностью их применения, позволяющих своевременно диагностировать ВЗК и прогнозировать вероятность тяжелых осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012; 6 (10): 965–90.
2. Molodecky NA et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142 (1): 46–54. e42.
3. Panes J et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis* 2013; 7 (7): 556–85.
4. De Franco A et al. Ileal Crohn disease: mural microvasculature quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. *Radiology* 2012; 262 (2): 680–8. DOI: 10.1148/radiol.11110440

5. Swenson BR et al. Modified two-stage ileal pouch-anal anastomosis: equivalent outcomes with less resource utilization. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (2): 256–61.
6. Dibley L et al. Patient decision-making about emergency and planned stoma surgery for IBD: a qualitative exploration of patient and clinician perspectives. *Inflam Bowel Dis* 2018; 24 (2): 235–46.
7. Ashburn JH. Preoperative Evaluation and Techniques of Colectomy and Ileal Pouch Surgery. In: *Pouchitis and Ileal Pouch Disorders*. Academic Press, 2019; p. 29–40.
8. Shen B et al. In vivo colonoscopic optical coherence tomography for transmural inflammation in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (12): 1080–7.
9. Murphy PB et al. Quality of life after total proctocolectomy with ileostomy or IPAA: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2015; 58 (9): 899–908.
10. Strong SA. Expert Commentary on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Complications of the IPAA for Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61 (5): 536–7.
11. Myreliid P, Kalman D. The Ileorectal Anastomosis in Ulcerative Colitis. *Ileoanal Pouch* Springer, Cham, 2019; p. 173–85.
12. Camilleri-Brennan J, Munro A, Steele RJC. Does an ileoanal pouch offer a better quality of life than a permanent ileostomy for patients with ulcerative colitis? *J Gastrointestinal Surg* 2003; 7 (6): 814–9.
13. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Вольнская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. *Практическая медицина*. 2012; 3 (58): 17–22. [Tkachev A.V., Mkrtychian L.S., Nikitina K.E., Volynskaia E.I. Vospalitel'nye zaboлевaniia kishchnika: na perekrestke problem. *Prakticheskaiia meditsina*. 2012; 3 (58): 17–22 (in Russian).]
14. Шапошников А.В. Колоректальный рак: канцерогенез и онкопревенция. Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2015. [Shaposhnikov A.V. Kolorektal'nyi rak: kantserogenez i onkoprevensiiia. Posobie dlia vrachei. Moscow: Forte print, 2015 (in Russian).]
15. Panes J, Jairath V, Levesque BG. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152 (2): 362–73. e3.
16. Van Deen WK et al. Value-Based Health Care for Inflammatory Bowel Diseases. The Impact on Health Care Utilization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29 (3): 331–7.
17. Kundrotas LW, Clement DJ, Kubik CM et al. A prospective evaluation of successful terminal ileum intubation during routine colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40 (5): 544–6.
18. Bharadwaj S et al. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Report* 2018; 6 (2): 75–82.
19. Maunoury V, Mordon S, Klein O, Colombel JF. Fluorescence endoscopic imaging study of anastomotic recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1996; 43 (6): 603–4.
20. Haas K, Rubesova E, Bass D. Role of imaging in the evaluation of inflammatory bowel disease: How much is too much? *World J Radiol* 2016; 8 (2): 124.
21. Абдулхаков С.П., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестн. современной клин. мед.* 2009; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskii-yazvennyi-kolit-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu> [Abdulkhakov S.P., Abdulkhakov R.A. Nespetsificheskii iazvennyi kolit: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Vestn. sovremennoi klin. med.* 2009; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskii-yazvennyi-kolit-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu> (in Russian).]
22. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7 (10): 652–9.
23. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA et al. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography – correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006; 238 (2): 505–16. DOI: 10.1148/radiol.2382041159
24. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE et al. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology* 2006; 241 (3): 787–95. DOI: 10.1148/radiol.2413051444
25. Minordi LM, Vecchioli A, Guidi L et al. Multidetector CT enteroclysis versus barium enteroclysis with methylcellulose in patients with suspected small bowel disease. *Eur Radiol* 2006; 16 (7): 1527–36. DOI: 10.1007/s00330-006-0185-6
26. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (5): 954–64. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x
27. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014; 63 (1): 88–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304984
28. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging current practice and future directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (3): 917.
29. Annese V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013; 7 (12): 982–1018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дуброва Софья Эриковна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ рентгенологического отд. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: dubrova.sofya@gmail.com

Sofya E. Dubrova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute Vladimirsky. E-mail: dubrova.sofya@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Влияние предоперационной пероральной углеводной нагрузки на периоперационный период (пилотное исследование)

И.А. Смешной^{1,2}, И.Н. Пасечник^{1,2}, Д.А. Тимашков², М.А. Онегин², А.В. Чепарнов²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

✉ iva2305@yandex.ru

Аннотация

Цель. Оценка влияния предоперационной пероральной углеводной нагрузки на периоперационные результаты хирургических вмешательств.

Материалы и методы. В проспективное исследование включен 51 пациент, в плановом порядке оперированный на органах брюшной полости и забрюшинного пространства. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольную и группу исследования. В обеих группах оперативное вмешательство проводили в идентичных условиях. В предоперационном периоде в контрольной группе (n=27) соблюдали традиционный протокол предоперационного голодания: твердая пища не позднее 6 ч до операции, возможность приема чистых прозрачных жидкостей не позднее 2 ч до операции. В группе исследования (n=24) перед операцией пациенты употребляли углеводный напиток (33,5 г углеводов и 4 г гидролизованного белка в 100 мл): 400 мл вечером перед операцией и 200 мл за 2 ч до операции.

Результаты. В группе исследования в сравнении с контрольной группой не выявили отличий в уровне периоперационной гликемии, интраоперационный объем инфузии был меньше при более стабильных показателях гемодинамики, достоверно ниже было число пациентов с органной дисфункцией.

Заключение. Предоперационная углеводная нагрузка способствует снижению объема инфузии и более стабильным показателям гемодинамики в интраоперационном периоде, снижению проявлений органной дисфункции.

Ключевые слова: углеводный напиток, предоперационная углеводная нагрузка, гипергликемия, инфузионная терапия.

Для цитирования: Смешной И.А., Пасечник И.Н., Тимашков Д.А. и др. Влияние предоперационной пероральной углеводной нагрузки на периоперационный период (пилотное исследование). Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 88–92. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190466

Original Article

Influence of preoperative oral carbohydrate loading on perioperative period (a pilot study)

Ivan A. Smeshnoi^{1,2}, Igor N. Pasechnik^{1,2}, Denis A. Timashkov², Mikhail A. Onegin², Artem V. Cheparnov²

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

²Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ iva2305@yandex.ru

Abstract

Objective. To evaluate influence of preoperative oral carbohydrate loading on perioperative surgery results.

Materials and methods. The prospective study included 51 patients in whom routine abdominal and retroperitoneal surgeries were performed. The patients were divided into 2 groups: study group and control group. In both groups surgeries were performed in identical conditions. In preoperative period control group (n=27) patients kept to a traditional protocol of preoperative fasting that meant consumption of solid food no later than 6 hours before the surgery and consumption of clear transparent liquids no later than 2 hours before the surgery. The patients in study group (n=24) consumed a carbohydrate drink before surgery (33.5 g of carbohydrates and 4 g of hydrolyzed protein in 100 ml): 400 ml in the evening before surgery and 200 ml 2 hours before surgery.

Results. No differences in perioperative glycemia levels were observed, intraoperative infusion volume was lower, hemodynamic parameters were more stable, and the number of patients with organ dysfunction was significantly lower in the study group in comparison with control group.

Conclusion. Preoperative carbohydrate loading resulted in decrease of infusion volume and more stable hemodynamic parameters in the intraoperative period as well as in decrease of organ dysfunction manifestations.

Key words: carbohydrate drink, preoperative carbohydrate loading, hyperglycemia, infusion therapy.

For citation: Smeshnoi I.A., Pasechnik I.N., Timashkov D.A. et al. Influence of preoperative oral carbohydrate loading on perioperative period (a pilot study). Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 88–92. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190466

Введение

До сих пор в плановой хирургии довольно широко распространена традиционная практика предоперационного голодания. Данный подход преследует профилактическую цель избежать аспирационных осложнений в периоперационном периоде. Предоперационное голодание приводит к истощению запасов гликогена в печени, усилению глюконеогенеза и резистентности к инсулину [1, 2]. Хирургический стресс-ответ мобилизует энергетические и пластические резервы, что еще больше усугубляет инсулинорезистентность [3]. Современные междисциплинарные стратегии, охватывающие все этапы периоперационного ведения пациента, включая программу ускоренного выздоровления хирургических пациентов, способны демпфировать проявления стресс-ответа на всех этапах периоперационного периода [4]. Мерами, позволяющими минимизировать его проявления, являются: адекватная аналгезия на всем протяжении периоперационного периода, минимально инвазивные методы хирургического вмешательства, поддержа-

ние нормотермии, использование протоколов целенаправленной гемодинамической терапии и целый ряд других. Среди прочего сюда относят и предоперационную углеводную нагрузку. В отечественной литературе почти не отражено влияние предоперационного голодания и пероральной углеводной нагрузки на периоперационный период, что и послужило одной из причин данного исследования. Особый интерес представляет влияние пероральной углеводной нагрузки на периоперационный период у пациентов с сахарным диабетом (СД), так как в большинстве случаев данная группа больных является критерием исключения из исследования и научных работ по этому направлению крайне мало [5]. Дополнительный интерес представляют влияние предоперационной пероральной углеводной нагрузки на риск аспирационных осложнений, инфекционные осложнения области оперативного вмешательства и ряд субъективных показателей послеоперационного периода, в частности степень проявления послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР).

Таблица 1. Характеристика выполненных оперативных вмешательств
Table 1. Characteristics of performed surgeries

	Группа исследования	Контрольная группа
Лапароскопическая резекция почки/нефрэктомия	4	7
Лапароскопическая простатэктомия	6	8
Цистпростатэктомия, формирование гетеротопического мочевого резервуара	1	2
Резекция ободочной кишки	7	8
Реконструктивно-восстановительные операции ликвидации колостомы	2	–
Панкреатоюностомия	1	–
Гастрэктомия D2	1	–
Пангистерэктомия, тазовая LD	2	2
В том числе лапароскопические вмешательства	12	17
Всего	24	27

Цель – оценить влияние предоперационной пероральной углеводной нагрузки на течение периоперационного периода.

Материалы и методы

В проспективное исследование включен 51 пациент, которому в плановом порядке выполнялись различные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства в условиях общей или сочетанной анестезии. Характер выполненных оперативных вмешательств представлен в табл. 1.

Критериями исключения являлись экстренные вмешательства, длительность оперативного вмешательства менее 2 ч, выраженная сопутствующая патология (выше 3-го класса по классификации ASA).

Случайным образом пациенты разделены на 2 группы: группу исследования (n=24) и контрольную группу (n=27). Среди общей выборки 13 больных (7 в группе исследования и 6 в контрольной группе) имели СД 2-го типа. В контрольной группе проводили предоперационную подготовку с помощью «традиционного» подхода – запрет приема пищи не менее чем за 6 ч до операции и прозрачных жидкостей – не менее чем за 2 ч до операции. В группе исследования руководствовались аналогичным подходом, но накануне вечером пациент принимал 400 мл углеводного напитка (Провайд Экстра напиток, «Фрезениус Каби»), содержащего 33,5 г углеводов и 4 г гидролизованного легкоусвояемого белка гороха в 100 мл (1,5 ккал/мл), а утром за 2 ч до подачи в операционную – еще 200 мл. Анестезию в обеих группах проводили по одинаковой методике с использованием одних и тех же медикаментозных препаратов. При проведении сочетанной анестезии пациентам дополнительно за 1–2 ч до операции проводилась инфузия кристаллоидов из расчета 10 мл/кг массы тела. Базисная интраоперационная инфузионная терапия проводилась сбалансированными кристаллоидными растворами из расчета 3–4 мл/кг в час, увеличение объема инфузии проводилось исходя из интраоперационной ситуации, объема кровопотери, состояния гемодинамики.

Оценивали уровень гликемии накануне, во время и после оперативного вмешательства, ряд параметров нутритивного статуса (окружность плеча, уровень лимфоцитов и трансферрина) до и на 3-и сутки после операции, состояние интраоперационной гемодинамики, объем инфузии, степень органной дисфункции – на следующие сутки после операции. Также учитывали количество осложнений и сроки пребывания в стационаре, степень выраженности болевого синдрома, ПОТР и ряд других субъективных показателей.

Для статистического анализа использовали пакеты программ Microsoft Excel 2013, StatPlus 6, IBM SPSS Statistics v.22. Нормальность распределения оценивали при помощи теста Шапиро–Уилка. Данные представлены как среднее арифметическое $M \pm$ среднеквадратичное отклонение s или медиана Me (25 и 75-й перцентили) в зависимости от распределения. Достоверность различий оценивали с помощью параметрических и непараметрических тестов: t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков использовали тест χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ для всех тестов считали статистически значимым.

Результаты

В обеих группах пациенты были сопоставимы по демографическим и антропометрическим показателям, данным основных лабораторных показателей и проявлениям сопутствующей патологии. Исходных отличий в параметрах нутритивного статуса не отмечено. Продолжительность оперативного вмешательства и объем кровопотери были сопоставимы в обеих группах. Среднее время операции составило 224 ± 44 мин в группе исследования и 233 ± 53 мин в контрольной группе ($p=0,591$). Кровопотеря в группе исследования составила 200 (100–375) мл, в контрольной группе – 300 (100–400) мл ($p=0,42$). Ни в одной из групп не было зафиксировано случаев регургитации и аспирации в периоперационном периоде.

Периоперационный уровень гликемии фиксировали в 5 контрольных точках: 1 – перед операцией, 2 – в середине оперативного вмешательства, 3 – после операции (при переводе пациента в отделение реанимации), 4 – вечером после операции, 5 – на следующее утро после операции. Во всех контрольных точках уровень гликемии не имел значимых отличий между группами (табл. 2). В подгруппе пациентов с СД достоверных отличий в уровне гликемии между группами во всех контрольных точках также не наблюдалось (табл. 3).

При оценке ряда параметров нутритивного статуса не обнаружено межгрупповых отличий. Уровень трансферрина перед операцией составил $3,2 \pm 1,1$ г/л в контрольной группе и $3,3 \pm 1,3$ г/л в группе исследования ($p=0,353$), а через 3 сут после оперативного вмешательства данный показатель составил $2,3 \pm 0,8$ и $2,5 \pm 0,8$ соответственно ($p=0,81$). Аналогичная картина наблюдалась и по результатам исследования уровня лимфоцитов: до операции $2,1 \pm 0,6 \times 10^9$ в контрольной группе против $2,2 \pm 0,6 \times 10^9$ ($p=0,698$) в группе исследования, на 3-и сутки после операции – $1,7 \pm 0,4 \times 10^9$ против $1,9 \pm 0,9 \times 10^9$ соответственно ($p=0,4$). Окружность плеча также не имела значимых отличий между группами: контрольная группа $31 \pm 3,3$ см против $32,2 \pm 4$ см ($p=0,291$).

Таблица 2. Периоперационная гликемия, ммоль/л
Table 2. Perioperative glycemia, mmol/l

	До операции	Интраоперационно	После операции	Вечер после операции	На следующие сутки
Контрольная группа	$5,9 \pm 1$	$7,1 \pm 1,9$	$6,9 \pm 2,7$	$6,9 \pm 1,2$	$6 \pm 1,6$
Группа исследования	$6 \pm 1,2$	$6,9 \pm 2,2$	$7,9 \pm 2,2$	$7,4 \pm 2,2$	$7 \pm 1,8$
p	0,884	0,664	0,371	0,687	0,123

	До операции	Интраоперационно	После операции	Вечер после операции	На следующие сутки
Контрольная группа	6,5±1,2	7,7±1,1	8,6±2,1	8,0±1,7	6,6±2,6
Группа исследования	7,0±1,4	8,5±3,2	9,3±2,1	8,7±2,6	7±1,7
<i>p</i>	0,917	0,639	0,438	0,846	0,809

до операции и 30,8±3,2 см против 31,7±4,5 соответственно через 3 сут ($p=0,524$). Ряд субъективных показателей, таких как степень выраженности болевого синдрома по ВАШ, проявления ПОТР и ряд других, были сопоставимы в обеих группах и не имели статистически значимой разницы.

Интраоперационную гемодинамику оценивали по уровню среднего артериального давления (САД) перед индукцией, после индукции, перед разрезом и каждые 30 мин в течение оперативного вмешательства (фиксировали среднее значение из серии замеров данного интервала). Результаты представлены на рисунке. До начала операции значения САД между группами не отличались, однако в дальнейшем на протяжении интраоперационного периода более высокие значения САД наблюдались в группе исследования. Число пациентов, которым понадобилась симпатомиметическая поддержка во время оперативного вмешательства, не имело значимых отличий между группами и составило 7 пациентов в группе исследования и 9 в контрольной группе ($p=0,986$).

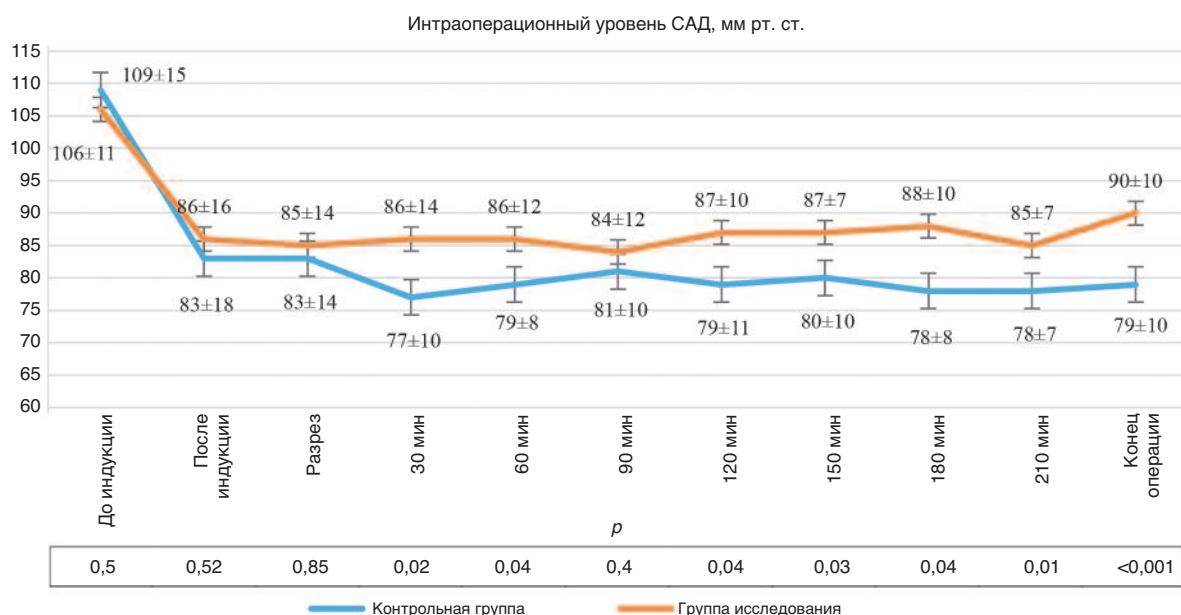
Итоговый объем интраоперационной инфузии был меньше в группе исследования как в абсолютных значениях (1580±570 мл против 2180±640 мл, $p=0,014$), так и в пересчете на массу и время (5,4±2,2 против 7,3±2,2 мл/кг в час, $p=0,004$).

Число пациентов, имевших признаки органной дисфункции (+1 и более баллов по шкале SOFA относительно дооперационной оценки) на следующие сутки после оперативного вмешательства было значительно больше в контрольной группе: 18 против 7 в группе исследования ($p=0,017$). Внутригрупповая характеристика органной дисфункции выглядела следующим образом: нарушение функции почек – у 3 пациентов в группе исследования против 11 пациентов в контрольной группе ($p=0,031$), нарушение функции печени – 5 против 4 соответственно ($p=0,718$), тромбоцитопения – 1 против 5 соответственно ($p=0,195$).

Таблица 4. Характеристика и количество осложнений
Table 4. Characteristics and number of complications

Характер осложнений	Группа исследования	Контрольная группа
Инфекция операционной раны	4	6
Парез желудочно-кишечного тракта	4	5
Несостоятельность уретростоанастомоза	1	2
Несостоятельность межкишечного анастомоза	–	1
Перфорация тонкой кишки	–	1
Спаечная тонкокишечная непроходимость	1	–
Внутрибрюшное кровотечение	–	1
Лимфоррея по страховым дренажам	1	2
Формирование лимфоцеле	–	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	–	1
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	1	2
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	–	1
Делирий	1	2
Пневмония	–	3
Метгемоглобинемия	1	–
Всего	14	29
Релапаротомия/повторная операция	1	1
Смерть в первые 30 сут послеоперационного периода	–	1

Параметры гемодинамики в интраоперационном периоде.
Hemodynamic parameters in the intraoperative period.



Корреляции органной дисфункции в зависимости от характера оперативного вмешательства не наблюдалось.

Число пациентов с осложнениями составило 10 в группе исследования и 17 в контрольной группе ($p=0,128$). Общее количество осложнений в группе исследования составило 14, а в контрольной группе – 29.

В соответствии с классификацией Clavien-Dindo число пациентов с осложнениями 2-го класса и выше составило 3 человека в группе исследования и 10 человек в контрольной группе ($p=0,058$). Повторное оперативное вмешательство в условиях общей анестезии (класс 3b по Clavien-Dindo) понадобилось 1 пациенту в каждой из групп: в группе исследования – по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости, в контрольной группе – по поводу внутрибрюшного кровотечения (релапаротомии в дальнейшем по поводу перфорации тонкой кишки и санации брюшной полости). Один случай несостоятельности сигмо-ректального анастомоза в контрольной группе не потребовал оперативного вмешательства и разрешен консервативно (забрюшинное расположение анастомоза). Летальный исход в контрольной группе произошел вследствие массивного острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу на 2-е сутки после операции. Характеристика осложнений представлена в табл. 4.

Сроки госпитализации не отличались между группами и составили 10 (8–13) дней в группе исследования и 11 (7–17) в контрольной группе ($p=0,834$).

Обсуждение

В данном исследовании ни у одного пациента, получавшего пероральную углеводную нагрузку, не было отмечено признаков регургитации и аспирации. Пероральная углеводная нагрузка у пациентов без выраженной патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта – жидкая пища (в том числе углеводный напиток) эвакуируется из желудка в течение 1 ч [6]. Более того, в исследовании V. Tudor-Drobiejwski отмечен меньший объем остаточного желудочного содержимого у детей, принимавших углеводный напиток за 2 ч до гастроскопии [7].

Пероральная предоперационная углеводная нагрузка обсуждается в зарубежной литературе более двух десятилетий, однако в отечественной литературе данная тематика не нашла отражения. Основным положительным моментом перорального приема углеводов накануне оперативного вмешательства является снижение резистентности к инсулину. Катаболическая направленность обменных процессов вследствие воздействия целого ряда стресс-гормонов (катехоламины, кортизол, глюкагон) способствует интра- и послеоперационной гипергликемии [8, 9]. Инсулинорезистентность в периоперационном периоде, одной из причин которой является предоперационное голодание, тесно связана с ухудшением исходов хирургического лечения [10, 11]. Также в ряде исследований показано положительное влияние пероральной углеводной нагрузки на субъективное состояние пациентов в послеоперационном периоде. Отмечены снижение частоты и степени проявлений ПОТР и других негативных ощущений (боль, жажда, слабость и др.) [12–14]. В нашем исследовании подобных данных не получено, что скорее всего связано с незначительным объемом выборки. Удовлетворенность пациентов ранним послеоперационным периодом, несомненно, имеет важное значение и требует дальнейшего изучения.

Достоверных отличий по частоте послеоперационных осложнений и субъективному восприятию раннего послеоперационного периода не отмечено, однако прослеживается определенная тенденция в сторону уменьшения числа пациентов с осложнениями (10 против 17; $p=0,128$), а также с симптомами ПОТР (10 против 18; $p=0,131$) в группе пероральной углеводной нагрузки. Данная гипотеза

требует дальнейшего исследования, так как в зарубежной литературе довольно часто сообщается о снижении количества послеоперационных осложнений при использовании пероральной углеводной нагрузки [15, 16]. Значимые межгрупповые отличия в интраоперационной гемодинамике связаны, наиболее вероятно, с исходной нормоволемией в группе исследования на фоне перорального приема углеводного напитка накануне операции. При этом увеличение объема инфузии для достижения более оптимальных параметров гемодинамики в контрольной группе послужило причиной увеличения числа пациентов с органной дисфункцией вследствие транслокации избытка жидкости в интерстициальное пространство. Схожие результаты в отношении избыточной инфузионной нагрузки получены нами в рамках исследования, посвященного целенаправленной инфузионной терапии в большой абдоминальной хирургии [17]. Отсутствие каких-либо различий в параметрах нутритивного статуса вполне ожидаемо, так как прием быстрых углеводов в короткий промежуток времени не может оказать значимого влияния на отсроченные результаты.

Представляют интерес данные в подгруппе пациентов с СД, так как показатели периоперационной гликемии у пациентов, принимавших углеводный напиток, не имели значимых отличий от голодающих пациентов. Данное направление перспективно и требует дальнейшего изучения, поскольку в большинстве случаев у пациентов с СД предоперационной углеводной нагрузки стараются избегать, а исследования, посвященные данной теме, носят эпизодический характер [5].

В целом, как показали результаты данного пилотного исследования, направление пероральной предоперационной углеводной нагрузки можно считать перспективным и требующим дальнейшего изучения.

Заключение

Предоперационная пероральная углеводная нагрузка способствует более стабильной интраоперационной гемодинамике при снижении объема инфузии, а также уменьшению числа пациентов с органной дисфункцией. При этом уровень интраоперационной гликемии не имеет отличий в сравнении с голодающими больными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Смешной Иван Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Клиническая больница». E-mail: iva2305@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-0150>

Пасечник Игорь Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО ЦГМА, ФГБУ «Клиническая больница». E-mail: pasigor@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>

Тимашков Денис Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог, зам. глав. врача по медицинской части ФГБУ «Клиническая больница». E-mail: denistima@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2831-1284>

Онегин Михаил Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии и реанимации ФГБУ «Клиническая больница». E-mail: onegin_mihail@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7919-4228>

Чепарнов Артем Вячеславович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Клиническая больница». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1965-566X>

Литература/References

- Rothman D, Magnusson I, Katz LD et al. Quantification of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science* 1991; 254 (5031): 573–6.
- Sunzel H. Effects of surgical trauma on the liver glycogen in fasting and in glucose-fed patients. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1963; 125: 118–28.
- Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 429–38.
- Пасечник И.Н., Назаренко А.Г., Губайдуллин Р.Р. и др. Современные подходы к ускоренному восстановлению после хирургических вмешательств. *Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. 2015; 15 (116), 16 (117): 10–7. [Pasechnik I.N., Nazarenko A.G., Gubaidullin R.R. et al. Sovremennye podkhody k uskorenному восстановлению после khirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Doktor.ru. Anesteziologiya i reanimatologiya. Meditsinskaya reabilitatsiya*. 2015; 15 (116), 16 (117): 10–7 (in Russian).]
- Lee QY, Liu HM, Lim YL et al. Preoperative carbohydrate loading in diabetic patients within an enhanced recovery after surgery programme for colorectal surgery – Are there any ill effects? *Clinical Nutrition ESPEN* 2018; 25: 167.
- Read NW, Houghton LA. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterology Clinics North America* 1989; 18 (2): 359–73.
- Tudor-Drobjewski BA, Marhofer P, Kimberger O et al. Randomised controlled trial comparing preoperative carbohydrate loading with standard fasting in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesthesia* 2018; 121 (3): 656–61.
- Li L, Wang Z, Ying X et al. Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery Today* 2012; 42 (7): 613–24.
- Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Борисов А.Ю. Основы нутритивной поддержки больных в критических состояниях. М.: РИА «Коллизей», 2012. [Pasechnik I.N., Gubaidullin R.R., Borisov A.Yu. *Fundamentals of nutritional support for patients in critical conditions*. Moscow: RIA "Colosseum", 2012 (in Russian).]
- Van den Berghe G.H. Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients. *Endocr Pract* 2004; 2: 17–20.
- Sato H, Carvalho G, Sato T et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4338–44.
- Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001; 93: 1344–50.
- Hausel J, Nygren J, Thorell A et al. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 415–21.
- Singh BN, Dahiya D, Bagaria D et al. Effects of preoperative carbohydrate drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 2015; 29 (11): 3267–72.
- Adamova Z, Slovacek R. Effects of preoperative carbohydrate drinks on postoperative outcome after colorectal surgery. *Eur Surg* 2017; 49 (4): 180–6.
- Weledji EP, Njong SN, Chichom A et al. The effects of preoperative carbohydrate loading on the metabolic response to surgery in a low resource setting. *Int J Surg Open* 2017; 8: 18–23.
- Смешной И.А., Пасечник И.Н., Скобелев Е.И. и др. Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 4–15. [Smeshnoi I.A., Pasechnik I.N., Skobelev E.I. et al. *Optimizatsiya infuzionnoi terapii v planovoi abdominal'noi khirurgii*. *Obshchaia reanimatologiya*. 2018; 14 (5): 4–15 (in Russian).]

Ivan A. Smeshnoi – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy, Clinical Hospital. E-mail: iva2305@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-0150>

Igor N. Pasechnik – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy, Clinical Hospital. E-mail: pasigor@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>

Denis A. Timashkov – anesthesiologist-intensivist, Clinical Hospital. E-mail: denistima@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2831-1284>

Mikhail A. Onegin – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy, Clinical Hospital. E-mail: onegin_mihail@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7919-4228>

Artem V. Cheparnov – anesthesiologist-intensivist, Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1965-566X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

А.О. Буверов[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

АО «Группа компаний Объединенные медицинские системы», Москва, Россия

[✉]bcl72@yandex.ru

Аннотация

Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчнокаменной болезни (ЖКБ) и холецистэктомии (ХЭ) служит предметом исследования биохимиков, патофизиологов, морфологов, клиницистов. Взаимная ассоциация ЖКБ и НАЖБП реализуется в первую очередь посредством инсулинорезистентности. Однако в последние годы появились убедительные данные о том, что не только и не столько ЖКБ, сколько ХЭ играет важную роль в прогрессировании НАЖБП. Это обусловлено нарушением эндокринного баланса и сигнальной функции желчных кислот, а также развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Дальнейшее изучение этих взаимоотношений не только позволяет воздержаться от необоснованных оперативных вмешательств, но и открывает перспективы разработки новых методов лечения. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) может быть применена у таких пациентов с двойной целью – воздействие на патогенетические механизмы НАЖБП и уменьшение литогенности желчи.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, патогенез.

Для цитирования: Буверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 93–97. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190503

Review

Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression

Aleksei O. Bueverov[✉]

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

United Medical Systems Group of Companies, Moscow, Russia

[✉]bcl72@yandex.ru

Abstract

Association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholelithiasis, and cholecystectomy is a research subject for biochemists, pathophysiologists, morphologists and clinical physicians. Association between cholelithiasis and NAFLD is mostly presented by insulin resistance. Although in present years solid evidence have emerged showing that not so much cholelithiasis as cholecystectomy has an important role in NAFLD progression. It is determined by endocrine balance and bile acids signal function disturbance as well as by small bowel bacterial overgrowth syndrome development. Further study of these interrelations not only will allow holding from unreasonable surgeries, but will also offer perspectives for development of new treatment methods.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, cholecystectomy, pathogenesis.

For citation: Bueverov A.O. Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 93–97. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190503

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относится к числу наиболее распространенных хронических нозологических форм в общей популяции. НАЖБП представляет собой гетерогенную группу с широкой вариабельностью проявлений – от умеренного стеатоза до активного гепатита с развитием септального фиброза и цирроза печени. На сегодняшний день НАЖБП многими авторами рассматривается как мультисистемное заболевание с разнообразными внепеченочными проявлениями, такими как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз, поликистоз яичников, псориаз. Более того, именно кардиоваскулярная патология выступает в качестве основной причины смерти больных НАЖБП; на 2-м месте находятся злокачественные опухоли, и лишь на 3-м – цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак [1–3].

Широкая вариабельность течения НАЖБП служит основанием для поиска факторов риска, определяющих скорость ее прогрессирования и вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Среди них наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС) – ожирение, инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия [4, 5]. В последние годы этот список пополнился двумя новыми факторами – желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и тесно связанной с последней холецистэктомией (ХЭ).

Аналогично НАЖБП ЖКБ ассоциирована с инсулинорезистентностью и компонентами МС, такими как ожирение, диабет 2-го типа и атеросклероз [6]. Заболеваемость обеими нозологическими формами выше у представителей ряда национальностей и увеличивается с возрастом. Наличие ЖКБ также сопряжено с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [4, 6–9]. При этом ХЭ, выполняемая зачастую без достаточных оснований пациентам с бессимптомной ЖКБ, не ведет к снижению упомянутых рисков [10]. Более того, новым аргументом против необоснованной ХЭ может служить более раннее возникновение или ускорение прогрессирования предшествующей НАЖБП.

Пересмотр представлений о функциях желчного пузыря

Традиционное представление о желчном пузыре как о пассивном резервуаре желчи в настоящее время подвергается ревизии. Его функция не ограничивается накоплением и концентрацией желчи между приемами пищи. Доказано, что желчный пузырь является важным звеном связи печени и кишечника в печеночно-пузырно-кишечной оси, поддерживая метаболический гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот (ЖК). Моторная активность желчного пузыря регулируется ЖК через их мембранный рецептор TGR5, а также нейрогуморальными сигналами,

ассоциированными с пищеварением. К последним относятся, в частности, холецистокинин и фактор роста фибробластов (FGF15/19*) – интестинальные субстанции гормональной природы, инициирующие, соответственно, опорожнение и наполнение пузыря. Цикл наполнения-опорожнения желчного пузыря контролирует поступление ЖК в тонкую кишку и их энтерогепатическую циркуляцию [11]. Способность стенки желчного пузыря к всасыванию и секреции позволяет регулировать композицию желчи. Пузырный эпителий секретирует бикарбонаты и муцин, защищающие его клетки от повреждающего действия ЖК. Более того, он продуцирует ряд сигнальных молекул, модулирующих важные метаболические процессы [12, 13]. Реверсивный транспорт жидкости в постпрандиальном периоде осуществляется одновременно с секрецией бикарбонатов; этот процесс опосредуется циклическим аденозинмонофосфатом и запускается рядом нейрогуморальных факторов, таких как вазоактивный интестинальный пептид. Секреция желчи в просвет пузыря представляет собой кальцийзависимый энергоемкий процесс с участием присутствующей в желчи аденозинтрифосфорной кислоты и ЖК. Пузырный эпителий обладает способностью абсорбировать холестерин и осуществляет функцию холецистогепатического шунта для последнего, а также для ЖК. Установлено, что нарушение моторной функции желчного пузыря не только является важным фактором для формирования конкрементов, но и ведет к многочисленным патологическим последствиям, опосредуемым через секвестрацию ЖК и изменения состава желчи [13, 14].

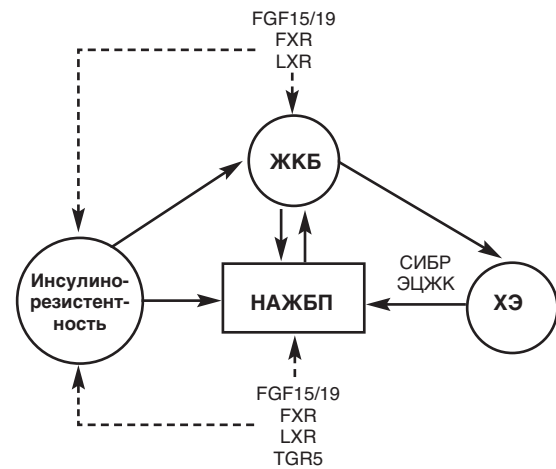
Патофизиологические связи НАЖБП, ЖКБ и ХЭ

При рассмотрении общих патогенетических механизмов НАЖБП и ЖКБ в первую очередь привлекает внимание инсулинорезистентность. Действительно, системная и печеночная инсулинорезистентность рассматривается в качестве ключевого патофизиологического звена НАЖБП [15], а печеночная – играет важнейшую роль в формировании холестериновых конкрементов [9]. В последние годы накоплены данные, что эта связь не однонаправленная, и нарушение нормального функционирования желчного пузыря может инициировать либо усиливать инсулинорезистентность [14, 16, 17].

Типичная для НАЖБП системная инсулинорезистентность обуславливает снижение контрактильности желчного пузыря у лиц без сахарного диабета и с нормальной массой тела [18]. Усиленный липогенез de novo в условиях инсулинорезистентности способствует развитию печеночного стеатоза посредством активации «липогенной ветви» инсулинового сигнального пути в гепатоцитах [19, 20]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в том числе печеночный X-рецептор (LXR). LXR регулирует экспрессию ABC-транспортеров ABCG5/ABCG8, ответственных за каналикулярную экскрецию холестерина и играющих важнейшую роль в патогенезе ЖКБ. Способность свободного холестерина к мощному непосредственному усилению синтеза жирных кислот и скорости эстерификации холестерина определяет его патогенетическую роль как в формировании желчных камней, так и жировой инфильтрации печени, при этом печеночная экспрессия LXR коррелирует с тяжестью течения НАЖБП [21]. Еще один ключевой транскрипционный фактор, патофизиологически связывающий ЖКБ и НАЖБП – фарнезоидный X-рецептор (FXR). Он экспрессируется в кишечнике и печени и выступает в качестве метаболического интегратора, регулирующего гомеостаз холестерина, триглицеридов и глюкозы [21]. FXR также регулирует экспрессию канали-

УДХК (Урсосан) может быть применена у таких пациентов с двойной целью – воздействие на патогенетические механизмы НАЖБП и уменьшение литогенности желчи.

Ursodeoxycholic acid (Ursosan) can be used in such patients with a double purpose – to influence the pathogenetic mechanisms of NAFLD and to reduce the lithogenicity of bile.



Примечание. ЭЦЖК – энтерогепатическая циркуляция ЖК, FGF15/19 – фактор роста фибробластов 15/19, FXR – фарнезоидный X-рецептор, LXR – печеночный X-рецептор, TGR5 – мембранный рецептор ЖК.

кулярных транспортеров ABCB11 и ABCB4, которые перемещают, соответственно, ЖК и фосфатидилхолин в желчь, что влияет на билиарную растворимость холестерина. Роль FXR в патогенезе как НАЖБП, так и ЖКБ позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической мишени [22].

Наблюдения, указывающие на усиление инсулинорезистентности и связанных с ней заболеваний, включая НАЖБП, после ХЭ заставили задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регуляции действия инсулина и обмена веществ в целом. Так, ХЭ у мышей ведет к повышению расхода энергии, билиарной секреции холестерина и ЖК, сопряженной с повышением концентрации последних в крови [16]. ХЭ также умеренно, но статистически значимо увеличивает содержание в ткани печени триглицеридов и скорость секреции липопротеинов очень низкой плотности; влияния на уровни тощакового инсулина и глюкозы при этом отмечено не было [23].

Механизмы указанных метаболических последствий остаются предметом изучения, однако очевидно, что они включают изменения в обмене и метаболических эффектах ЖК. Давно известно, что желчный пузырь регулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК [24], а его удаление значительно увеличивает скорость этого процесса [25]. ЖК, посредством активации специфических ядерных и мембранных рецепторов, таких как FXR и TGR5, регулируют метаболизм липидов, глюкозы, а также энергетический гомеостаз в печени, кишечнике, жировой ткани [21, 26]. На модели TGR5-дефицитных мышей доказана роль этого рецептора в изменении энергетического баланса после ХЭ [16], тогда как влияние последней на FXR-опосредованные сигнальные пути пока находится в процессе изучения. Некоторые предварительные результаты весьма любопытны. Установлено, что ЖК индуцируют синтез и высвобождение FGF15/19 в энтероцитах, и этот процесс опосредован FXR. FGF15/19 поступает в печень по воротной вене и снижает интенсивность синтеза ЖК, подавляя активность CYP7A1 через транскрип-

*FGF15 у мыши, FGF19 – у человека.

ционные механизмы [27]. У мышей с сахарным диабетом он также регулирует энергообмен и чувствительность тканей к инсулину, по-видимому, путем активации термогенеза в бурой жировой ткани [28]. Недавно обнаружено, что FGF19 также продуцируется эпителиальными клетками желчного пузыря у человека и его синтез снижается у больных ЖК [29]. Оказалось, что уровень FGF15/19 снижен и у пациентов с НАЖБП [30]. Скорее всего, описанные изменения обусловлены общим патогенетическим звеном – инсулино-резистентностью [9, 18].

Другой ЖК-зависимый сигнальный путь, регулирующий энтерогепатическую циркуляцию, опосредован мембранным рецептором ЖК TGR5 [31, 32]. Активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках подвздошной кишки и периферических тканях модулирует гомеостаз глюкозы и липидов посредством стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 [33]. Потенциально подавление активации TGR5 в бурой жировой ткани и скелетных мышцах может привести к снижению интенсивности окисления жирных кислот, что повлечет за собой аккумуляцию триглицеридов в ткани печени.

Рассмотренные выше механизмы свидетельствуют в пользу гипотезы увеличения циркулирующего пула ЖК вследствие ХЭ или, возможно, выраженной дисфункции желчного пузыря, ведущего к накоплению в печени триглицеридов [17, 34–36]. Более того, подтверждение данной гипотезы позволит рассматривать роль желчного пузыря как органа, регулирующего метаболические процессы в организме в целом. Определенный интерес представляют результаты исследования О.В. Лебедевой и соавт., указывающие на значительное нарастание частоты синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и его ассоциации с активностью стеатогепатита [37]. Нельзя исключить, что прекращение порционного поступления концентрированной желчи в кишечник создает благоприятные условия для роста патогенной микрофлоры. Последняя, в свою очередь, продуцирует избыточное количество эндотоксина, который, проникая в печень с портальным кровотоком, стимулирует клетки Купфера к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление ткани печени и фиброгенез. Установленные и предполагаемые механизмы связи НАЖБП, ЖКБ и ХЭ схематически представлены на рисунке.

Клинические последствия

В первую очередь необходимо отметить наличие убедительных клинических доказательств связи НАЖБП с

ЖКБ. В частности, систематический обзор и метаанализ 8 исследований с общим числом участников 43 749 человек разных рас позволил установить, что НАЖБП, а также МС и его компоненты по отдельности являются независимым предиктором ЖКБ с усредненным относительным риском (ОР) 1,75 [7]. Метаанализ 9 кросс-секционных, 2 когортных и 1 исследования «случай–контроль» с общим числом участников 79 629 установил значимую ассоциацию между ЖКБ и НАЖБП (ОР 1,33, 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–1,55) [13]. Большинство авторов придают ключевое значение в качестве общего звена патогенеза МС, НАЖБП и ЖКБ инсулинорезистентности [9, 18, 21].

Упомянутые работы включали пациентов, перенесших ХЭ, что представляется логичным, так как последняя в подавляющем большинстве случаев выполняется по поводу ЖКБ. Однако данные последних лет свидетельствуют о самостоятельной роли ХЭ как фактора риска НАЖБП.

Так, в исследовании NHANES с 12 232 участниками НАЖБП после ХЭ встречалась достоверно чаще – ОР 2,4, 95% ДИ 1,8–3,3, при этом у них в 1,8 раза чаще была повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) и в 1,7 раза – γ -глутамилтрансферазы [38]. Более того, у лиц с ХЭ в анамнезе отмечена в 2 раза большая вероятность госпитализации или смерти вследствие цирроза печени (ОР 2,1, 95% ДИ 1,1–4,0) [39]. Еще в 2 работах отмечено нарастание частоты НАЖБП после ХЭ в сравнении как с контролем, так и с пациентами с ЖКБ [40, 41]. Таким образом, ассоциация НАЖБП именно с ХЭ, а не с ЖКБ, по поводу которой она проводилась, позволяет обозначить ее в качестве самостоятельного этиопатогенетического фактора [13, 42]. В подтверждение этой гипотезы свидетельствуют кросс-секционные исследования, результаты которых указывают на повышенный риск МС именно у холецистэктомированных, а не у пациентов с ЖКБ и здоровых лиц [40, 43]. Магнитно-резонансное определение протонной фракции жира показало, что через 2 года после ХЭ у пациентов с нормальной массой тела доля жировой ткани значительно увеличивалась [36].

Из 200 пациентов с НАЖБП, перенесших ХЭ, включенных в исследование R. Najong и соавт., у 138 был установлен неалкогольный стеатогепатит. Эта группа характеризовалась более высокими показателями массы тела, индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также щелочной фосфатазы [44]. К. Khaw и соавт. сравнили две когорты пациентов с ЖКБ, оперированных в 2001–2004 и

2011–2014 гг. соответственно. Во второй когорте отмечена достоверно более высокая частота не только НАЖБП (56,6% vs 40,2%; $p < 0,015$), но и дислипидемии (45,5% vs 18,9%; $p < 0,001$) по сравнению с первой [45]. Не вполне ясно, можно ли рассматривать эти различия как результат нарастания распространенности НАЖБП в популяции, либо определенную роль играют сроки выполнения ХЭ. Наши собственные результаты, полученные в группе молодых больных с НАЖБП и ЖКБ, позволили выявить ассоциацию гистологической активности стеатогепатита в постхолецистэктомическом периоде с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке ($p = 0,026$), а также длительностью постхолецистэктомического периода ($r = 0,32$; $p < 0,05$). У пациентов после ХЭ отмечено более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП, при этом установлена прямая сильная корреляционная связь между степенью тяжести фибротических изменений и длительностью постхолецистэктомического периода ($r = 0,77$; $p = 0,047$) [37]. В метаанализе 11 наблюдательных исследований, из которых 6 были когортными, а 5 типа «случай–контроль», показано, что как холецистолитиаз (ОР 5,40, 95% ДИ 3,69–7,89), так и ХЭ (ОР 1,59, 95% ДИ 1,01–2,51) ассоциировались со злокачественными новообразованиями печени, в большей степени с внутрипеченочной холангиокарциномой (холецистолитиаз 11,06, 95% ДИ 6,99–17,52; ХЭ – ОР 3,51, 95% ДИ 1,84–6,71) [46]. ХЭ оказалась также сопряженной с повышенным риском карцинома тонкой кишки [14]. Механизмы данной ассоциации пока не расшифрованы, но можно предположить, что они по крайней мере частично пересекаются с таковыми при НАЖБП. Недавно опубликованный метаанализ Y. Chen и соавт. подтвердил роль ХЭ в патогенезе НАЖБП, хотя и уменьшил ее риск по сравнению с предыдущими работами – 1,17 (95% ДИ 1,03–1,33) [47].

В задачу настоящего обзора не входит описание подходов к лечению НАЖБП после ХЭ, при том что они не отличаются от стандартных. Тем не менее следует обратить внимание, что урсодезоксихолевая кислота – УДХК (Урсосан) может быть применена у таких пациентов с двойной целью – воздействие на патогенетические механизмы НАЖБП и уменьшение литогенности желчи. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании V. Ratziu и соавт. терапия УДХК в дозе 28–35 мг/кг в день значительно снижала активность АЛТ по сравнению с плацебо: 28,3 и 1,6% соответственно, $p < 0,001$. У 24,5% больных к концу 12-месячной терапии уровень АЛТ нормализовался, причем этот результат не зависел от динамики массы тела. Более того, высокодозовая терапия УДХК уменьшала активность сывороточных маркеров фиброгенеза по данным FibroTest ($p < 0,001$), показателей гликемии и инсулинорезистентности [48]. Рандомизированное исследование с парными биопсиями печени продемонстрировало достоверное ($p = 0,011$) уменьшение выраженности лобулярного воспаления на фоне 18-месячного лечения УДХК в дозе 23–28 мг/кг в день [49]. Улучшению результатов способствует комбинированная терапия [50]. С другой стороны, в метаанализе 13 рандомизированных исследований подтверждено значимое снижение формирования желчных конкрементов на фоне применения УДХК (ОР 0,33, 95% ДИ 0,18–0,60) и риска ХЭ при клинически манифестных конкрементах (ОР 0,2, 95% ДИ 0,07–0,53) [51].

Выводы, итоги, перспективы

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что между НАЖБП, ЖКБ и ХЭ существует многозвеньевая связь. Между НАЖБП и ЖКБ, без сомнения, имеется двунаправленная ассоциация. ЖКБ не только служит независимым фактором риска НАЖБП, но и способствует ускорению ее прогрессирования. С другой стороны, у пациентов с НАЖБП чаще возникает ЖКБ. Патогенез

этой ассоциации продолжает изучаться, но уже ясно, что центральное место принадлежит инсулинорезистентности. Следовательно, рассматривая перспективы общих терапевтических подходов к лечению обоих заболеваний, необходимо упомянуть об инсулиносенситизерах нового поколения, а также агонистах FXR, которые уже появились на фармацевтическом рынке. Все больше появляется убедительных данных – как экспериментальных, так и клинических – о связи ХЭ с прогрессированием НАЖБП. Среди предполагаемых патогенетических механизмов безусловный интерес представляют данные о роли желчного пузыря в качестве модулятора инсулинового сигнала посредством секреции FGF15/19. Нельзя также сбрасывать со счетов уменьшение бактерицидного эффекта порционного поступления желчи в тонкую кишку, что ведет к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и последующей бактериальной и эндотоксиновой транслокации. Таким образом, выполнение «профилактической» ХЭ при отсутствии четких показаний может быть не только нецелесообразным, но и опасным, принимая во внимание риск поздних осложнений НАЖБП и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–53.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT. Modeling NAFLD burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018. pii: S0168-8278(18)32121–32124.
- Li AA, Ahmed A, Kim D et al. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2019. DOI: 10.5009/gnl19069.
- Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 205–14.
- Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37 (Suppl. 1): 81–4.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146–81.
- Mendez-Sanchez N, Bahena-Aponte J, Chavez-Tapia NC et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 827–30.
- Ahmed MH, Ali A. Nonalcoholic fatty liver disease and cholesterol gallstones: which comes first? *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 521–7.
- Arrese M, Cortés V, Barrera F, Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (2): 90–6.
- Самсонов А.А., Плотнокова Е.Ю., Рубан А.П. и др. Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия – что дальше? *Мед. совет.* 2014; 4: 50–4. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Yu., Ruban A.P. et al. Zhelchnokamennaya bolezn', kholetsistektomiya – chto dal'she? *Med. sovet.* 2014; 4: 50–4 (in Russian).]
- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16024.
- Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Comprehens Physiol* 2013; 3: 1191–212.
- Jaruvongvanich V, Sanguankee A, Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2389–96.
- Housset C, Chretien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the gallbladder. *Comprehens Physiol* 2016; 6: 1549–77.
- Koller T, Kollerova J, Hlavaty T et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 197–203.
- Cortes V, Quezada N, Uribe S et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids in health and disease* 2017; 16: 129.
- Chang Y, Noh YH, Suh BS et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and gallstone disease: a cohort study. *J Clin Med* 2018; 7 (11). pii: E458.
- Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016; 63: 107–16.
- Li S, Brown MS, Goldstein JL. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3441–6.

20. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 726–35.
21. Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, Gonzalez FJ. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther* 2017; 179: 142–57.
22. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350–62.
23. Amigo L, Husche C, Zanlungo S et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int* 2011; 31: 52–64.
24. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008; 47: 2112–26.
25. Roda E, Aldini R, Mazzella G et al. Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut* 1978; 19: 640–9.
26. Deutschmann K, Reich M, Klindt C et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta* 2017.
27. Inagaki T, Choi M, Moschetta A et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2: 217–25.
28. Kiewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway. *Dig Dis* 2015; 33: 327–31.
29. Barrera F, Azocar L, Molina H et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol* 2015; 14: 710–21.
30. Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K et al. A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25 (11–12): 1089–93.
31. Pols TW, Noriega LG, Nomura M et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis* 2011; 29: 37–44.
32. Keitel V, Haussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 412–19.
33. Thomas C, Gioiello A, Noriega L et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167–77.
34. Jones SA. Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol* 2012; 728: 171–82.
35. Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 368 (1–2): 17–29.
36. Cortes V, Quezada N, Uribe S et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in nonobese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids in health and disease* 2017; 16: 129.
37. Лебедева О.В., Буверов А.О., Буверова Е.Л., Никитина Л.О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. *Альманах клин. мед.* 2017; 45 (6): 326–33.
- [Lebedeva O.V., Bueverov A.O., Bueverova E.L., Nikitina L.O. Vlianie kholetsistektomii v molodom vozraste na techenie metabolicheskogo sindroma u zhenshchin. *Al'manakh klin. med.* 2017; 45 (6): 326–33 (in Russian).]
38. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 952–8.
39. Ioannou GN. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1364–73.
40. Kwak MS, Kim D, Chung GE et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6287–95.
41. Yun S, Choi D, Lee KG et al. Cholecystectomy causes ultrasound evidence of increased hepatic steatosis. *World J Surg* 2016; 40: 1412–21.
42. Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 959–61.
43. Shen C, Wu X, Xu C et al. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS One* 2014; 9: e88189.
44. Hajong R, Dhal MR, Naku N et al. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Family Med Prim Care* 2018; 7 (6): 1375–8.
45. Khaw KBC, Choi RH, Kam JH et al. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J* 2017; 58 (12): 703–7.
46. Guo L, Mao J, Li Y et al. Cholelithiasis, cholecystectomy and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 (4): 834–8.
47. Chen Y, Wu S, Tian Y et al. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest* 2018; 98 (1): 7–14.
48. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54 (5): 1011–9.
49. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52 (2): 472–9.
50. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
51. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (7): 1090–100.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Буверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», вед. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», президент Фонда поддержки и развития доказательной медицины, АО «Группа компаний Объединенные медицинские системы». E-mail: bcf72@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-5041-3466>

Aleksei O. Bueverov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, United Medical Systems Group of Companies. E-mail: bcf72@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-5041-3466>

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Анопластика в лечении хронической анальной трещины

Е.А. Загрядский✉

ООО «ОН КЛИНИК». Москва, Россия

✉proctolog52@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Анальная трещина является распространенным заболеванием аноректальной области. Проблема имеет большую социальную значимость, так как трещиной заднего прохода страдают пациенты трудоспособного возраста. Боковая дозированная сфинктеротомия, являющаяся «золотым стандартом» лечения хронической анальной трещины, может осложняться развитием анального недержания. В связи с этим актуален поиск альтернативных способов лечения хронической анальной трещины.

Цель работы – определить эффективность простой анопластики в лечении пациентов с хронической анальной трещиной.

Материалы и методы. С января 2013 г. по декабрь 2016 г. проведено лечение 56 пациентам с хронической анальной трещиной, включая 37 (66,1%) мужчин и 19 (33,9%) женщин. Средний возраст пациентов составил 44,3±7,9 (27–62) года. Длительность заболевания – от 3 до 12 (5,4±2,1) мес. Лечение проводилось в стационаре одного дня. Анопластика выполнялась сдвижным лоскутом по J. Musiari (1954 г.). Для нормализации тонуса внутреннего сфинктера в послеоперационном периоде на протяжении 6 нед использовалась 0,3% нифедипиновая мазь.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила 28,9±2,8 мин. Время госпитализации 23±1,9 ч. Болевой синдром в 1-е сутки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составил 45,3±5,03 (40–50) мм, что потребовало в среднем 26,4±4,8 (20–30) мг кеторолака трометамин. К 7-му дню болевой синдром по шкале ВАШ составил 27,3±5,2 (20–40) мм, что требовало в среднем потребления 12,8±5,9 (0–30) мг анальгетика. Средний период нетрудоспособности составил 12,8±1,8 (10–14) дня. Осложнения развились у 5 (9,0%) пациентов: у 3 (5,4%) возникла ретракция лоскута; у 2 (3,6%) – нагноение раны, что потребовало местного лечения в течение 6 нед. В срок до 12 мес прослежены все пациенты, рецидива анальной трещины не выявлено. Признаков недержания не выявлено.

Заключение. Анопластика сдвижным лоскутом является простой, безопасной сфинктеросохраняющей операцией для лечения хронической анальной трещины, не поддающейся консервативному лечению.

Ключевые слова: хроническая анальная трещина, боковая дозированная сфинктеротомия, иссечение анальной трещины, анопластика.

Для цитирования: Загрядский Е.А. Анопластика в лечении хронической анальной трещины. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 98–101.

DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190189

Original Article

Anoplastic in the treatment of the chronic anal fissure

Evgenii A. Zagryadskiy✉

Medical Center "ON CLINIC", Moscow, Russia

✉proctolog52@rambler.ru

Abstract

Aim. To determine the effectiveness of simple anoplastic therapy, in the treatment of patients with chronic anal fissures.

Materials and methods. From January 2013 to December 2016, 56 patients with chronic anal fissure were treated, including 37 (66.1%) men and 19 (33.9%) women. The average age of the patients was 44.3±7.9 years. The duration of the disease is from 3 to 12 months. The treatment was conducted in a "one-day" hospital. The anoplasty was performed by a sliding flap according to J. Musiari (1954). To normalize the tone of the internal sphincter in the postoperative period for 6 weeks, 0.3 percent nifedipine ointment

Results. The average duration of the operation was 28.9±2.8 min. The hospitalization time is 23±1.9 hours. The pain syndrome for the first time on the VAS scale was 45.3±5.03 (40–50) mm, which required an average of 26.4±4.8 (20–30) mg of Ketorolac tromethamine. By the 7th day, the pain syndrome according to the VAS scale was 27.3±5.2 (20–40) mm, which required an average consumption of 12.8±5.9 (0–30) mg of analgesic. The average period of incapacity for work was 12.8±1.8 (10–14) days. Complications developed in 5 (9.0%) patients. Retraction of the flap occurred in 3 (5.4%) and 2 (3.6%) wound suppuration occurred, which required local treatment for 6 weeks. Within a period of up to 12 months, all patients were tracked; there was no recurrence of the anal fissure. No incontinence was detected.

Conclusion. Anoplasty with a flap is a simple, safe and sphincter-saving operation for the treatment of a chronic anal fissure that does not respond to conservative treatment.

Key words: chronic anal fissure, lateral internal sphincterotomy, fissurectomy, anoplasty.

For citation: Zagryadskiy E.A. Anoplastic in the treatment of the chronic anal fissure. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 98–101.

DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190189

Введение

Анальная трещина (АТ) является распространенным заболеванием аноректальной области, которое затрагивает все возрастные группы с одинаковым уровнем заболеваемости обоих полов [1]. Проблема имеет большую социальную значимость, так как трещиной заднего прохода страдают лица трудоспособного возраста [2].

Консервативная терапия острой АТ (применение пищевых волокон на основе семян подорожника, местных топических средств – противовоспалительные свечи и мази) в более 1/2 случаев эффективна без хирургического лечения [3]. Однако значительное число пациентов продолжают страдать, несмотря на оптимальную консервативную терапию, направленную на нормализацию работы кишечника и акта дефекации, медикаментозную релаксацию внутреннего сфинктера. Частота рецидива заболевания в течение первого года после завершения лечения может достигать 33% [4]. Это ведет к развитию хронического процесса, что требует хирургического вмешательства. Боковая

подкожная сфинктеротомия остается «золотым стандартом» для хирургического лечения хронической АТ (ХАТ) [5]. Однако анальное недержание является самым распространенным осложнением, наблюдаемым в отдаленном периоде после боковой подкожной сфинктеротомии. По данным различных специалистов, недержание газов развивается в 45% [6]. Явление недержания может сохраняться на длительный срок, особенно у пациенток после перенесенных повторных вагинальных родов [7].

Поиск альтернативных подходов лечения ХАТ привел к применению «сфинктеросохраняющих» методик лечения. Альтернативой боковой сфинктеротомии являются анопластика. Цель манипуляции – иссечение АТ с замещением дефекта анодерма васкуляризованным лоскутом кожи. Методика эволюционировала от традиционного хирургического лечения анального стеноза [8]. Для лечения трещины используются сдвижная, V–Y и ротационная пластики [9].

Широкому применению анопластики для лечения ХАТ препятствует относительная техническая сложность ее

Возраст Mean±SD (min–max)*, лет	44 (27–62)
Мужчины, n (%)	37 (66,1)
Женщины, n (%)	19 (33,9)
Продолжительность заболевания, мес*	5,4±2,1 (3–12)
Локализация трещины	
Задняя трещина, n (%)	47 (83,9)
Передняя трещина, n (%)	9 (16,1)

*Значения выражены как медиана и диапазон.

Клинические проявления	Абс.	%
«Сторожевой бугорок»	39	69,6
Гипертрофированный анальный сосочек	48	85,7
Боль	56	100,0
Кровотечение	40	71,4
Зуд	19	33,9

выполнения. Наиболее часто в лечении ХАТ используется сдвижная анопластика. Среди многочисленных вариантов анопластики для хирургического лечения ХАТ, по нашему мнению, приемлем наиболее простой вариант сдвижной пластики по J. Musiari (1954 г.) [10].

Цель работы – определить эффективность простой анопластики в лечении пациентов с ХАТ независимо от характера тонуса сфинктера.

Материалы и методы

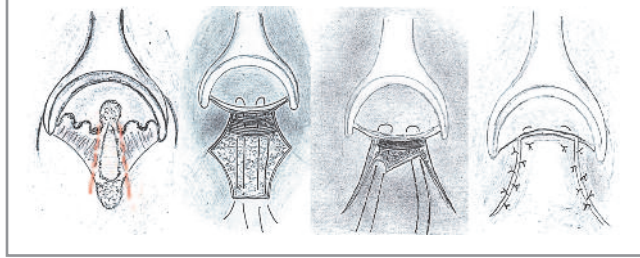
С января 2013 г. по декабрь 2016 г. в Московском медицинском центре «ОН КЛИНИК» проведено лечение 56 пациентам с ХАТ. Возраст больных – от 27 до 62 лет (в среднем 44,3±7,9 года). Длительность заболевания от 3 до 12 мес. Хирургическое лечение проводилось в условиях стационара одного дня. Демографические данные и клинические признаки заболевания пациентов, включенных в анализ, представлены в табл. 1, 2.

Всем пациентам с ХАТ в течение 2–3 нед проведено пробное консервативное лечение с включением в протокол консервативной терапии, медикаментозная релаксация внутреннего сфинктера 0,3% нифедипиновой мазью. Неэффективность консервативного лечения являлась показанием к хирургическому лечению.

Техника операции

Предоперационная подготовка проводилась препаратом Фортранс. Хирургическое лечение осуществлялось под спинальной анестезией в стандартном положении для литотомии. Профилактически до проведения анестезии вводили внутривенно 1 г цефазолина и 500 мг метронидазола. После релаксации анального сфинктера в просвет анального канала вводится зеркало Фанслера, проводится ревизия анального канала и нижеампулярного отдела прямой кишки. Осматриваются крипты для исключения неполного внутреннего свища. Далее начинается этап иссечения АТ и мобилизации кожного лоскута (рис. 1). Острым путем (скальпелем) проводится 2 радиальных разреза от «зубчатой линии» к перианальной области, выкраивается трапециевидный лоскут. Электрокоагуляция не используется во избежание образования очагов некроза на раневых поверхностях и на кожном лоскуте. Для создания подвижности кожного лоскута необходимо отделить лоскут от волокон внутреннего и подкожной части наружного сфинктера. Длина мобилизованного лоскута должна быть в 1,5–2 раза больше размера трещины и в 2 раза превышать ее по ширине. Лоскут

Рис. 1. Техника операции.
Fig. 1. Surgery technique.



должен состоять из кожи и подкожной клетчатки. Рубцово-измененная ткань трещины вместе с гипертрофированным сосочком и «сторожевым бугорком» отсекается от мобилизованной части кожного лоскута. Также проводится мобилизация слизистой анального канала выше «зубчатой линии» на 1–2 см. Перед проведением перемежения мобилизованного лоскута осуществляется тщательный гемостаз раневой поверхности с применением точечной электрокоагуляции либо прошиванием сосуда синтетическим рассасывающимся шовным материалом (3/0 PGA). Далее накладывают 2 салазочных шва (2/0 PGA) на края трапециевидного лоскута, прошивая слизистую анального канала и нижеампулярного отдела, швы затягиваются после удаления анального зеркала. Лоскут фиксируется к анальному каналу. Далее края лоскута фиксируются ко дну раны. Операция завершается орошением зоны операции 1% раствором диоксида и обработкой раствором Бедатина. Перемещенный лоскут укрывается коллагеновой губкой.

Послеоперационное ведение

В послеоперационном периоде постельный режим предписывался до восстановления двигательной активности после проведения спинальной анестезии. Медикаментозная задержка стула не проводилась, поскольку предоперационная подготовка осуществлялась препаратом Фортранс. В течение суток пациенты находились в стационаре одного дня, где проводилась анальгетическая и антибактериальная терапия (цефазолин 2 г/сут + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки). В дальнейшем пероральный прием метронидазола продолжен в течение 5 дней 3 раза в сутки. Обезболивание пациентов в течение первых суток после операции проводилось внутримышечным введением ненаркотических анальгетиков – кеторолака трометамин. При необходимости обезболивание дополнялось введением 5% раствора Трамадола 50–100 мг. После контрольного осмотра пациенты возвращались домой для проведения амбулаторного лечения. Контрольные обследования проводились в 5–7 и 15-й день после операции. Оценка болевого синдрома осуществлялась на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 мм – отсутствие боли и 100 мм – нестерпимая боль. Болевой синдром оценивался через 24 ч и на 2, 3, 4, 5, 6, 7-й день после операции. Учитывалась длительность перорального приема кеторолака трометамин и количество его потребление.

Местное лечение

Пациенты самостоятельно проводили уход за раной анального канала, которая дважды в сутки после гигиенического душа промывалась 0,05% раствором хлоргексидина, обрабатывалась раствором Бетадина. В просвет анального канала вводился 1 г 0,2% нифедипиновой мази. Рана укрывалась марлевой салфеткой с водорастворимой мазью Левомеколь. Нифедипиновая мазь использовалась на протяжении 6 нед.

Статистический анализ

Анализ данных проводили с SPSS версии 18.0 (SPSS, Chicago, IL). Цифровые данные, отвечающие нормальному

Показатель	Результат
Время операции, мин*	28,9±2,8 (25–34)
Время госпитализации, ч*	23±1,9 (21–27)
Трамадол после операции, мг*	13,4±0,2 (0–50)
Первая дефекация, ч*	39,4±5,4 (33–48)
Период нетрудоспособности, дни	12,8 (10–14)

*Значения выражены как медиана и диапазон – Mean±SD (min–max).

распределению, представлены как среднее со стандартным отклонением или медиана и диапазон. Непараметрические переменные (продолжительность пребывания в стационаре) выражены средней (с диапазоном).

Результаты

Средняя продолжительность операции составила 28,9±2,8 мин. Анальгетическая терапия Трамадолом потребовалась 15 (26,8%) пациентам, составила в среднем 13,4±0,2 мг. В остальных случаях пациенты получали плановую терапию кеторолаком трометамином. Первая дефекация на фоне приема препарата Форлакс (10 г на ночь) возникла через 39 ч после операции. Результаты представлены в табл. 3.

Болевой синдром в 1-е сутки по шкале ВАШ составил 45,3±5,03 (40–50) мм, что потребовало в среднем 26,4±4,8 (20–30) мг кеторолака трометамин. К 7-му дню болевой синдром по шкале ВАШ составил 27,3±5,2 (20–40) мм, что требовало потребления в среднем 12,8±5,9 (0–30) мг анальгетика (рис. 2).

Средний период нетрудоспособности составил 12,8±1,8 (10–14) дней. Осложнения развились у 5 (9,0%) пациентов. Частичная ретракция лоскута возникла у 3 (5,4%) пациентов. В 2 (3,6%) случаях возникло нагноение раны, что потребовало местного лечения в течение 6 нед. В срок до 12 мес прослежены все пациенты, рецидива АТ не выявлено. Признаков недержания не выявлено.

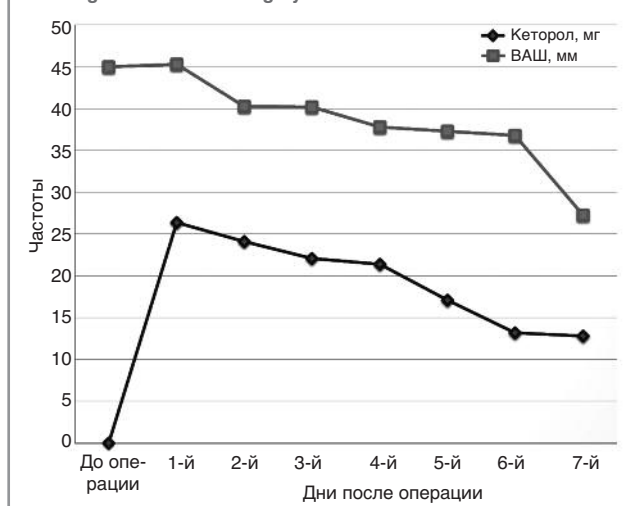
Обсуждение

АТ в структуре проктологических заболеваний занимает 3-е место (8,3–9,4%) после таких заболеваний, как колиты и геморрой [11]. Наиболее часто этим недугом страдает трудоспособный контингент лиц [12]. В настоящее время в литературе описано множество теорий развития АТ: механическая, сосудистая, нервно-рефлекторная, инфекционная, эндокринная, психосоматическая и др. [13, 14]. Однако ни одна из теорий не объясняет в полной мере патологические механизмы ее развития. Поэтому можно согласиться с мнением А.А. Заремба (1978 г.), который считает, что трещина заднего прохода является полиэтиологическим заболеванием [15].

Возникновение АТ приводит к развитию спазма внутреннего сфинктера и развитию порочного круга, что вызывает нарушение микроциркуляции в зоне анодермы. Это приводит к нарушению репаративных процессов: развитию гипертрофических и рубцовых изменений в области возникшего дефекта анодермы, приводя к формированию ХАТ [16, 17].

Общепринято, что острая АТ нуждается в консервативном лечении. Модификация питания, потребление пищевых волокон на основе семян подорожника либо осмотических слабительных, а также местное лечение свечами и мазями с наличием местных анестетиков или гидрокортизона в большинстве случаев купирует болевой синдром [18]. Но консервативное лечение не гарантирует заживления АТ. М. Gough и А. Lewis (1983 г.) сообщают, что консервативное лечение было эффективно у 54%, однако при наблюдении за этими больными в сроки до 4 лет установлено, что у 1/2 из них возникают рецидивы, вынуждая проводить повторные курсы консервативного лечения [19].

Рис. 2. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ и динамика потребления анальгетиков после операции.
Fig. 2 Pain severity according to VAS scores and dynamics of analgesics use after surgery



В различных протоколах консервативного лечения АТ не даются рекомендации по модификации питания. Это приводит к снижению эффективности лечения, поскольку нарушение ритмов формирования каловых масс и дефекации играет важную роль в образовании трещин заднего прохода [20]. Следует также учитывать длительность проводимого консервативного лечения, которая не может быть менее 6 нед, что обусловлено биологическими сроками эпителизации трещины. Необходимо учитывать соблюдение пациентом рекомендаций по лечению. Исчезновение болей при дефекации не является критерием того, что трещина зажила. В связи с этим телефонные интервью-опросы не являются критерием эффективности лечения. Возвращение прежних пищевых привычек, запоры или понос вызывают рецидив болей, провоцируя формирование ХАТ [21].

Современные представления о роли спазма внутреннего сфинктера в патогенезе АТ привели к внедрению в лечебную практику методики «химической сфинктеротомии». F. Guillmot и соавт. в 1993 г. впервые использовали нитроглицериновую мазь для медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера, а P. Loder и соавт. (1994 г.) публикуют первые результаты применения нитроглицериновой мази у больных с АТ [22]. W. Jost и K. Schimrigk (1993 г.) внедрили в практику лечения ХАТ инъекции ботулинического токсина [23].

Эффективность нехирургических методов лечения АТ проанализирована в Кокрановском обзоре R. Nelson (2006 г.) [24]. Средства «химической сфинктеротомии» (органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов, инъекции ботулинического токсина) революционировали лечение АТ, однако полностью не решили проблему лечения. Рецидив заболевания отмечается в 40–50% [24].

Таким образом, для ХАТ, резистентной к консервативному лечению, хирургическое лечение является методом выбора. Боковая подкожная сфинктеротомия считается «золотым стандартом» терапии для ХАТ, которая приводит к быстрому заживлению трещины с минимальной частотой рецидива (менее чем 10%) в отдаленном периоде [25]. Однако «золотой стандарт» лечения связан с развитием в послеоперационном периоде транзиторного ухудшения анального держания у 30%, а в некоторых случаях может стать постоянным [26]. Явление недержания может сохраняться на длительный срок, особенно у пациенток с перенесенными повторными вагинальными родами. В этой связи используются сфинктеросохраняющие методики лечения: фисуротомия и иссечение трещины в сочетании с медикаментозной релаксацией внутреннего сфинктера, иссечение трещины в сочетании с инъекцией ботулинического токсина, а также различные методы анопластики [27].

Обоснованием такого типа манипуляции является устранение не только спазма внутреннего сфинктера, но и ликвидация рубцового сужения анального канала, что характерно при ХАТ. Морфологическое подтверждение развития прогрессирующего рубцового процесса получено в работе Е.А. Рогожкиной (2017 г.) [21]. На это указывал в 1939 г. W. Miles, предлагая проводить пектенотомию.

Теоретическое преимущество метода анопластики перед иссечением трещины заключается в том, что раневой дефект анодермы закрывается васкуляризированным кожным трансплантатом, что способствует заживлению раны по типу первичного, а не вторичного натяжения. Предотвращается развитие вторичного стеноза анального канала, поскольку диаметр канала фактически увеличен имплантацией перемещенного кожного лоскута. Нами выбран простой вариант анопластики, предложенный J. Musiari (1954 г.), модифицированный Р. Giordano и соавт. (2009 г.) [10, 28].

Настоящая методика проста в исполнении по сравнению с другими видами анопластики. Болевой синдром купируется пероральным приемом анальгетиков, что важно при лечении пациентов в условиях стационара одного дня. Применение анопластики для лечения ХАТ рекомендовалось пациентам с отсутствием спазма внутреннего сфинктера [28].

Результаты настоящего исследования показывают, что метод сдвижной анопластики применим к пациентам независимо от тонуса сфинктера. Осложнения развились у 5 (9,0%) пациентов. Частичная ретракция лоскута возникла у 3 (5,4%) пациентов. В 2 (3,6%) случаях возникло нагноение раны, что потребовало местного лечения в течение 6 нед. Анализ осложнений показывает, что при выполнении анопластики следует соблюдать определенные технические приемы, которые позволяют сохранить жизнеспособность кожного лоскута. Нами не отмечено возникновение рецидива трещины в зоне перемещенного лоскута, что свидетельствует о прочности лоскута. Однако нами учитывался тот факт, что техника операции не может предотвратить предполагаемые причины развития трещины (склонность к запорам, пищевые привычки и т.д.). В связи с этим всем оперированным пациентам рекомендовали менять тип питания, использовать пищевые волокна для коррекции консистенции стула.

Таким образом, полученные результаты лечения свидетельствуют, что анопластика при лечении ХАТ, резистентной к консервативной терапии, является альтернативой боковой сфинктеротомии.

Заключение

Анопластика сдвижным лоскутом является простой, безопасной и сфинктеросохраняющей операцией для лечения ХАТ, не поддающейся консервативному лечению.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Dykes SL, Madoff RD. Benign Anorectal: Anal Fissure. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE et al., eds. The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. NY: Springer Science and Business Media LLC, 2007; p. 178–91.
- Жарков Е.Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Zharkov E.E. Kompleksnoe lechenie khronicheskoi anal'noi treshchiny: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009 (in Russian).]
- Gupta P. Randomized, controlled study comparing sitz-bath and no-sitz-bath treatments in patients with acute anal fissures. ANZ J Surg 2006; 76 (8): 718–21.
- Шельгин Ю.А., Подмаренкова Л.Ф., Жарков Е.Е. Возможности медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у больных с хронической анальной трещиной. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005; 2: 87. [Shelygin Yu.A., Podmarenkova L.F., Zharkov E.E. Vozmozhnosti medikamentoznoi relaksatsii vnutrennego sfinktera u bol'nykh s khronicheskoi anal'noi treshchiny. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2005; 2: 87 (in Russian).]
- Aivaz O, Rayhanabad J, Nguyen V et al. Botulinum toxin A with fissurectomy is a viable alternative to lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. Am Surg 2009; 75: 925–8.
- Lindsey I, Jones OM, Cunningham C et al. Chronic anal fissure. Br J Surg 2004; 91 (3): 270–79.
- Casillas S, Hull TL, Zutshi M. Incontinence after a lateral internal sphincterotomy: are we underestimating it? Dis Colon Rectum 2005; 48 (6): 1193–9.
- Owen HA, Edwards DP, Khosravi K et al. The house advancement anoplasty for treatment of anal disorders. JR Army Med Corps 2005; 152 (2): 87–8.
- Singh M, Sharma A, Gardiner A et al. Early results of a rotational flap to treat chronic anal fissures. Int J Colorect Dis 2005; 20 (4): 339–42.
- Musiari JP. Estenosis de ano. Sem Méd 1954; 104: 803–4.
- Врублевский В.А., Милитарев Ю.М. Распространенность болезней прямой и ободочной кишки у взрослого населения Москвы. Проблемы проктологии. 1983; 4: 6–10. [Vrublevskii V.A., Militarev Yu.M. Rasprostranennost' boleznei priamoj i obodochnoi kishki u vzroslogo naseleniia Moskvy. Problemy proktologii. 1983; 4: 6–10. (in Russian).]
- Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. М.: Медицина, 1984. [Fedorov V.D., Dul'tsev Yu.V. Proktology. Moscow: Meditsina, 1984. (in Russian).]
- Благодарный Л.А., Полетов Н.Н., Жарков Е.Е. Патогенез анальных трещин. Колопроктология. 2007; 1 (19): 38–41. [Blagodarnyi L.A., Poletov N.N., Zharkov E.E. Patogenez anal'nykh treshchin. Koloproktologiya. 2007; 1 (19): 38–41 (in Russian).]
- Жарков Е.Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Zharkov E.E. Kompleksnoe lechenie khronicheskoi anal'noi treshchiny. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009 (in Russian).]
- Заремба А.А. Клиническая проктология. Рига: Звайгзне, 1978. [Zaremba A.A. Clinical proktology. Riga: Zvaigzne, 1978 (in Russian).]
- Madalinski M, Kalinowski L. Novel options for the pharmacological treatment of chronic anal fissure-role of botulin toxin. Cur Clin Pharmacol 2009; 4: 47–2.
- Van Outryve M. Physiopathology of the anal fissure. Acta Chir Belg 2006; 106: 517–18.
- Коплатадзе А.М., Стригунова Л.В., Шмаков В.А., Алекперов Э.Э. Современные принципы лечения анальной трещины. В кн.: Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. Уфа, 2007; с. 55. [Koplatadze A.M., Strigunova L.V., Shmakov V.A., Alekperov E.E. Sovremennye printsipy lecheniia anal'noi treshchiny. V kn.: Aktual'nye voprosy koloproktologii: materialy II s'ezda koloproktologov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem. Ufa, 2007; s. 55 (in Russian).]
- Gough MJ, Lewis A. The conservative treatment of fissure-in ano. Br J Surg 1983; 70: 175–6.
- Zinicola R, Cracco N, Totaro A et al. A simple bowel habit score for colorectal patients. Int J Colorectal Dis 2017; 32 (1): 143–5.
- Рогожкина Е.А. Дифференцированный патогенетический подход к лечению хронических анальных трещин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2017. [Rogozhkina E.A. Differentsirovannyi patogeneticheskii podkhod k lecheniiu khronicheskikh anal'nykh treshchin. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rostov-na-Donu, 2017 (in Russian).]
- Loder PB, Kamm MA, Nicholls BJ. Reversible chemical sphincterotomy by local application of glyceryl trinitrate. Br J Surg 1994; 81: 1386–89.
- Jost WH, Schimrigk K. Use of botulinum toxin in anal fissure. Dis Colon Rectum 1993; 36 (10): 974.
- Nelson R. Non-surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18: CD003431.
- Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure-a new technique. Proc R Soc Med 1969; 62 (7): 713.
- Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. Gastroenterology 2004; 126: S3–S7.
- Pelta AE, Davis KG, Armstrong DN. Subcutaneous fissurotomy: a novel procedure for chronic fissure-in-ano. review of 109 cases. Dis Colon Rectum 2007; 50 (10): 1662–67.
- Giordano P, Gravante G, Grondona P et al. Simple Cutaneous Advancement Flap Anoplasty for Resistant Chronic Anal Fissure: A Prospective Study. World J Surg 2009; 33 (5): 1058–3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Зарядский Евгений Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием колопроктологии «ОН Клиник». E-mail: proctolog52@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5495-3101>

Evgenii A. Zagryadskiy – D. Sci (Med.), Prof., Medical Center "ON CLINIC". E-mail: proctolog52@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5495-3101>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Современные методы профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде

М.В. Костюченко✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия
✉surgebox@yandex.ru

Аннотация

Венозные тромбоэмболические осложнения после хирургических вмешательств, несмотря на активную профилактику, значительно осложняют восстановление пациента и продолжают занимать агрессивные позиции по летальным исходам. В раннем послеоперационном периоде их доля у пациентов общехирургического профиля достигает 11%, в большинстве случаев (до 70–75%) венозные тромбозы протекают бессимптомно и являются находками при ультразвуковых исследованиях или выявляются уже после клинических признаков тромбоэмболии легочной артерии. Вероятность развития тромбоэмболических осложнений зависит от характера нозологии и вида оперативного вмешательства, а также индивидуальных патофизиологических особенностей пациента, приводящих к гиперкоагуляции, повреждению сосудистой стенки как осложнению основного заболевания, сопутствующих заболеваний, наличия тромбозов в анамнезе, генетических мутаций. Базируясь на выявлении предрасполагающих факторов и определении группы риска, современные схемы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений включают комплекс фармакологических и механических мероприятий, позволяющий в большинстве случаев предотвратить тромбообразование. Тем не менее, учитывая значительное влияние неотложной хирургической патологии, зачастую сопровождающейся развитием эндотоксикоза, на сосудистую стенку и микроциркуляторное русло, рассматривается вопрос о возможном дополнении комплекса профилактических мер флеботропными препаратами у больных с сопутствующей варикозной болезнью и ограничением подвижности в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, венозные тромбоэмболические осложнения, профилактика.

Для цитирования: Костюченко М.В. Современные методы профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 102–107. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190570

Review

Modern methods for the prevention of thromboembolic complications in the postoperative period

Marina V. Kostiuchenko✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉surgebox@yandex.ru

Abstract

Despite active prevention, venous thromboembolic complications following surgery significantly complicate the patient's recovery and continue to occupy aggressive positions on fatal outcomes. In the early postoperative period, in general surgery profile patients their proportion reaches 11%. In most cases (up to 70–75%), venous thrombosis is asymptomatic and is detected either by ultrasound or after clinical signs of pulmonary embolism become evident. The likelihood of thromboembolic complications depends on a nature of nosology and a type of surgical intervention, as well as on the patient's individual pathophysiological features that lead to hypercoagulation, damage to the vessel wall as a complication of the underlying disease, concomitant diseases, history of thrombosis and genetic mutations. Based on an identification of predisposing factors and a determination of risk groups, modern schemes for the prevention of venous thromboembolic complications include a complex of pharmacological and mechanical procedures, which in most cases prevent thrombosis. However, given a significant impact of urgent surgical pathology which is often accompanied by an endotoxemia development, on the vascular wall and microvasculature, the possible supplementation of the complex of prevention procedures with phlebotropic drugs in patients with concomitant varicose disease and limited mobility in the postoperative period is considered.

Key words: postoperative complications, venous thromboembolic complications, prevention.

For citation: Kostiuchenko M.V. Modern methods for the prevention of thromboembolic complications in the postoperative period. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 102–107. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190570

При хирургических вмешательствах отмечаются нарушение сосудистой стенки и выброс большого количества тканевого фактора в кровоток, способствуя тромбообразованию, поэтому профилактика развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) является одной из важнейших и актуальных задач в современной хирургии. Однако, даже несмотря на проводимую профилактику, после операций на органах брюшной полости ВТЭО встречаются в 3–5% случаев, при этом до 70–75% тромбозов глубоких вен нижних конечностей после общехирургических операций протекают бессимптомно, зачастую единственным клиническим проявлением является тромбоэмболия [1–4]. Исследования с меченым фибриногеном также подтвердили большую частоту «немых», без каких-либо клинических проявлений, тромбозов – тромбы в венозном русле нижних конечностей после операций на органах брюшной полости обнаруживаются в 28–33% случаев, на фоне онкологии – в 66%, но только у 0,7–3,5% пациентов были выявлены клинические проявления тромбозов [5]. В отсутствие направленной профилактики их развитие

значительно учащается: риск послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей у хирургических больных достигает 19–58% [1, 3, 4, 6–9].

Частота тромбоэмболических осложнений также колеблется в зависимости от области хирургического вмешательства и его срочности. У онкологических больных в абдоминальной хирургии наибольшая частота тромбоэмболических осложнений по данным литературы встречалась после гастрозофагеальных вмешательств, составляя 4,2%, и в гепатопанкреатобилиарной хирургии – 3,6%, несмотря на проводимую профилактику [3].

В неотложной хирургии частота тромбозов вен в раннем послеоперационном периоде у пациентов общехирургического профиля достигает 11% на фоне проводимой стандартной профилактики, развитие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – самого грозного осложнения – в исследованиях наблюдалось также чаще – в 37%, являясь причиной 1/3 всех летальных исходов у пациентов с перитонитом [3, 10–12].

Сочетанные и комбинированные поражения, требующие неотложных хирургических вмешательств, также

Таблица 1. Факторы, влияющие на тромбообразование при хирургических вмешательствах Table 1. Factors affecting thrombus formation at surgical interventions	
Причины тромбозов	Ключевые патофизиологические аспекты, способствующие тромбообразованию
Хирургические вмешательства	<ul style="list-style-type: none"> Отмечаются нарушение сосудистой стенки и выброс большого количества тканевого фактора в кровоток, операционная агрессия активирует свертывающую систему крови, до 10 сут отмечаются рост уровня фибриногена, С-реактивного белка, D-димера и менее выраженное снижение антитромбина III, свидетельствующие о возникновении очага острого воспаления в ответ на значительную операционную травму и активации параллельно идущих процессов свертывания и фибринолиза [18–20] Состояние системы гемостаза у раненых характеризуется развитием тромбинемии с первого дня после ранения, сохраняющейся более 35 сут лечения [2] Нарушение тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у 40,4% раненых при раннем начале медикаментозной профилактики и у 77,9% в случае профилактики на этапе специализированной помощи (II этап) [2]
Характер заболевания (травмы)	<ul style="list-style-type: none"> Комбинированная и сочетанная травма, политравма Перитонит (повышение ВБД) Злокачественные образования (гиперкоагуляция)
Интраоперационные особенности	<ul style="list-style-type: none"> Наркоз с миорелаксацией вызывает дилатацию мышечных вен и замедляет отток крови из нижних конечностей [21] Пневмоперитонеум при видеоэндоскопических вмешательствах способствует венозной гипертензии в системе нижней полой вены и может повышать степень риска ВТЭО [22] Вариант закрытия брюшной полости (натяжная герниопластика) [19]
Послеоперационный период	<ul style="list-style-type: none"> Длительный малоподвижный режим Парез желудочно-кишечного тракта, эндотоксикоз Повышение ВБД, уровень 7 мм рт. ст. – верхняя граница безопасного повышения ВБД [19] Ношение бандажа в послеоперационном периоде влияет на давление в венозной системе нижней полой вены [23] Неадекватная инфузионная коррекция и гидратация [11]
Внутрисосудистые манипуляции	Постинъекционные тромбофлебиты развиваются в местах травмы венозной стенки в точках пункции
Приобретенные гиперкоагуляционные состояния вследствие приема фармакологических препаратов	<ul style="list-style-type: none"> Прием оральных контрацептивов увеличивает риск развития тромбозов и тромбофлебитов в 5 раз Синтетические эстрогены повышают синтез прокоагулянтных факторов, снижают содержание антитромбина III, повышается фибринолитическая активность крови, возрастает тенденция к агрегации тромбоцитов [24, 25]
Повышение свертываемости крови при онкологии	<ul style="list-style-type: none"> Злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений, повышает риск венозных тромбозов в 4–7 раз [18, 26, 42] Изменение системы гемостаза у онкологических больных обусловлено выбросом в кровяное русло высокоактивного тканевого тромбопластина, активаторов фибринолиза, поступлением в кровоток специфических прокоагулянтов, фибринолитических субстанций, таких как плазминоген, активаторы плазминогена урокиназного типа и его ингибиторы (PAI-I, анексин II), изменением активности D-димера, фибринопептида А, фактора VIIa, протромбина 1–2, и комплекса тромбин-антитромбин [27]
Наследственные тромбофилии	<ul style="list-style-type: none"> Наиболее часто у пациентов с тромбозами факторами тромбофилии выступают лейденовская мутация фактора V (20%), дефицит протеина С (3–5%), дефицит протеина S (1,5%), дефицит антитромбина III (1–3%) [17, 18] Наибольшие изменения гемостаза выявляются у хирургических пациентов, имеющих генетические мутации [14] Генетические дефекты системы гемостаза выявлены у 60% раненых с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в послеоперационном периоде [2]
Сопутствующая варикозная болезнь	<ul style="list-style-type: none"> Дистрофические изменения в стенках вен с расширением их диаметра и варикозной трансформацией [28] Несостоятельность клапанов Нарушение венозной гемодинамики; замедление скорости кровотока, турбулентный ток крови Повреждения интимы вен на фоне персистирующего воспалительного процесса [18, 29] Венозные тромбозы в анамнезе [17]
Сопутствующее ожирение	<ul style="list-style-type: none"> Малоподвижность больных и повышение ортостатической нагрузки на нижние конечности с повышением венозного давления в системе нижней полой вены, повышенный риск тромбозов при ИМТ > 25 кг/м² Повышение в крови концентрации насыщенных жирных кислот провоцирует агрегацию тромбоцитов и фиксацию их к интиме вен [30, 31]
Примечание. ВБД – внутрибрюшное давление, ИМТ – индекс массы тела. Note. IAP – intra-abdominal pressure, BMI – body mass index.	

значительно усугубляют риск венозных тромбозов в послеоперационном периоде. Частота тромбозов при операциях на органах брюшной полости составляет 19–58% и 42,5% при переломах костей таза, у пострадавших с политравмой тромбоэмболические осложнения встречаются в 40–77% случаев и характеризуются скрытым клиническим течением, трудностью лечения, высокой летальностью – фатальная ТЭЛА наблюдается в 10% [2, 13, 14]. У пострадавших с огнестрельными ранениями живота по данным ультразвукового ангиосканирования венозный тромбоз выявлен в 10,6% с преобладанием дистальных окклюзивных тромбозов голени (63,6%) и бедра (24,2%), проксимальные окклюзивные тромбозы были обнаружены у 9,1%, пристеночные тромбозы составили 3% [2].

Исследования лабораторных параметров свертывающей системы крови показали, что их изменения могут наблюдаться в течение достаточно длительного периода после хирургического вмешательства – до 30–35 сут, высокий риск развития тромбоэмболических осложнений сохраняется и в отсроченном послеоперационном периоде – более 91 дня с момента операции [2, 3].

Основными предрасполагающими факторами тромбообразования являются малая подвижность пациентов в раннем послеоперационном периоде, сопутствующие патофизиологические синдромы, связанные с нарушением сосудистой стенки и выбросом биоактивных веществ, тканевого фактора в кровоток, повышением давления в системе нижней полой вены, гиперкоагуляционными состояниями, обусловленными как основным заболеванием, так и сопутствующей патологией (табл. 1). Во многих работах рассматривается роль варикозной болезни вен нижних конечностей и хронической лимфовеенозной недостаточности (достаточно широко распространенного заболевания, около 30–60%) в усугублении риска послеоперационных тромбозов в связи с дистрофическими изменениями в стенках вен, варикозной трансформацией и повреждением интимы вен на фоне персистирующего воспалительного процесса [15–18].

Основываясь на результатах метаанализа многочисленных данных, современные клинические рекомендации предполагают осуществлять профилактику тромбоэмболических осложнений в зависимости от веро-

Баллы			
1	2	3	5
<ul style="list-style-type: none"> • 41–60 лет • Малая операция • ИМТ > 25 кг/м² • Отек нижних конечностей • Варикозное расширение вен • Беременность или послеродовой период • Невынашивание беременности в анамнезе • Прием эстрогенов/гестагенов • Сепсис (менее 1 мес) • Тяжелое заболевание легких, в том числе пневмония (менее 1 мес) • Нарушение функции дыхания • Острый инфаркт миокарда • Застойная сердечная недостаточность (менее 1 мес) • Анамнез воспалительного заболевания кишечника • Терапевтический пациент на постельном режиме 	<ul style="list-style-type: none"> • 61–74 года • Артроскопическая операция • Большая открытая операция (более 5 мин) • Лапароскопическая операция (более 45 мин) • Онкология • Постельный режим (более 3 сут) • Гипсовая повязка • Катетер в центральной вене 	<ul style="list-style-type: none"> • >74 лет • Анамнез ВТЭО • Семейный анамнез ВТЭО • Лейденская мутация • Мутация в гене протромбина • Волчаночный антикоагулянт • Антитела к кардиолипину • Повышение уровня гомоцистеина в плазме • Гепарининдуцированная тромбоцитопения • Другие тромбофилии 	<ul style="list-style-type: none"> • Инсульт (менее 1 мес назад) • Замена крупного сустава • Перелом бедра, костей таза, голени • Травма спинного мозга (менее 1 мес назад)

Степень риска	Характеристика пациентов
Низкая	<ul style="list-style-type: none"> • Малые операции длительностью не более 60 мин, у пациентов до 40 лет без дополнительных факторов риска • ВТЭО • Острые нехирургические заболевания, не требующие постельного режима
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> • Большие операции у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска • Большие гинекологические операции у пациенток моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами • Малые операции у пациентов старше 60 лет • Малые операции у пациентов 40–60 лет с факторами риска • Изолированные переломы костей голени • Разрыв связок и сухожилий голени • Госпитализация с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA • Острые инфекционные или воспалительные заболевания, требующие постельного режима • Острые заболевания легких с дыхательной недостаточностью, не требующие искусственной вентиляции легких • Ожоги площадью до 20% поверхности тела • Термоингаляционная травма 2-й степени
Высокая	<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис • Наличие верифицированной тромбофилии • Большие операции у пациентов старше 60 лет • Большие операции у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭО (ВТЭО в анамнезе, рак, тромбофилии и пр.) • Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах бедра • Тяжелая и сочетанная травма, повреждение спинного мозга • Ожоги площадью более 20% поверхности тела • Термоингаляционная травма 3-й степени • Осложнения ожоговой болезни • Химио-, рентгено- или радиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями • Ишемический инсульт с параличом • Острое заболевание легких с дыхательной недостаточностью, требующее искусственной вентиляции легких

Степень риска ВТЭО	Комплекс профилактических мероприятий	Продолжительность профилактических мероприятий
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Максимально быстрая активизация пациентов • Компрессионный (профилактический) трикотаж интраоперационно и в послеоперационном периоде 	До полной активизации
Умеренный риск	<ul style="list-style-type: none"> • НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия в профилактических дозах и в сроки, рекомендуемые производителем для больных с умеренным риском • Компрессионный (профилактический) трикотаж интраоперационно и в послеоперационном периоде 	До выписки, но не менее 7 дней
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия в профилактических дозах и в сроки, рекомендуемые производителем для больных с высоким риском • Компрессия (компрессионный трикотаж и/или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей) 	<ul style="list-style-type: none"> • Не менее 7 дней • После крупных операций по поводу онкологии и у пациентов с ВТЭО в анамнезе целесообразно продлить введение НМГ до 4 нед (наиболее эффективны эноксапарин и далтепарин) • У больных с ограниченной мобильностью – пока сохраняется риск развития ВТЭО

Примечание. НМГ – низкомолекулярные гепарины, НФГ – нефракционированный гепарин.
Note. LMWH – low-molecular-weight heparins, UFH – unfractionated heparin.

ятности их развития, группы риска, к которой относится пациент (табл. 2, 3). Распределение больных по группам риска учитывает такие индивидуальные антропометрические факторы, как возраст, избыточная масса тела, характер патологии (наличие онкологического процесса, осложнений и т.д.) и объем оперативного вмешательства, анамнез ВТЭО, приобретенных и врожденных коагулопатий.

В настоящее время профилактику ВТЭО проводят всем пациентам, и большинство клинических рекомендаций относительно ведения послеоперационного периода указывает в качестве профилактики тромбозов и ТЭЛА введение гепаринов [17, 28, 32]. Кроме антикоагулянтной терапии, комплексная профилактика в зависимости от степени риска включает механические способы и раннее прекращение постельного режима (табл. 4).

Таблица 5. Классификация флебопротекторов
Table 5. Classification of phlebotectives

Группа	Вещество	Оказываемый эффект [18, 35–38]
γ-Бензопироны (флавоноиды)	<ul style="list-style-type: none"> • Диосмин, кверцетин • Флавоноиды, МОФФ • Гесперидин • Рутин и ГЭР и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Противоотечный и капилляропротективный • Обладают ангиопротекторным и вентонизирующим действием, повышают тонус вен, уменьшают проницаемость венозной стенки, улучшают микроциркуляцию и лимфатический дренаж • Диосмин и гесперидин также обладают антигеморрагическим, противовоспалительным эффектами • Гесперидин обладает доказанными антиоксидантными, противовоспалительными и высокими эндотелиопротекторными свойствами • Производные рутина хорошо повышают тонус гладкой мускулатуры стенки вены, обладают противоотечным действием • Наиболее высокая аффинность к венозной стенке доказана для МОФФ и ГЭР
Сапонины	<ul style="list-style-type: none"> • Экстракт семян конского каштана, эсцин • Экстракт иглицы 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшают проницаемость капилляров и отечность тканей, повышают венозный тонус • Капилляропротекция • Ангиопротекторные и антиоксидантные свойства • Обладают некоторым антикоагулянтным эффектом
Другие растительные экстракты (олигомеры)	<ul style="list-style-type: none"> • Пикногенолы (очищенный экстракт виноградных косточек) • Экстракт гинкго двудольного • Производные алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокрипин) и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Противоотечный и капилляропротективный • Пикногенолы обладают вентоническим эффектом, укрепляют стенку капилляров, блокируют деградацию эластина и коллагена • Производные алкалоидов спорыньи обладают адреноблокирующей активностью, расширяют периферические сосуды и повышают венозный тонус • Экстракт гинкго – антиагрегационное, вентонизирующее, ноотропное, антигипоксическое, улучшающее микроциркуляцию
Синтетические препараты	<ul style="list-style-type: none"> • Кальция добезилат • Трибенозид • Гептаминол 	<ul style="list-style-type: none"> • Противоотечный и капилляропротективный • Улучшают микроциркуляцию, обладают противовоспалительной и вентонической активностью

Кроме гиперкоагуляции, существенную роль в развитии венозных тромбозов играет также состояние сосудистой стенки. В данном случае, по-видимому, незаслуженно забыты в схемах послеоперационной профилактики флебопротекторы, также повышающие тонус сосудистой стенки и имеющие положительный эффект на микроциркулятор-

ное русло. Использование веноактивных препаратов оказывает положительный эффект в случаях варикозной болезни, хронической венозной недостаточности и тромбозов на их фоне, препараты эффективны в отношении болей и воспаления. При тромбозах рекомендуют повышенные суточные дозы препаратов (для гидроксипро-

рутозидов – ГЭР в 1,5 раза, для микронизированной очищенной флавоноидной фракции – МОФФ в 2–3 раза) на срок 5–7 дней [33]. Терапевтический эффект флебопротекторов носит системный характер, затрагивая венозную систему не только нижних конечностей, но и других анатомических областей (верхние конечности, забрюшинное пространство, малый таз и др.) [34]. Прицельные исследования относительно эффектов флебопротекторов на сосудистую стенку в послеоперационном периоде в настоящий момент отсутствуют, однако, учитывая в большинстве случаев безопасность их применения и весьма значимый эффект при хронических изменениях сосудистой стенки, а также результаты их включения в комплексную терапию тромбозов, поднимается вопрос о целесообразности дополнения схем комплексной профилактики послеоперационных тромбозов комплексной профилактики послеоперационных тромбозов, особенно у пациентов с сопутствующей варикозной болезнью, хронической венозной недостаточностью. Большинство флебопротекторов растительного происхождения положительно воздействуют на микроциркуляторное русло и обладают антиоксидантными свойствами (табл. 5), что может явиться существенным вкладом в профилактику микроциркуляторных нарушений и окислительного стресса у больных с острой хирургической патологией, сопровождающейся эндотоксикозом.

Учитывая немаловажное значение синдрома гиперкоагуляции в структуре патофизиологических сдвигов у пациентов с послеоперационными тромбозами, среди флебопротекторов перспективной видится группа сапонинов, обладающих также антикоагулянтным эффектом. В клинических рекомендациях при хронических заболеваниях вен препараты на основе экстракта конского каштана используют в комплексной терапии на ранних стадиях C0S–C2S по классификации CEAP [39]. Комбинированный препарат на основе экстракта семян конского каштана в сочетании с тиамином (витамином В₁) Эскузан содержит смесь сапонинов (эсцин и просапогенин), а также биоактивные вещества других фармакологических групп, такие как биофлавоноиды (кверцетин, кемпферол и их дигликозильные производные), антиоксиданты (проантоцианидин А2) и кумарины (эскулин, фраксин) [40, 41]. Препарат обладает веноотонизирующим, антиэкссудативным, капилляропротективным, противоотечным и антиоксидантным действием, способен подавлять активность эластазы и гиалуронидазы, участвующих в разрушении протеогликанов – основных компонентов эндотелия и внеклеточного матрикса. Также препарат способен угнетать миграцию лейкоцитов, снижать адгезивную способность нейтрофилов и подавлять высвобождение воспалительных медиаторов, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров [37, 40]. В исследованиях отмечается эффективность препарата в отношении послеоперационных отеков, также демонстрируется сравнимый с компрессионной терапией результат [40]. Положительным моментом для применения в послеоперационном периоде является наличие Эскузана в виде жидкой формы, достаточно легко всасывающейся в ротовой полости. В группе высокого риска ВТЭО у пациентов с сопутствующей варикозной болезнью и более длительными ограничениями мобильности в послеоперационном периоде целесообразным видится дополнение комплекса профилактических мер флеботропными препаратами.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет утверждать, что современные комплексные схемы профилактики послеоперационных тромбозов, базирующиеся на индивидуализированной оценке риска тромбозов, позволили существенно сократить неблагоприятные исходы у хирургических больных. Тем не менее в неотложной хирургии, особенно у пациентов с сопутствующей патологией (варикозной болезнью, ожирением, онкологией, генными мутациями), частота венозных

тромбозов остается на более высоком уровне, что предполагает дальнейший поиск путей совершенствования комплекса профилактических мер с учетом патофизиологии данных групп больных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Андряшкин А.В., Кулиев С.А., Никишков А.С. и др. Профилактика венозных тромбозов и осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами: результаты observationalного поперечного исследования. *Флебология*. 2017; 11 (1): 17–20. [Andriashkin A.V., Kuliev S.A., Nikishkov A.S. et al. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami: rezul'taty observatsionnogo poperechnogo issledovaniia. *Flebologia*. 2017; 11 (1): 17–20 (in Russian).]
- Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Шабалин А.Ю. и др. Профилактика венозных тромбозов и осложнений при огнестрельных ранениях живота и таза. *Политравма*. 2016; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-pri-ognestrel'nykh-raneniiah-zhivota-i-taza> [Zubritskii V.F., Koltovich A.P., Shabalin A.Yu. et al. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii pri ognestrel'nykh raneniakh zhivota i taza. *Politramva*. 2016; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-pri-ognestrel'nykh-raneniiah-zhivota-i-taza> (in Russian).]
- Ян Сю. Инцидентность венозных тромбозов в европейской популяции: роль хирургических вмешательств. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 4 (83): 24–9. [Jan Siao. Intsidentnost' venoznykh trombozov v evropeiskoi populatsii: rol' khirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii*. 2017; 4 (83): 24–9 (in Russian).]
- Lee E, Kang SB, Choi SI et al. Prospective Study on the Incidence of Postoperative Venous Thromboembolism in Korean Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat* 2016; 48 (3): 978–89. DOI: 10.4143/crt.2015.311
- Затевахин И.И. Роль ультразвукового ангиосканирования в ранней диагностике бессимптомных острых венозных тромбозов системы нижней полой вены у оперированных больных. *Материалы III конференции Ассоциации флебологов России. Ростов-на-Дону, 2001*. [Zatevakhin I.I. Rol' ul'trazvukovogo angioskanirovaniia v rannei diagnostike bessimptomnykh ostryykh venoznykh trombozov sistemy nizhnei poloi veny u operirovannykh bol'nykh. *Materialy III konferentsii Assotsiatsii flebologov Rossii. Rostov-on-Don, 2001* (in Russian).]
- Bergquist D. *Postoperative thromboembolism: frequency, etiology, prophylaxis*. Berlin: Springer Verlag, 1983.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–73.
- Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45–51.
- Decousus H, Quéré I, Presles E et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. A large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152 (4): 218–24.
- Варданян А.В. Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбозов и осложнений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Vardanian A.V. Prognozirovanie i profilaktika posleoperatsionnykh venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008* (in Russian).]
- Кириенко А.И., Андряшкин В.В., Золотухин И.А. и др. Соблюдение клинических рекомендаций как условие предотвращения госпитальных тромбозов и осложнений. *Флебология*. 2016; 1: 4–7. [Kirienko A.I., Andriashkin V.V., Zolotukhin I.A. et al. Sobliudenie klinicheskikh rekomendatsii kak uslovie predotvrashcheniia gospi'tal'nykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Flebologia*. 2016; 1: 4–7 (in Russian).]
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90 (3): 446–55.
- Власов С.В. Механизмы развития, прогноз и профилактика тромбообразования при травмах и ортопедических операциях с высоким риском тромбозов и осложнений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинск-Кузнецкий, 2014. [Vlasov S.V. Mekhanizmy razvitiia, prognoz i profilaktika tromboobrazovaniia pri travmakh i ortopedicheskikh operatsiakh s vysokim riskom tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Leninsk-Kuznetskii, 2014* (in Russian).]
- Доржиев В.В., Миromanov А.М., Давыдов С.О. и др. Персонализированные аспекты развития венозных тромбозов и осложнений при политравме. *Политравма*. 2016; 4: 31–9. [Dorzheev V.V., Miromanov A.M., Davydov S.O. et al. Personalizirovannye aspekty razvitiia venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii pri politravme. *Politramva*. 2016; 4: 31–9 (in Russian).]

15. Азизов Г.А., Козлов В.И. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: особенности микроциркуляции. Вестн. РУДН. Серия «Медицина», 2003; 3: 117–20.
[Azizov G.A., Kozlov V.I. Khronicheskaya venoznaia nedostatochnost' nizhnikh konechnostei: osobennosti mikrotsirkulatsii. Vestn. RUDN. Seria "Meditsina", 2003; 3: 117–20 (in Russian).]
16. Дунаевская С.С. Хроническая венозная недостаточность – взгляд на проблему. Рус. мед. журн., «Медицинское обозрение». 2018; 2 (II): 60–3.
[Dunaevskaia S.S. Khronicheskaya venoznaia nedostatochnost' – vzgliad na problemu. Rus. med. zhurn., "Meditsinskoe obozrenie". 2018; 2 (II): 60–3 (in Russian).]
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 4 (Вып. 2): 3–52.
[Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO). Flebologiya. 2015; 4 (Vyp. 2): 3–52 (in Russian).]
18. Черняков А.В. Современные принципы лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Рус. мед. журн. 2017; 8 https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_principy_lecheniya_pacientov_s_hronicheskimi_zabolevaniyami_ven_nizhnih_konechnostey/#ixzz5wAT9iZQz
[Cherniakov A.V. Sovremennye printsipy lecheniya patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami ven nizhnikh konechnostei. Rus. med. zhurn. 2017; 8 https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_principy_lecheniya_pacientov_s_hronicheskimi_zabolevaniyami_ven_nizhnih_konechnostey/#ixzz5wAT9iZQz (in Russian).]
19. Клоков В.А., Хорев А. Н., Баранов А.А. Факторы риска тромбозомболических осложнений у больных вентральными грыжами больших размеров. Бюл. сиб. медицины. 2012; 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-u-bolnyh-ventralnymi-gryzhami-bolshih-razmerov>
[Klokov V.A., Khorev A. N., Baranov A.A. Faktory riska tromboembolicheskikh oslozhneniy u bolnykh ventral'nymi gryzhami bolshikh razmerov. Biul. sib. meditsiny. 2012; 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-u-bolnyh-ventralnymi-gryzhami-bolshih-razmerov> (in Russian).]
20. Лохвицкий С.В., Цешковский В.С., Цешковский М.В. Возможности профилактики венозных тромбозов в хирургической клинике. Медицина и экология. 2012; 4 (65). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-profilaktiki-venoznykh-trombozov-v-hirurgicheskoy-klinike>.
[Lokhvitskii S.V., Teshkovskii V.S., Teshkovskii M.V. Vozmozhnosti profilaktiki venoznykh trombozov v khirurgicheskoi klinike. Meditsina i ekologiya. 2012; 4 (65). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-profilaktiki-venoznykh-trombozov-v-hirurgicheskoy-klinike> (in Russian).]
21. Баешко А.А. Риск и профилактика венозных тромбозомболических осложнений в хирургии. Хирургия. 2001; 4: 61–7.
[Baeshko A.A. Risk i profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy v khirurgii. Khirurgiya. 2001; 4: 61–7 (in Russian).]
22. Lord RV, Hugh TV, Colenan MJ et al. The incidence deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. Med J Aust 1996; 164: 402–4.
23. Клоков В.А. Влияние абдоминального бандажа на венозную гемодинамику у больных вентральными грыжами больших размеров. Сиб. мед. обозрение. 2012; 75 (3): 67–70.
[Klokov V.A. Vliianie abdominal'nogo bandazha na venoznuiu gemodinamiku u bolnykh ventral'nymi gryzhami bolshikh razmerov. Sib. med. obozrenie. 2012; 75 (3): 67–70 (in Russian).]
24. Шишкова В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения. Земский врач. 2012; 3 (14): 5–11.
[Shishkova V.N. Podvodnye kamni sovremennoi kontratseptsii: fokus na risk trombozov i metabolicheskie narusheniya. Zemskii vrach. 2012; 3 (14): 5–11 (in Russian).]
25. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism; a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2012; 35: 191–205.
26. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. J Clin Oncol 2009; 27 (29): 4821–6.
27. Чернышев И.В., Перепечин Д.В. Комплексная профилактика тромбозомболических осложнений у онкоурологических больных. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2011; 9: 33–8.
[Chernyshev I.V., Perepetchin D.V. Kompleksnaia profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkourologicheskikh bolnykh. Khirurgiya. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2011; 9: 33–8 (in Russian).]
28. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С.Савельева. М.: Медицина, 2001.
[Flebologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.S.Savel'eva. M.: Meditsina, 2001 (in Russian).]
29. Заболевания вен. Под ред. Фронек Х.С. Пер. с англ. под ред. И.А.Золотухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
[Zabolevaniya ven. Pod red. Fronek Kh.S. Per. s angl. pod red. I.A.Zolotukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
30. Лосев П.Э., Львович В.Л., Зинатуллин Х.К. Современные подходы к лечению тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2001.
[Losev P.E., Lvovich V.L., Zinatullin Kh.K. Sovremennye podkhody k lecheniiu tromboza glubokikh ven nizhnikh konechnostei. Saratov: Izd-vo Sarat. med. un-ta, 2001 (in Russian).]
31. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. Am J Med 2005; 118 (9): 978–80.
32. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости./Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джanelидзе. СПб., 2007.
[Protokoly diagnostiki i lecheniya ostryykh khirurgicheskikh zabolevaniy organov briushnoi polosti./Assotsiatsiya khirurgov Sankt-Peterburga. Sankt-Peterburgskii nauchno-issledovatel'skii institut skoroi pomoshchi im. I.I.Dzhanelidze. Saint Petersburg, 2007 (in Russian).]
33. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А. и др. Диагностика и лечение тромбозов поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. Флебология. 2019; 13 (2): 78–97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>
[Stoiko Yu.M., Kirienko A.I., Iliukhin E.A. et al. Diagnostika i lechenie tromboflebita poverkhnostnykh ven konechnostei. Rekomendatsii Assotsiatsii flebologov Rossii. Flebologiya. 2019; 13 (2): 78–97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178> (in Russian).]
34. Богачев В.Ю. Современные флебопротекторы. Consilium Provisorum. 2004; 4 (1). http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/04_01/13.shtml
[Bogachev V.Iu. Sovremennye fleboprotektory. Consilium Provisorum. 2004; 4 (1). http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/04_01/13.shtml (in Russian).]
35. Воронков А.В., Гамзельва О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. Амбулаторная хирургия. 2019; 1–2: 27–33.
[Voronkov A.V., Gamzeleva O.Iu. Obzor sovremennykh flebotropnykh preparatov na osnove flavonoidov kak perspektivnykh endotelioprotektorov pri lechenii khronicheskikh zabolevaniy ven. Ambulatornaia khirurgiya. 2019; 1–2: 27–33 (in Russian).]
36. Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., Какубава М.Р. Опыт применения Эскузана в лечении хронической венозной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Фарматека. 2014; 20: 70–4.
[Dibirov M.D., Gadzhimuradov R.U., Kakubava M.R. Opyt primeneniya Eskuzana v lechenii khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Farmateka. 2014; 20: 70–4 (in Russian).]
37. РЛС. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. <https://www.rlsnet.ru/>
[RLS. Registrl lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopediya lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta. <https://www.rlsnet.ru/> (in Russian).]
38. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018; 3: 146–240.
[Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zabolevaniy ven. Flebologiya. 2018; 3: 146–240 (in Russian).]
39. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013; 2 (Вып. 2, Т. 7).
[Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zabolevaniy ven. Flebologiya. 2013; 2 (Vyp. 2, T. 7) (in Russian).]
40. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В. Эскузан: фармакология, фармакокинетика и терапевтические характеристики. Амбулаторная хирургия. 2019; 1-2: 19–25.
[Bogachev V.Iu., Boldin B.V., Dzhenina O.V. Eskuzan: farmakologiya, farmakokinetika i terapevticheskie kharakteristiki. Ambulatornaia khirurgiya. 2019; 1-2: 19–25 (in Russian).]
41. Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Стародубцев А.К. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2018; 4: 25–9.
[Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Starodubtsev A.K. Khronicheskie zabolevaniya ven: osobennosti patogeneza i ratsionalnye podkhody k terapii. Rus. med. zhurn. Meditsinskoe obozrenie. 2018; 4: 25–9 (in Russian).]
42. Zangari M, Fink LM, Elice F et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J Clin Oncol 2009; 27 (29): 4865–73.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Костиuchenko Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. медицины катастроф ФГБОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: surgebox@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1069-7190>

Marina V. Kostiuchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: surgebox@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1069-7190>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации

Д.В. Плоткин^{1,2}, М.Н. Решетников¹, И.А. Соколова¹, Ю.Р. Зюзья¹, Е.А. Степанов², О.В. Беленцева¹, У.О. Гафаров¹, М.В. Сеницын¹¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
kn13@list.ru

Аннотация

Цель. Изучение вариантов течения, клинико-морфологических проявлений и диагностики туберкулезного перитонита с определением оптимального алгоритма обследования и хирургической тактики.**Материалы и методы.** В период с 2009 по 2018 г. в туберкулезном хирургическом отделении клиники №2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом были обследованы и оперированы 58 пациентов с туберкулезным перитонитом. Среди госпитализированных больных преобладали лица мужского пола (мужчины – 39, 67,2%; женщины – 19, 32,8%), при этом возраст пациентов находился в пределах от 20 до 63 лет (медиана – 37,2 года).**Результаты и обсуждение.** По клинико-морфологической картине туберкулеза брюшины все пациенты были условно разделены на 3 группы: пациенты с преобладающим синдромом накопления жидкости в брюшной полости (37, 63,8%), больные с преобладающим синдромом энтероколита и кишечной непроходимости (19, 32,8%), пациенты с явлениями перитонита и абдоминального сепсиса (2, 3,4%). Анамнестические данные сроков возникновения и течения заболевания позволили говорить о крайней вариативности и длительности течения туберкулезного перитонита. Неинвазивные лучевые методы диагностики показали высокую информативность в визуализации свободной жидкости в брюшной полости (более 90% положительных результатов), однако ее наличие в брюшной полости при мультиспиральной компьютерной томографии или ультразвуковом исследовании может служить лишь косвенным доказательством туберкулезного перитонита, так как наблюдается при широком спектре заболеваний. Осумкованная жидкость в брюшной полости при наличии утолщенных и слоистых участков брюшины, а также признаки частичной или полной тонкокишечной непроходимости, выявленные при мультиспиральной компьютерной томографии, могут являться маркерами туберкулеза брюшины в 81% случаев, однако всегда требуется лабораторное подтверждение этиологии процесса. Исследование экссудата только в 1/3 случаев позволило идентифицировать возбудитель заболевания методом полимеразной цепной реакции (29,3%), бактериологическое исследование дало положительный рост микобактерий туберкулеза через 8–9 нед лишь у 8,6% больных. И лишь биопсия брюшины с бактериоскопическим и гистологическим исследованием биоптата выявила наиболее высокие показатели достоверности в обнаружении кислотоустойчивых микобактерий (74,1%) и специфических гранул (93,1%) или их эквивалентов при ВИЧ-инфекции.**Заключение.** При всем разнообразии клинической и морфологической картины туберкулезного перитонита единственным высокоинформативным методом его диагностики является лечебно-диагностическое оперативное вмешательство с биопсией брюшины, бактериоскопическим и гистологическим исследованием биоптата.**Ключевые слова:** абдоминальный туберкулез, туберкулез брюшины, перитонит, биопсия, видеолaparоскопия.**Для цитирования:** Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Соколова И.А. и др. Туберкулезный перитонит. Трудности идентификации. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 108–115. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190343

Original Article

Tuberculous peritonitis. Identification difficulties

Dmitrii V. Plotkin^{1,2}, Mikhail N. Reshetnikov¹, Irina A. Sokolina¹, Iuliia R. Ziuzia¹, Evgenii A. Stepanov², Olga V. Belentseva¹, Umedzhon O. Gafarov¹, Mikhail V. Sinitsyn¹¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russiakn13@list.ru

Abstract

Aim. To study forms of the course of the disease, variations of clinical and morphological manifestations and diagnostics of tuberculous peritonitis with determination of optimal examination and surgical tactics algorithm.**Materials and methods.** In the period from 2009 to 2018 in the Tuberculosis surgery department of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control 58 patients with tuberculous peritonitis were examined and operated. Among the hospitalized patients, males prevailed (males – 39; 67.2%, females – 19; 32.8%), while the patients' age ranged from 20 to 63 years (median – 37.2 years). The complex examination of patients included diagnostic radiology methods (MSCT and ultrasonography) of the abdominal cavity and chest, diagnostic video laparoscopy, laboratory and morphological methods.**Results and discussion.** According to the clinical and morphological picture of peritoneal tuberculosis, all patients were divided into three groups: patients with the predominant syndrome of fluid accumulation in the abdominal cavity (37, 63.8%), patients with the prevailing enterocolitis syndrome and intestinal obstruction (19, 32.8%), patients with symptoms of peritonitis and abdominal sepsis (2, 3.4%). Anamnestic data on the timing of occurrence and course of the disease allowed to speak of the extreme variability in the course and duration of tuberculous peritonitis. Non-invasive diagnostic radiology methods showed a high level of informativeness in visualization of free fluid in the abdominal cavity (more than 90% positive results), but its detection with MSCT or ultrasonography can only serve as indirect evidence of tuberculous peritonitis, as it is observed in a wide range of diseases. Accumulations of fluid in the abdominal cavity in the presence of thickened and layered areas of the peritoneum, as well as signs of partial or complete small bowel obstruction detected with MSCT may be markers of peritoneal tuberculosis in 81% of cases, but laboratory confirmation of the process etiology is always required. The examination of exudates in only one third of cases allowed to identify the pathogen with PCR (29.3%), bacteriological examination showed bacterial growth of the MBT after 8–9 weeks in only 8.6% of patients. Only a peritoneal biopsy with bacterioscopic and histological examination of the biopsy specimen showed the highest confidence rates in the detection of Acid-Resistant Mycobacterium (74.1%) and specific granulomas (93.1%) or their equivalents in cases of HIV infection.**Conclusion.** With all the variety of clinical and morphological pictures of tuberculous peritonitis, the only highly informative diagnostic method is surgical involvement with a peritoneal biopsy followed by bacterioscopic and histological examination of biopsy specimen.**Key words:** abdominal tuberculosis, peritoneal tuberculosis, peritonitis, biopsy, video laparoscopy.**For citation:** Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Sokolina I.A. et al. Tuberculous peritonitis. Identification difficulties. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 108–115. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190343

Туберкулез брюшины в конце XIX – середине XX в. был достаточно распространенной патологией, особенно в детском возрасте. Его рост стал неуклонно снижаться к концу 1950-х годов в связи с появлением эффективной противотуберкулезной химиотерапии и улучшением соци-

ально-бытовых условий жизни населения. Однако в последнее время практикующие врачи вновь стали наблюдать случаи туберкулезного перитонита, что в значительной степени объясняется увеличением числа иммунокомпromетированных лиц и связанных с ними оппортунисти-

ческих инфекций. Иммуносупрессивные состояния широко распространены благодаря системному применению глюкокортикоидов, цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов и, безусловно, эпидемии ВИЧ-инфекции [1–5].

По современным статистическим данным доля внелегочного туберкулеза составляет от 22% (Страны Евросоюза и Австралия) до 43% (США и Канада) всех вновь выявленных случаев туберкулеза [5–8], а поражение брюшины прочно занимает 6-е место среди всех внеторакальных локализаций [7]. В Российской Федерации удельный вес внелегочного туберкулеза примерно равен 3–28% [9–11]. При этом на абдоминальный туберкулез приходится 1–3% среди всех и 19–21% среди внелегочных локализаций туберкулеза [9–11].

Диагностировать туберкулезный перитонит достаточно сложно, учитывая подострый характер заболевания и его неспецифические варибельные проявления [2, 7]. В клинической картине больных с туберкулезом брюшины чаще всего наблюдаются синдром накопления жидкости в брюшной полости (88–93%), боль в животе (73%) и лихорадка (58%), что может входить в симптомокомплекс значительного спектра заболеваний [12, 13]. Диагноз туберкулеза брюшины при проведении лапароцентеза и лабораторного исследования экссудата, как правило, не может быть идентифицирован в связи с длительным или негативным ростом микобактерий туберкулеза (МБТ) при культуральном исследовании (около 2–3 мес) и низкой специфичностью лабораторных тестов для перитонеального выпота [6–8, 13–15]. Чаще всего трудности вызывает дифференциальная диагностика с канцероматозом брюшины, вторичным перитонитом и спаечной болезнью брюшной полости [16–19]. К большому сожалению, во многих случаях туберкулезный перитонит становится объектом ошибочного диагноза или выявляется только при аутопсии [20, 21].

Цель настоящего исследования – изучение вариантов течения, клинико-морфологических проявлений и диагностики туберкулезного перитонита с определением оптимального алгоритма обследования и хирургической тактики.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2021 г. в туберкулезном хирургическом отделении Клиники №2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы были обследованы и оперированы 58 пациентов с туберкулезным перитонитом. Среди госпитализированных больных преобладали лица мужского пола (мужчины – 39, 67,2%; женщины – 19, 32,8%), при этом возраст пациентов находился в пределах от 20 до 63 лет (медиана – 37,2 года).

В комплекс обследования пациентов включали полипозиционную рентгенографию и рентгеновскую компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, диагностическую видеолапароскопию, лабораторные и морфологические методы исследования. Диагностические исследования расширяли применением гистологического, цитологического и молекулярно-генетического анализа интраоперационного материала – биоптатов и экссудата. При проведении микробиологических исследований использовали бактериоскопию по Цилю-Нильсену для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), люминесцентную микроскопию, посевы на плотные и жидкие питательные среды с применением автоматизированных систем.

Оперативные вмешательства были выполнены в плановом порядке при наличии асцита неясной этиологии или с целью уточнения характера патологического процесса, вы-

явленного при УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в экстренном порядке при явлениях перитонита или острой кишечной непроходимости: срединная лапаротомия с дренированием брюшной полости – 23 (39,7%) и видеолапароскопическая санация и дренирование брюшной полости – 35 (60,3%). В 21 (36,2%) случае объем оперативного пособия был расширен адгезиолизисом. Во время всех оперативных вмешательств выполнялись биопсия брюшины, сальника и аспирация выпота для лабораторных исследований.

При проведении всех оперативных пособий оценивались состояние париетальной и висцеральной брюшины, наличие бугорковых высыпаний, распространенность процесса по анатомическим областям, наличие увеличенных мезентериальных лимфатических узлов, количество и характер перитонеального выпота, наличие и выраженность фибринозно-адгезивных процессов, вовлеченность в процесс органов брюшной полости.

Критерием исключения пациентов из данного исследования служили признаки вторичного перитонита при его установленном источнике (перфорация язв кишки, аппендицит, травма полых органов, острая кишечная непроходимость и т.д.). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием стандартных статистических методов и пакета программ Statgraphics.

Результаты и обсуждение

Туберкулез легких был подтвержден у 49 (84,5%) больных, туберкулез периферических лимфатических узлов – 12 (20,7%), туберкулез других локализаций – 9 (15,5%). У 21 (36,2%) больного туберкулез был диагностирован впервые в течение месяца до госпитализации, а у 19 (32,8%) и 9 (15,5%) госпитализированных больных сроки заболевания составляли более 2 и 5 лет соответственно. ВИЧ-позитивный статус имел место у подавляющего большинства пациентов (41 больной; 70,7%). У 29 (50,0%) больных ВИЧ-инфекция была диагностирована ранее, а у 12 (20,7%) – выявлена в раннем послеоперационном периоде.

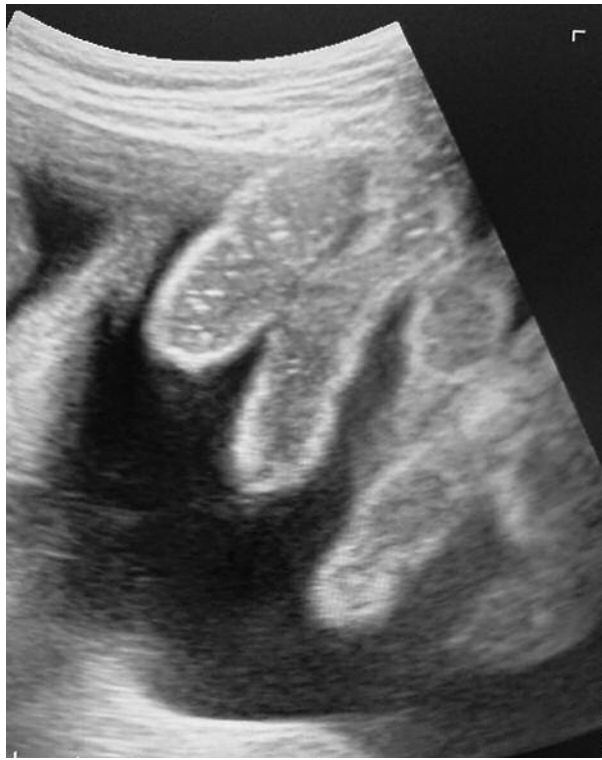
Анамнез заболевания обследованных больных показал, что такие клинические проявления, как снижение аппетита и массы тела, астенизация, общая слабость и потливость, регистрировались практически у всех пациентов с туберкулезом брюшины, а сроки появления данной симптоматики варьировали от 2 нед до 15 мес до момента госпитализации. Субфебрильная температура тела сопровождала развитие патологического процесса у 47 (81,0%) пациентов, а гипертермия более 38,1°C была зафиксирована у 7 (12,1%) пациентов.

Боли в животе практически у всех обследованных больных носили нелокализованный характер. Увеличение живота в объеме на догоспитальном этапе отмечалось у 34 (58,6%) пациентов, а наличие диареи с разной степенью кратности – у 29 (50%) обследованных. Большинство больных (51, 87,9%) отмечали интермиттирующий характер болей в животе с периодами благополучия и нового возникновения болевого синдрома после приема пищи или таблетированных препаратов. О нарастающем характере болей в животе в течение 8 дней – 6 мес сообщали практически все пациенты (53, 91,4%), стойкий болевой синдром появлялся за 4–65 ч до момента госпитализации у 5 (8,6%) больных.

По клинико-морфологической картине туберкулеза брюшины все пациенты были условно разделены на 3 группы:

1. В первую группу вошли больные (37, 63,8%), у которых превалировала клинические явления накопления свободной жидкости в брюшной полости. Сроки заболевания в данной группе варьировали в пределах 13 дней – 5 мес, боли в животе носили постепенно нарастающий, длительный волнообразный характер с эпизодами обострения и

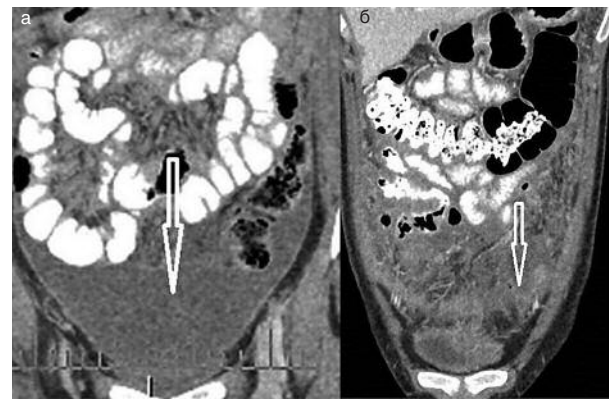
Рис. 1. Туберкулез брюшины. УЗИ. На эхограмме четко видны большое количество свободной жидкости в брюшной полости, петли тонкой кишки с утолщенными стенками.
Fig. 1. Peritoneal tuberculosis. Ultrasound. The echogram clearly shows a large amount of free fluid in the abdominal cavity, small intestine loops with thickened walls.



полной многодневной ремиссии. Все пациенты отмечали «чувство тяжести в животе», постепенное увеличение последнего в объеме. Во время проведения клинического осмотра боль при пальпации живота имела место у всех больных 1-й группы, а защитное напряжение мышц передней брюшной стенки и сомнительная перитонеальная симптоматика определялась только у 14 (45,2%) пациентов. Положительные симптомы раздражения брюшины были выявлены у 3 (9,7%) пациентов, признаки накопления свободной жидкости в брюшной полости при физикальном осмотре определялись у подавляющего большинства пациентов – 27 (87,1%). При выполнении ультразвукового сканирования брюшной полости у всех больных данной группы была выявлена свободная жидкость разного объема (рис. 1). Изменения со стороны стенок кишечника имели место у 13 (35,1%) пациентов, как правило, отмечалось локальное утолщение стенок кишки свыше 3 мм на протяжении не более 45–55 мм. В 16 (51,6%) случаях отмечались расширение просвета кишечника более 35 мм и ослабление или полное отсутствие перистальтики, что трактовалось нами как парез. Увеличение брыжеечных лимфатических узлов более 11 мм по длиннику с неоднородной структурой зарегистрировано у 19 (51,4%) пациентов. При выполнении МСКТ наличие перитонеального выпота выявлено у всех пациентов (рис. 2, а), при этом осумкованная жидкость встречалась в 7 наблюдениях (18,9%). Высокие показатели визуализации МСКТ обнаружила при выявлении слоистости листков брюшины и большого сальника, данные изменения обнаружены у 28 пациентов (75,7%). Наличие увеличенных неоднородных мезентериальных и ретроперитонеальных лимфатических узлов было обнаружено у 22 (59,5%) больных.

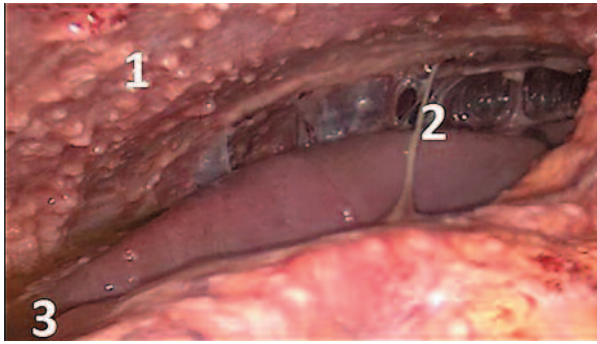
В данной группе больных оперативные вмешательства в основном выполнялись в плановом порядке с дифференциально-диагностической целью: видеолaparоскопия с

Рис. 2. Туберкулез брюшины. МСКТ, фронтальный срез: а – свободная жидкость в малом тазу (указана стрелкой), по латеральным каналам и между петлей кишечника, париетальная брюшина утолщена; б – свободная между петлей кишечника, париетальная брюшина и сальник значительно утолщены с формированием перивисцерального кокона (фиброзная капсула указана стрелкой).
Fig. 2. Peritoneal tuberculosis. MSCT, frontal section: а – free fluid in the small pelvis (indicated by the arrow), along the lateral canals and between the intestinal loops, the parietal peritoneum is thickened; б – free fluid between the intestinal loops; the parietal peritoneum and the omentum are significantly thickened with the formation of a perivisceral cocoon (the fibrous capsule is indicated by an arrow).



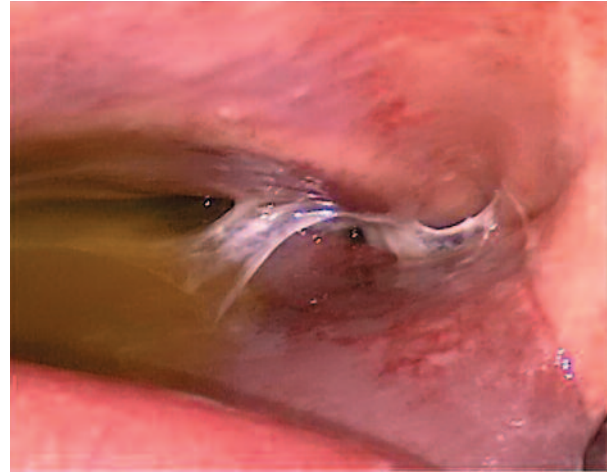
биопсией брюшины произведена 31 пациенту и 6 больным выполнена традиционная лапаротомия в связи с подозрением на распространенный перитонит. В 2 (3,4%) случаях при операции мы обнаруживали умеренное количество серозного выпота объемом до 300 мл, отсутствие спаечного процесса и бугорковых высыпаний на брюшине. Интраоперационно определялись мозаично расположенные на париетальной брюшине участки отека, гиперемии, венозного полнокровия со слоистостью листков брюшины. Такие же изменения локально визуализировались на капсуле печени и отдельных паретичных петлях тонкой кишки и большом сальнике. У 20 (34,5%) пациентов на париетальной и висцеральной брюшине визуализированы множественные сгруппированные и отдельно расположенные белесоватые бугорковые высыпания до 3–6 мм в диаметре (рис. 3). При этом некоторые участки брюшины были выражено отечны с признаками гиперемии, а некоторые – полностью интактны. Количество серозного лимонно-желтого или слегка мутноватого выпота варьировало от 100 до 6000 мл. Среди этой группы пациентов в 4 случаях определялись плоскостные «нежные» спайки между петлями тонкой кишки и париетальной брюшиной, большим сальником, через отечную брыжейку контурировались увеличенные мезентериальные лимфатические узлы. При оперативных вмешательствах у 9 (15,5%) больных в брюшной полости определялся выпот различного характера от серозного до серозно-фибринозного с геморрагическим компонентом в объеме до 2000–2500 мл. При этом никаких бугорковых образований на париетальной и висцеральной брюшине выявлено не было (рис. 4). Листки последней были на отдельных участках отечны с выраженным венозным полнокровием. В некоторых местах, особенно в области малого таза, брюшина была утолщена, выглядела тускло, имела слоистую структуру с линейными жидкостными зонами. Спаечный процесс был представлен локальными плоскостными и шнуровидными сращениями. Петли тонкой кишки были паретичны, расширены более 3,5–4 см, на серозной оболочке отдельных участков тонкой кишки имелись свежие плоскостные и нитевидные наложения фибрина. В 5 случаях при деформации петлей тонкой кишки спаечным процессом выполнен адгезиолизис. Рост МБТ при посеве экссудата получен в 4 (10,8%) случаях. Характер экссудата при цитологическом исследовании трактовался как лимфоцитарный в 19 (51,4%) слу-

Рис. 3. Туберкулезный перитонит. Лапароскопия.
Fig. 3. Tuberculous peritonitis. Laparoscopy.



Примечание: 1 – туберкулезные бугорки, 2 – спаечный процесс, 3 – серозный экссудат.
 Note: 1 – tuberculous nodules, 2 – adhesive process, 3 – serous exudate.

Рис. 4. Туберкулезный перитонит. Лапароскопия. Париетальная брюшина гиперемирована, бугорки отсутствуют, серозный экссудат во всех отделах брюшной полости.
Fig. 4. Tuberculous peritonitis. Laparoscopy. The parietal peritoneum is hyperemic, there are no tuberculous nodules, serous exudate in all parts of the abdominal cavity.

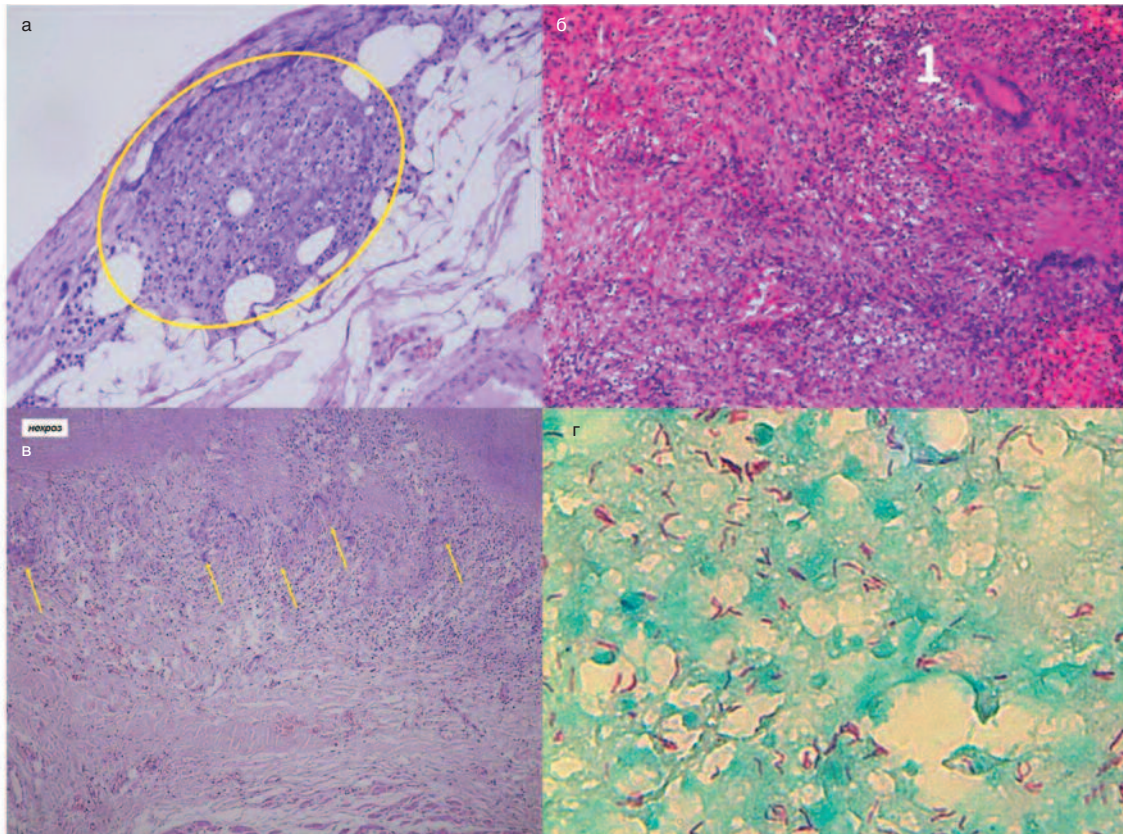


чаях. При МГМ-ПЦР-диагностике выпота получен положительный результат в 9 (24,3%) наблюдениях.

Туберкулезная этиология изменений на брюшине также подтверждалась обнаружением в биоптате типичных туберкулезных гранулем у 34–87,2% (рис. 5, б), и КУМ при

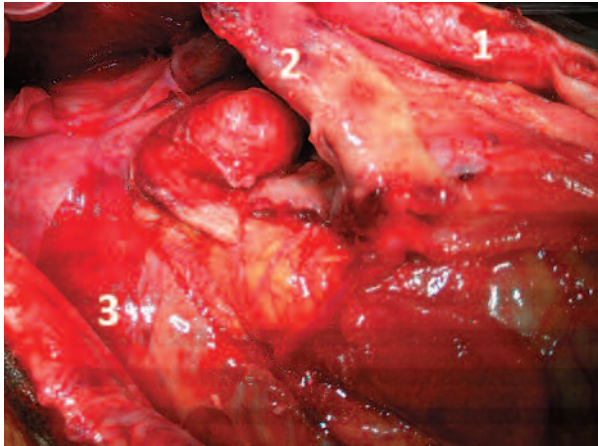
Рис. 5. Микропрепарат: а – ВИЧ-ассоциированный туберкулез, в брюшине – милиарный гнойно-некротический туберкулезный очажок с перифокальной мелкоочаговой лейкоцитарной инфильтрацией (обведен овальной рамкой), полностью отсутствуют элементы гранулематозного воспаления; окраска гематоксилином и эозином, ×200; б – туберкулез брюшины: брюшина утолщена за счет фиброза, отека, с диффузно-очаговой лимфоидной реакцией, полнокровием сосудов; окраска гематоксилином и эозином, ×200; в – казеозный перитонит, брюшина резко утолщена за счет фиброза, отека, по краю наложения казеозно-некротических масс с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией, по краю некроза – эпителиоидно-гигантоклеточная реакция, нечеткие сливающиеся гранулемы (указаны стрелками); окраска гематоксилином и эозином, ×200; г – КУМ (окрашены в сиреневый цвет) в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов; окраска по Цилю–Нильсену, ×1000.

Fig. 5. Slide: а – HIV-associated tuberculosis, in the peritoneum – miliary purulent-necrotic tuberculosis foci with perifocal small-focal leukocyte infiltration (circled in oval frame), there are no elements of granulomatous inflammation; hematoxylin and eosin staining, ×200; б – peritoneal tuberculosis: the peritoneum is thickened due to fibrosis, edema, with diffuse- focal lymphoid reaction, vascular plethora; hematoxylin and eosin staining, ×200; в – caseous peritonitis, markedly thickened peritoneum due to fibrosis, edema, there is a deposition of caseous-necrotic masses with focal leukocyte infiltration along the edge, epithelioid-giant cell reaction and illegible confluent granulomas (indicated by arrows) along the edge of necrosis; hematoxylin and eosin staining, ×200; д – ARM (painted in lilac color) in the cytoplasm of neutrophilic leukocytes; Ziehl-Neelsen staining, ×1000.



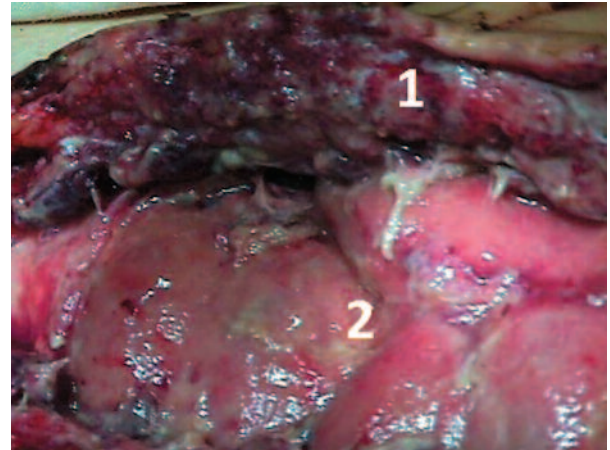
Примечание: 1 – множественные сливающиеся эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы с участком казеозного некроза в центре.
 Note: 1 – multiple confluent epithelioid-giant cell granulomas with a site of caseous necrosis in the center.

Рис. 6. Туберкулез брюшины. Лапаротомия. Вариант с формированием перивисцеральной фиброзной капсулы и спаечным процессом.
Fig. 6. Peritoneal tuberculosis. Laparotomy. Formation of perivisceral fibrous capsule and adhesions.



Примечание: 1 – передняя брюшная стенка, 2 – фиброзная капсула, 3 – спаянные петли кишечника.
 Note: 1 – anterior abdominal wall, 2 – fibrous capsule, 3 – matted together intestinal loops.

Рис. 7. Туберкулез брюшины. Лапаротомия. Казеозный перитонит.
Fig. 7. Peritoneal tuberculosis. Laparotomy. Caseous peritonitis.



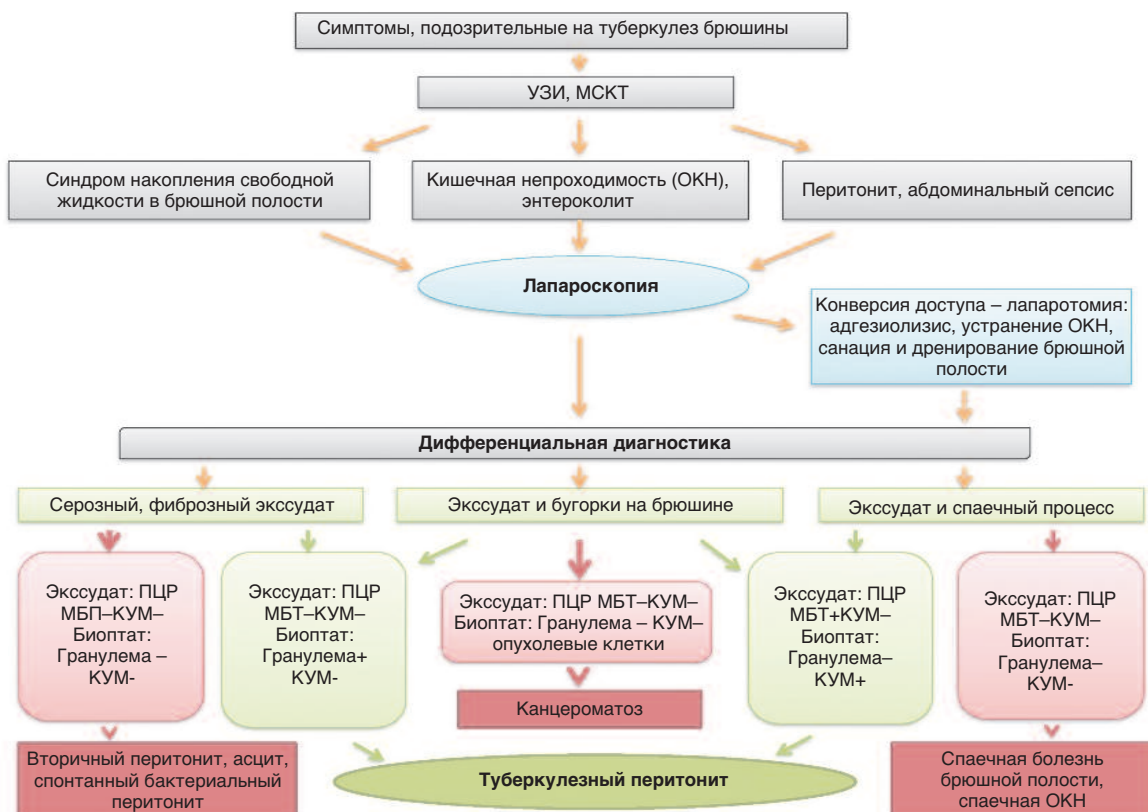
Примечание: 1 – передняя брюшная стенка с инфильтрированной и утолщенной брюшиной, 2 – гнойно-казеозный экссудат, плотно спаянные между собой петли кишечника.
 Note: 1 – anterior abdominal wall with infiltrated and thickened peritoneum, 2 – purulent-caseous exudate, tightly matted together intestinal loops.

окраске по Цилю–Нильсену (рис. 5, з) обнаружены у 26 (70,3%) пациентов данной группы. При ВИЧ-ассоциированном туберкулезном перитоните «классическая» гранулема практически не определялась, в тканях брюшины выявляли участки казеозного некроза с отдельными скоплениями лимфоцитов, тенденция к отграничению процесса отсутствовала (рис. 5, а).

Во вторую группу вошли пациенты (19, 32,8%) у которых в течение длительного времени превалировали явления энтероколита с периодами ремиссий и обострений, а ма-

нифестация процесса имела клиническую картину кишечной непроходимости. Сроки заболевания в данной группе варьировали в пределах 2–13 мес, боли в животе носили постепенно нарастающий, длительный волнообразный характер с эпизодами схваткообразных болей и полной многодневной ремиссией. Во время проведения клинического осмотра боль при пальпации живота имела место у всех больных 2-й группы, а защитное напряжение мышц передней брюшной стенки и сомнительная перитонеальная симптоматика определялись только у 11 (57,9%) пациен-

Рис. 8. Алгоритм хирургической тактики и дифференциальной диагностики при туберкулезе брюшины.
Fig. 8. Algorithm of surgical tactics and differential diagnosis in peritoneal tuberculosis.



Частота встречаемости признаков туберкулеза брюшины Frequency of occurrence of peritoneal tuberculosis signs								
Анализируемый признак	1-я группа (n=37, 63,8%)		2-я группа (n=19, 32,8%)		3-я группа (n=2, 3,4%)		Всего (n=58)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Превалирующий синдром в клинической картине	Накопление свободной жидкости в брюшной полости		Кишечная непроходимость, энтероколит		Перитонит, абдоминальный сепсис		абс.	%
УЗИ – свободная жидкость	37	100	12	63,2	2	100	51	87,9
УЗИ – изменения стенок кишечника	13	35,1	17	89,5	2	100	32	55,2
УЗИ – увеличение и изменение структуры мезентериальных лимфатических узлов	19	51,4	15	78,9	2	100	36	62,1
МСКТ – свободная жидкость	37	100	14	73,7	2	100	53	91,4
МСКТ – слоистость и утолщение брюшины	28	75,7	18	94,7	1	50	47	81,0
МСКТ – увеличение и изменение структуры мезентериальных лимфатических узлов	22	59,5	15	78,9	2	100	39	67,2
Интраоперационная картина:								
Выпот серозный и серозно-фибринозный	37	100	19	100	–	–	56	96,6
Выпот казеозный, гнойный	–	–	–	–	2	100	2	3,4
Бугорковые образования на брюшине	20	54,0	6	31,6	–	–	26	44,8
Спаечный процесс умеренный	9	24,3	–	–	–	–	9	15,5
Спаечный процесс выраженный	–	–	19	100	2	100	21	36,2
Экссудат – рост МБТ	4	10,8	1	5,3	–	–	5	8,6
Экссудат – ПЦР-положительный результат	9	24,3	6	31,6	2	100	17	29,3
Экссудат – лимфоцитарный клеточный состав	19	51,4	11	57,9	–	–	30	51,7
Биоптат – гранулема в ткани брюшины или ее эквивалент при ВИЧ-инфекции	34	87,2	18	94,7	2	100	54	93,1
Биоптат – детекция КУМ при окраске по Цилю–Нильсену	26	70,3	15	78,9	2	100	43	74,1

тов. Положительные симптомы раздражения брюшины были выявлены у 6 (31,6%) пациентов, признаки накопления свободной жидкости в брюшной полости при физикальном осмотре не определялись. У подавляющего большинства пациентов (17; 89,5%) в клинической картине преобладали либо явления диареи, сменяющейся многодневными запорами, или признаки колита с тенезмами и длительной задержкой стула.

При выполнении ультразвукового сканирования брюшной полости у 12 (63,2%) больных данной группы была выявлена свободная жидкость небольшого объема, располагающаяся в основном между петель кишечника. Изменения со стороны стенок кишечника имели место у 17 (89,5%) пациентов, отмечалось локальное утолщение стенок кишки до 4–9 мм на значительном протяжении. В 16 (84,2%) случаях отмечалось расширение просвета кишечника более 35 мм с ослаблением или «мятниковообразной» перистальтикой. Увеличение мезентериальных лимфатических узлов более 11 мм по длиннику с неоднородной структурой зарегистрировано у 15 (78,9%) пациентов. При выполнении МСКТ наличие перитонеального межкишечного выпота обнаружено у 14 (73,7%) больных. Визуализация слоистости листков брюшины и изменения большого сальника обнаружены у 18 (94,7%) пациентов, причем в 7 случаях эти изменения носили характер осумковывающего «брюшного кокона» (рис. 2, б). Наличие увеличенных неоднородных мезентериальных и ретроперитонеальных лимфатических узлов было обнаружено у 15 (78,9%) больных.

В данной группе больных оперативные вмешательства в основном выполнялись в экстренном порядке, показанием к операции служила клиническая картина распространенного перитонита или острой кишечной непроходимости. Видеолапароскопия начата всем пациентам этой группы, однако в 15 случаях произведена конверсия доступа – выполнена традиционная лапаротомия с расширением объема операции. В 12 (20,7%) наблюдений при проведе-

нии лапаротомии отмечены технические сложности при попытке «войти» в свободную брюшную полость из-за образования массивных плоскостных «зрелых» спаек между петлей кишечника, как правило, интимно спаянных с передней брюшной стенкой. Выпот серозного или серозно-фибринозного характера имел небольшой объем (до 200–600 мл) и располагался как в отлогах местах брюшной полости, так и в межкишечных полостях, полностью отграниченных от других отделов живота плотными волокнистыми и слоистыми спаечными конгломератами. Последние состояли из спаянных между собой петель тонкой кишки, прядей видоизмененного сальника и утолщенной рыхлой тусклой париетальной брюшины. Стоит отметить, что бугорковые образования при ревизии брюшины выявлены в 1/3 случаев (6; 31,6%). Петли тонкой кишки в результате деформаций извне и явлений воспаления на отдельных участках были резко сужены, а приводящие петли – дилатированы, что создавало интраоперационную картину спаечной тонкокишечной непроходимости и послужило причиной расширения оперативного пособия, проведения инструментального адгезиолизиса и устранения явлений кишечной непроходимости. При оперативном пособии у 7 (12,0%) пациентов перивисцеральные сращения носили тотальный характер, петли тонкой кишки, ободочная кишка с многочисленными межкишечными плотными и рыхлыми сращениями располагались как бы внутри полости, образованной многослойной фиброзной тканью (вероятно, измененный большой сальник) с жидкостными прослойками. Серозный выпот в брюшной полости при этом определялся минимальный (до 100 мл), бугорковые образования на брюшине отсутствовали. В данном случае мы имели дело с осумковывающим перитонитом (в иностранной литературе он обозначается как abdominal cocoon или zuckergussdarm); рис. 6.

Как и в предыдущих наблюдениях, туберкулезная природа изменений брюшины была подтверждена при гисто-

логическом (18, 94,7%) и бактериоскопическом (15, 78,9%) исследованиях биоптатов. Рост МБТ из экссудата был подтвержден в 1 (5,3%) случае, лимфоцитарный состав выпота превалировал в 11 (57,9%) наблюдениях, ПЦР-диагностика указывала на туберкулезную природу экссудата у 6 (31,6%) пациентов.

И, наконец, 3-ю группу пациентов составили больные (2, 3,4%) с клинической картиной распространенного перитонита и абдоминального сепсиса. Все пациенты имели длительный туберкулезный анамнез, не были привержены лечению, низкий иммунный статус был обусловлен ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа. Больные поступали в тяжелом состоянии с клинической картиной распространенного перитонита, нутритивной недостаточности и водно-электролитными расстройствами. При лапаротомии выявлялись плотные спаечные конгломераты, в которых невозможно было дифференцировать тканевую органопринадлежность, при попытке выделения стенок кишки вскрывались небольшие полости, содержащие гнойный экссудат с казеозными массами (рис. 7). Технически провести адгезиолизис не представлялось возможным из-за риска повреждения инфильтрированных стенок кишки. Оперативные пособия заканчивались биопсией брюшины и ушиванием кожи над дренажными трубками. Летальность в данной группе пациентов составила 100%, при аутопсии были выявлены признаки казеозного расплавления отдельных групп мезентериальных лимфатических узлов, протяженных участков брюшины и стенок тонкой кишки с формированием внутренних межкишечных свищей, сочетание с туберкулезным энтероколитом.

При гистологическом исследовании брюшины выявлены эквиваленты туберкулезных гранулем (рис. 5, в), КУМ при окраске по Цилю–Нильсену. При культуральном исследовании экссудата отмечался рост неспецифической флоры, роста МБТ выявлено не было, ПЦР-диагностика имела положительное значение в обоих наблюдениях.

Анамнестические данные говорят о крайней вариабельности сроков возникновения и длительности течения туберкулезного перитонита. Косвенными признаками, позволяющими его заподозрить при болевом абдоминальном синдроме, являются наличие иммунодефицита, особенно при IV стадии ВИЧ-инфекции, а также доказанный туберкулез легких или других органов в анамнезе.

Увеличение живота в объеме за счет накопления экссудата, периодические нелокализованные абдоминальные боли, неустойчивый стул, астенизация, субфебрильная лихорадка не служат патогномоничными признаками туберкулезного перитонита. Термин «асцит», по нашему мнению, не является корректным относительно туберкулезного перитонита, так как в брюшной полости происходит накопление экссудата в результате воспаления брюшины и данный процесс не связан с заболеваниями печени и сосудов, гипопропротеинемией или метастатической диссеминацией. Неинвазивные лучевые методы диагностики чрезвычайно информативны в визуализации свободной жидкости в брюшной полости (более 90% положительных результатов). Обнаружение свободной жидкости в брюшной полости при МСКТ или УЗИ может служить лишь косвенным доказательством при туберкулезном перитоните, так как наблюдается при широком спектре заболеваний. Осумкованная жидкость в брюшной полости при наличии утолщенных и слоистых участков брюшины, а также признаки частичной или полной тонкокишечной непроходимости, увеличенные и измененные мезентериальные лимфатические узлы, выявленные при МСКТ или УЗИ, могут навести на мысль о туберкулезном процессе в брюшной полости, но всегда требуется морфологическая верификация диагноза.

Вариабельность интраоперационной картины во многом объясняется разными стадиями течения патологиче-

ского процесса и степенью его активности. Так, по нашему мнению, вероятно последовательная смена стадий экссудации и пролиферации с образованием туберкулезных бугорков на брюшине и накоплением свободной жидкости в брюшной полости, последующей организации экссудата с развитием пластического адгезивного процесса, приводящего к осумкованию жидкости и спаечной деформации петель тонкой кишки. При благоприятном течении туберкулезного перитонита, например на фоне химиотерапии, прогрессируют процесс отграничения воспалительного очага вплоть до образования «абдоминального кокона», частичное рассасывание выпота и обратного развития туберкулезных бугорков или их кальцификация. Превалирование процессов альтерации в активной фазе туберкулеза брюшины у лиц с иммуносупрессией приводит к развитию деструктивных казеозных изменений на участках париетальной и висцеральной брюшины вплоть до перфораций кишечника и формированию межкишечных внутренних свищей. Основные морфологические и лабораторные критерии представлены в таблице.

В связи с этим обнаружение туберкулезных бугорков не является обязательным элементом морфологической картины при туберкулезном перитоните (менее 1/2 случаев, 44,8%), и даже их наличие часто ошибочно расценивается как канцероматоз или мезотелиома брюшины. Адгезивный процесс и перитонеальный выпот также не являются специфическим проявлением туберкулеза брюшины и могут быть трактованы как проявления спаечной болезни. Лабораторное исследование экссудата лишь в 1/3 случаев позволяет идентифицировать возбудитель заболевания методом ПЦР (29,3%), бактериологическое исследование дает положительный рост МБТ через 8–9 нед только у 8,6% больных, а лимфоцитарный характер выпота (в 1/2 наблюдений, 51,7%) патогномоничен не только для туберкулезного перитонита.

Таким образом, единственным высокоинформативным методом диагностики туберкулезного перитонита является лечебно-диагностическое оперативное вмешательство с биопсией брюшины, бактериоскопическим и гистологическим исследованием биоптата, которые выявляют наиболее высокие показатели достоверности в обнаружении КУМ (74,1%) и специфических гранулем (93,1%) или их эквивалентов при ВИЧ-инфекции. Предпочтение следует отдавать видеолапароскопическим методикам, однако при массивном спаечном процессе и явлениях кишечной непроходимости операцией выбора является традиционная лапаротомия с адгезиолизисом. Выполнение предложенного тактического алгоритма позволяет наиболее рационально и в оптимальные сроки верифицировать диагноз и начать специфическую терапию (рис. 8).

Заключение

Туберкулезный перитонит является специфическим подострым заболеванием, не похожим на «традиционные» вторичные перитониты. Клинические и морфологические проявления его часто неспецифичны и многообразны. Туберкулезный перитонит следует рассматривать в рамках культурально-негативного перитонита, установлению этиологического фактора при котором помогает только биопсия брюшины.

В настоящее время не существует универсального высокоспецифичного теста для определения МБТ в брюшине. Видеолапароскопию с биопсией можно считать методикой выбора при подозрении на туберкулезный перитонит в как можно более ранние сроки от начала заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Соколова И.А. и др. Внепочечные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (11): 19–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25> [Sinitsyn M.V., Bellovskii E.M., Sokolova I.A. et al. Vneпочечnye lokalizatsii tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 95 (11): 19–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25> (in Russian).]
2. Aguado JM, Pons F, Casafont F. Tuberculous peritonitis: a study comparing cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 550.
3. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (3): 201–7. DOI: 10.1086/651492
4. Kódmön C, Zucs P, Van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Euro Surveill* 2016; 21. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30164
5. Vaid U, Kane GC. Tuberculous Peritonitis. *Microbiology Spectrum* 2017; 5. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0006-2016
6. Srivastava U, Almusa O, Ka-wah Tung, Heller MT. Tuberculous peritonitis. *Radiology Case Reports* 2014; 9 (3): 971. <https://doi.org/10.2484/rcrc.v9i3.971>
7. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: Tuberculous peritonitis – Presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 685–700. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02645.x
8. Cavalli Z, Ader F, Valour F et al. Clinical presentation, diagnosis, and bacterial epidemiology of peritoneal tuberculosis in two university hospitals in France. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 193–9. DOI: 10.1007/s40121-016-0113-2
9. Савоненкова Л.Н., Арямкина О.Л. Клиника, патогенетические аспекты туберкулеза органов пищеварения. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005; 6: 42–5. [Savonenkova L.N., Ariamkina O.L. Klinika, patogeneticheskie aspekty tuberkuleza organov pishchevarenia. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2005; 6: 42–5 (in Russian).]
10. Нецаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (3): 13–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19> [Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiia po tuberkulezu sredi lits s VICH-infektsiei v Rossiiskoi Federatsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 95 (3): 13–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19> (in Russian).]
11. Ленский Е.В. Абдоминальный туберкулез: трудности диагностики. Сиб. мед. журн. 2006; 59 (1): 5–10. [Lenskii E.V. Abdominal'nyi tuberkulez: trudnosti diagnostiki. Sib. med. zhurn. 2006; 59 (1): 5–10 (in Russian).]
12. Kaya M, Kaplan MA, Isikdogan A, Celik Y. Differentiation of tuberculous peritonitis from peritonitis carcinomatosa without surgical intervention. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17 (5): 312–7. DOI: 10.4103/1319-3767.84484
13. Salgado Flores L, Hernández Solís A, Escobar A. Peritoneal tuberculosis: A persistent diagnostic dilemma, use complete diagnostic methods. *Revista Médica del Hospital General de México* 2015; 78 (2): 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.03.009>
14. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2003; 185: 567.
15. Shen YC, Wang T, Chen L. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013; 9: 601. DOI: 10.5114/aoms.2013.36904
16. Kaushik R, Punia R, Mohan H, Attri AK. Tuberculous abdominal cocoon – a report of 6 cases and review of the Literature. *World J Emergency Surg* 2006; 1: 18. DOI: 10.1186/1749-7922-1-18
17. Koc S, Beydilli G, Tulunay G. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer: a retrospective review of 22 cases. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 565. DOI: 10.1186/1756-0500-6-88
18. Okamoto K, Hatakeyama S. Tuberculous Peritonitis. *N Engl J Med* 2018; 379: 20–1. DOI: 10.1056/NEJMicm1713168
19. Peng-Hui Wang. Tuberculous peritonitis should always be considered as a differential diagnosis in abdominal carcinomatosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2004; 43 (3): 182. DOI: 10.1016/S1028-4559(09)60083-8
20. Sotoudehmanesh R, Shirazian N, Asgari AA. Tuberculosis peritonitis in an endemic area. *Digestive Liver Dis* 2003; 35: 37–40. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)00010-5](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(02)00010-5)
21. Савоненкова Л.Н., Анисимова С.В., Сидорова Ю.Д. и др. Летальность больных туберкулезом в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции. Ульяновский медико-биологический журн. 2018; 3: 99–106. [Savonenkova L.N., Anisimova S.V., Sidorova Yu.D. et al. Letal'nost' bol'nykh tuberkulezom v usloviakh epidemii VICH-infektsii. Ulianovskii mediko-biologicheskii zhurn. 2018; 3: 99–106 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Плоткин Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», доц. каф. общей хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kn13@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Решетников Михаил Николаевич – канд. мед. наук, врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Соколова Ирина Александровна – канд. мед. наук, главный рентгенолог, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8991-6864>

Зюзя Юлия Рашидовна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Степанов Евгений Алексеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-1606>

Беленцева Ольга Викторовна – врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом»

Гафаров Умеджон Олимджонович – канд. мед. наук, врач-хирург туберкулезного хирургического отделения Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-7970>

Синицын Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, дир. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Dmitrii V. Plotkin – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kn13@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6659-7888>

Mikhail N. Reshetnikov – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-4601>

Irina A. Sokolina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8991-6864>

Iuliia R. Ziuza – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2814-4826>

Evgenii A. Stepanov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-1606>

Olga V. Belentseva – surgeon, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control

Umedzhon O. Gafarov – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-7970>

Mikhail V. Sinitsyn – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

Клиническая эффективность электрического поля электрета при хирургическом лечении остеоартроза тазобедренного сустава

В.П. Хомутов^{✉1}, С.А. Линник², В.В. Хомутов³, А.В. Калязин⁴

¹Лечебно-диагностический центр завода «Светлана», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПБ ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГАУЗ МО «Клинская городская больница», Клин, Россия

[✉]viktor1352@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Важная роль в патогенезе коксартроза помимо нарушения локальной микроциркуляции, функциональной перегрузки сустава, расстройства метаболизма, изменения интенсивности и характера энергетического обмена принадлежит нарушению биоэлектрических процессов в хондрогенных и остеогенных структурах. Возможность эффективной коррекции биоэлектрических процессов в структурах пораженного сустава на электрофизиологических принципах патогенетически обоснована и целесообразна.

Цель. Оценка эффективности воздействия электростатического поля электрета при хирургическом лечении артроза тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения коксартроза 1–3-й стадии у 92 пациентов в возрасте от 26 до 80 лет посредством электростатического поля электрета. Пациентам имплантировали электростимулятор остеорепаляции на основе оксида тантала в пораженный сустав. Эффективность лечения оценивали по динамике клинико-функционального индекса WOMAC, данным комплексного клинического, лабораторного скрининга и методов лучевой диагностики.

Результаты. Позитивное воздействие электростатического поля электрета при артрозе тазобедренного сустава проявлялось в снижении выраженности симптомов заболевания, улучшении функциональной активности пациентов, замедлении прогрессирования дегенеративных изменений в суставе, повышении качества жизни на протяжении периода наблюдений. Влияние электростатического поля связано с активацией репаративного хондро- и остеогенеза, что позволяет восстановить измененные костно-хрящевые структуры при коксартрозе.

Заключение. Доказаны клиническая эффективность и безопасность воздействия электростатического поля электрета при хирургическом лечении коксартроза. Отмечено, что выраженность положительного действия нарастает к 3 мес и достигает максимума к 6 мес после операции.

Ключевые слова: коксартроз, биоэлектrogenез, электростатическое поле, электрет, дегенеративные изменения, остеорепаляция, хондрорепаляция, имплантация танталового остеостимулятора.

Для цитирования: Хомутов В.П., Линник С.А., Хомутов В.В., Калязин А.В. Клиническая эффективность электрического поля электрета при хирургическом лечении остеоартроза тазобедренного сустава. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 116–120. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190590

Original Article

Clinical efficacy of the electret's electrostatic field in the surgical treatment for hip joint osteoarthritis

Viktor P. Khomutov^{✉1}, Stanislav A. Linnik², Viktor V. Khomutov³, Andrei V. Kalyazin⁴

¹Medical and Diagnostic Center of the Svetlana Plant, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Elizabeth Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁴Klin City Hospital, Klin Russia

[✉]viktor1352@yandex.ru

Abstract

Background. Along with impaired local microcirculation, functional joint overload, metabolic disorders and changes in energy metabolism, alterations in bioelectric processes in chondrogenic and osteogenic structures play an important role in the pathogenesis of coxarthrosis. Effective correction for bioelectric processes in structures of the affected joint on the basis of electrophysiological principles is pathogenetically justified and appropriate.

Aim. Assessment of the efficacy of the electret's electrostatic field effect in the surgical treatment for hip joint arthrosis.

Materials and methods. The article provides a retrospective analysis of the results of surgical treatment for stage 1–3 coxarthrosis in 92 patients aged 26 to 80 years with the electret's electrostatic field. An electret stimulator of osteoreparation based on tantalum oxide, was implanted into the affected joint. The treatment efficacy was evaluated by the dynamics of the clinical and functional WOMAC index, data from comprehensive clinical and laboratory screening and radiation diagnostic methods.

Results. The beneficial effect of the electret's electrostatic field in hip joint arthrosis manifested as a decrease in a severity of disease symptoms severity, an improvement in patients' functional activity, slowing progression of degenerative changes in the joint, and an increase in the quality of life during follow-up period. The effect of the electrostatic field is associated with an activation of reparative chondro- and osteogenesis, which allows a restoration of altered osseocartilaginous structures in coxarthrosis.

Conclusions. The clinical efficacy and safety of the electret's electrostatic field effect in the surgical treatment for coxarthrosis have been proven. It was noted that the positive effect increases to 3rd month and reaches a maximum at 6th month after surgery.

Key words: coxarthrosis, bioelectrogenesis, electrostatic field, electret, degenerative changes, osteoreparation, chondroreparation, implantation of a tantalum osteostimulator.

For citation: Khomutov V.P., Linnik S.A., Khomutov V.V., Kalyazin A.V. Clinical efficacy of the electret's electrostatic field in the surgical treatment for hip joint osteoarthritis. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 116–120. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190590

Введение

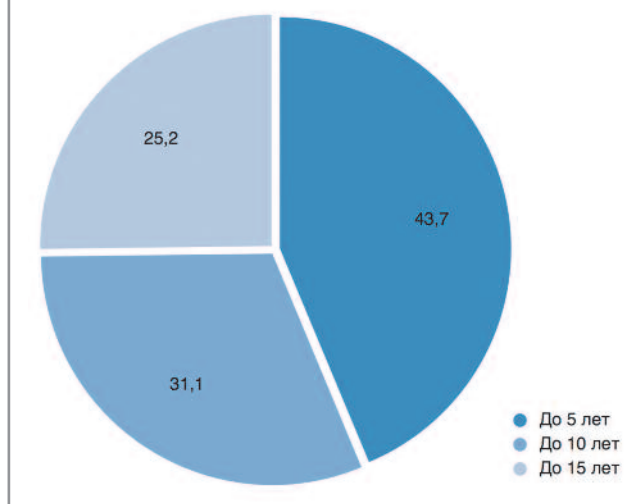
Остеоартроз (ОА) все чаще затрагивает молодое поколение пациентов, что требует длительного и дорогостоящего лечения и в итоге приводит к инвалидности и замене тазобедренного сустава [1–3].

Дегенеративно-дистрофические процессы в тазобедренном суставе вызывают развитие типичных морфологических изменений костной ткани и гиалинового хряща го-

ловки бедренной кости, вертлужной впадины и как следствие – вторичные изменения в параартикулярных тканях. Возникает разрушение костно-хрящевых структур пораженного сустава, что сопровождается болевым синдромом и снижением функции конечности. ОА тазобедренного сустава является следствием многих этиопатогенетических факторов. Важную роль в патогенезе отводят нарушению локальной микроциркуляции, функциональной перегруз-

Рис. 1. Распределение пациентов (n, %) по периодам наблюдений (t, лет).

Fig. 1. Distribution of patients (n, %) by follow-up periods (t, years).



ке суставного хряща, расстройством метаболизма в тканях сустава. Гораздо меньше известно об изменении биоэлектрических процессов в тканях сустава при ОА и возможности их коррекции с целью стабилизации процесса и возможности постепенного анатомо-функционального восстановления сустава [4–7]. Опыт применения электростатического поля электретов в артрологии при лечении заболеваний суставов показывает повышение эффективности проводимого хирургического вмешательства, а также улучшение анатомо-функционального состояния сустава [8–11].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность лечения коксартроза за счет коррекции биоэлектрических процессов в костно-хрящевой ткани при хирургическом лечении коксартроза электрическим полем электретного стимулятора остеорепарации (ЭСО), имплантируемого в костные структуры пораженного сустава.

Материалы и методы

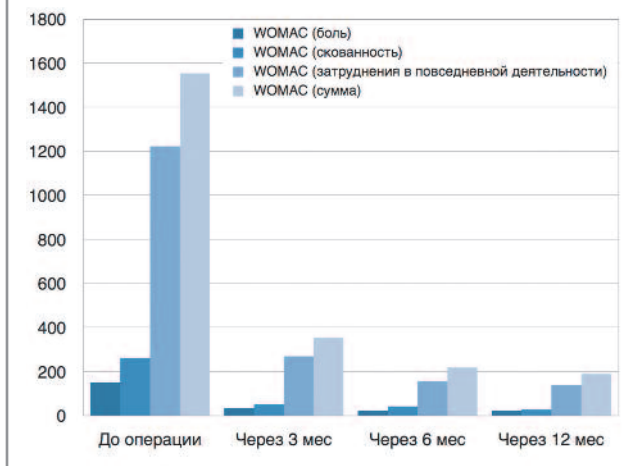
В работе представлен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения коксартроза у 92 пациентов в возрасте от 26 до 80 лет в период с 1998 по 2018 г. Отвечающим критериям исследования пациентов оценивали в зависимости от возраста, пола, характера и выраженности болевого синдрома, утренней скованности, затруднения при движении, продолжительности заболевания и прогрессирования патологического процесса, деформации сустава и необходимости дополнительной помощи в повседневной жизни. Кроме того, изучали факторы риска и предшествующую консервативную терапию. Эффективность проводимого лечения у каждого пациента оценивали по клинко-функциональному индексу WOMAC, данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациентам перед операцией и после нее выполняли клинко-лабораторное обследование, рентгенологическое исследование, при необходимости КТ и МРТ пораженного сустава.

Показания к операции определяли на основе комплексного клинического, лабораторного, рентгенологического скрининга и неэффективности проводимой консервативной терапии.

После получения согласия пациента выполнялась имплантация танталового ЭСО. Метод лечения ОА основан на оптимизации репарации костной и хрящевой ткани пораженного сустава электрическим полем электрета, который после усовершенствования в 2015 г. получил название Имплэсо®. Имплантат ЭСО представляет собой стержень

Рис. 2. Динамика интенсивности болевого синдрома, утренней скованности, функциональной недостаточности и суммарного индекса WOMAC (мм) тазобедренного сустава.

Fig. 2. Dynamics of pain severity, morning stiffness, functional failure and the total WOMAC index (mm) of the hip joint.



из тантала с созданным на поверхности анодным оксидом толщиной 0,3 мкм, имеющим распределение отрицательного заряда на внешней поверхности оксида плотностью 0,048–0,056 Кл/м² в максимуме на конце стержня, что соответствует разности потенциалов между внешней поверхностью оксида и танталом 60–70 В [12]. Хирургическое вмешательство выполняли на ортопедическом столе под рентгенологическим контролем электронно-оптического преобразователя. Через латеральный кортикальный слой бедренной кости ниже основания большого вертела в область патологического очага вводили направляющую спицу. Канюлированным сверлом по направляющей спице формировали канал до субхондральной зоны головки бедренной кости. В сформированный канал имплантировали танталовый ЭСО. Для уменьшения интрамедулярного давления в головке бедренной кости дополнительно формировали 2–3 канала диаметром до 3 мм.

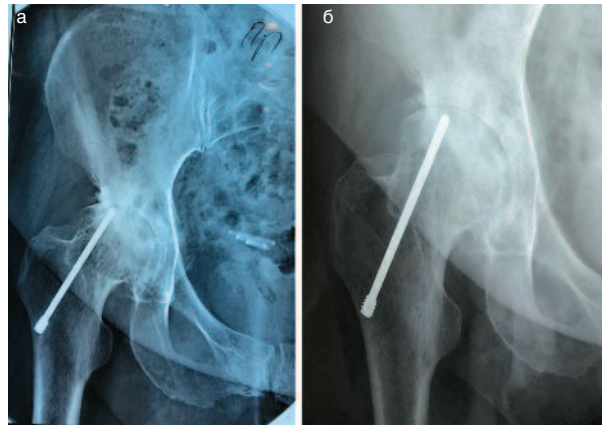
На 2-й день после операции пациентам рекомендовали выполнять пассивные и активные движения в оперированном суставе, ходить с адекватной дозированной нагрузкой с помощью трости или костылей. В последующие 3–5 сут допускали нагрузку до физиологических значений. Клинический результат лечения оценивали: по изменению клинко-функционального индекса WOMAC (VA3.1) в составе подшкал WOMAC А (боль), Б (скованность), В (затруднения в повседневной деятельности) в течение 12 мес; динамике рентгенологических, КТ- и МРТ-исследований через 6, 12, 24 мес и более поздние сроки. Изучались характер и объем медикаментозного и нефармакологического лечения, проводимого до выполнения операции и в послеоперационном периоде.

Длительность заболевания ОА у пациентов, вошедших в исследование, составляла от 2 до 15 лет. Среди пациентов преобладали женщины – 72,2%. ОА I стадии по Келлгрну–Лоренсу диагностирован у 11,0%, II – у 66,2%, III – у 22,8% пациентов, участвовавших в исследовании. Включенные пациенты с I стадией ОА было вызвано наличием у них выраженного болевого синдрома.

Результаты и обсуждение

Отдаленные результаты клинического применения метода Имплэсо® отслеживались у пациентов в период от 1 года до 15 лет (рис. 1). За время наблюдения не отмечено общих и местных нежелательных реакций и осложнений, связанных с проведенной операцией и имплантатом ЭСО. Критерии эффективности метода Имплэсо®: отсутствие боли или значительное снижение ее интенсивности, уве-

Рис. 3. R-грамма тазобедренного сустава больной С.: а – после операции; б – через 14 мес: признаки восстановления костной структуры сустава, расширение суставной щели.
Fig. 3. R-gram of the patient's hip joint С.: а – after surgery; б – after 14 months: signs of restoration of the joint bone structure, expansion of the joint space.



личение амплитуды движений в пораженном суставе, уменьшение индекса WOMAC, позитивная рентгенологическая динамика патологического процесса.

Динамика индекса WOMAC статистически достоверно подтвердила клиническую эффективность метода у подавляющего большинства пациентов (рис. 2). Среднее значение индекса через 6 мес после выполнения операции снизилось на 85,8%, а через 12 мес – на 87,8%. Увеличилась амплитуда движений в суставе, улучшились походка и уверенность при ходьбе. Болевой синдром, утренняя скованность и показатель функциональной недостаточности снизился в 7,1 раза (по сравнению с исходными значениями) через 6 мес и в 8,2 раза – через 12 мес после операции. Полностью амплитуда движений в пораженном суставе восстановилась у 65% пациентов, у 25% больных сохранялись ограничения в одном из видов движений. Оценка динамики рентгенологических изменений, КТ-исследований показала статистически достоверные ($p \leq 0,05$) признаки отсутствия нарастания дегенеративно-дистрофических изменений в суставах в течение 12 мес после операции по сравнению с исходными данными. Высота рентгеновской суставной щели, субхондральный склероз и величина остеофитов не изменились. Анализ результатов МРТ в 51,3% наблюдений не выявил нарастания признаков дегенеративных изменений в суставе. В 29,4% случаев отмечены положительные изменения, которые проявлялись ликвидацией отека капсулы сустава, уменьшением межтрабекулярного отека головки бедренной кости и отсутствием синовита. У 18,3% пациентов сохранялись незначительное усиление межтрабекулярного отека проксимального метаэпифиза бедренной кости и выпот в тазобедренном суставе, что связано с реадaptацией структур сустава при увеличивающейся на него механической нагрузке.

В 90,2% случаев у пациентов получены хорошие и удовлетворительные результаты лечения. Стойкий терапевтический эффект в течение всего периода наблюдался у

73,9% пациентов. Они отмечали отсутствие болевого синдрома, им не требовалось применения медикаментозного или нефармакологического лечения. У 16,3% больных сохранились невыраженный болевой синдром при физических нагрузках, умеренное ограничение подвижности в суставе, что потребовало спорадического применения медикаментозного лечения или физиотерапевтических процедур. Результат лечения у этих пациентов признан удовлетворительным. У 9,8% пациентов с II (2,2%) и III (7,6%) стадией ОА результат был неудовлетворительным. В период от 1 года и до 5 лет после выполнения операции у них отмечено прогрессирование клинических и рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений, что потребовало выполнения эндопротезирования пораженного тазобедренного сустава (см. таблицу).

Проведенный анализ результатов исследования показал безопасность и эффективность метода при лечении ОА тазобедренного сустава. Отмечено, что выраженность положительного действия нарастает на протяжении первых 12 мес и в большинстве наблюдений сохраняет положительный эффект на протяжении всего периода наблюдений – от 1 года до 15 лет.

Снижение выраженности болевого синдрома после имплантации ЭСО можно объяснить блокированием процесса деполяризации мембраны специфических рецепторов в кости под воздействием электрического поля электрета, что препятствует генерации нервного импульса вследствие срыва внутриклеточных реакций трансдукции сигнала. Положительный эффект воздействия электрического поля имплантата электретного стимулятора остеорепарации электрета на увеличение объема движений в пораженном суставе связан с уменьшением интенсивности болевого синдрома. Сохранение умеренной комбинированной контрактуры у 10% пациентов обусловлено длительностью и стадией заболевания, выраженными дегенеративными изменениями параартикулярных тканей.

Эффективность применения Имплэсо® при коксартрозе показывают результаты рентгенологических исследований (рис. 3). В большинстве случаев прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в суставе не было констатировано.

Установлено положительное влияние электрического поля имплантата ЭСО на репаративные процессы в костной и хрящевой тканях [6].

Применение метода Имплэсо® при ОА – это технология, позволяющая активизировать процессы остеохондрорепарации и затормозить дегенеративные изменения в пораженном суставе. Предлагаемый метод хирургического лечения пациентов с ОА тазобедренного сустава основан на электрофизиологических принципах и может применяться самостоятельно или в сочетании с корригирующими, денервирующими, декомпрессивными, хондропластическими и другими оперативными вмешательствами на поздних стадиях артроза. Эта операция технически простая, малотравматичная, с минимальным риском развития интраоперационных и послеоперационных осложнений. Применение Имплэсо® позволило пациентам с коксартрозом, особенно на I–II стадии заболевания, избавиться от болевого синдрома

Результат лечения в зависимости от стадии ОА The treatment outcomes depending on the stage of OA								
Стадия ОА	Число пациентов, n %		Результат лечения					
			хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	10	10,9	10	10,9	–	–	–	–
II	61	66,3	54	58,7	5	5,4	2	2,2
III	21	22,8	4	4,3	10	10,9	7	7,6
Всего	92	100,0	68	73,9	15	16,3	9	9,8

ма, увеличить амплитуду движений в пораженном суставе, приостановить прогрессирование патологического процесса и тем самым отодвинуть на длительный срок эндопротезирование сустава или вообще отказаться от него.

Выводы

1. Показана клиническая эффективность применения электрического поля электрета при лечении ОА тазобедренного сустава I–III стадии по Келлгрену–Лоренсу.
2. Воздействие электростатического поля имплантата ЭСО при ОА патогенетически обосновано, оно активизирует процессы репаративного хондро- и остеогенеза, что способствует восстановлению пораженных костно-хрящевых структур тазобедренного сустава.
3. Метод применения Имплэсо® не должен противопоставляться другим методам лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, он может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими вариантами консервативного и хирургического лечения ОА тазобедренного сустава.
4. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать применение Имплэсо® для лечения артроза тазобедренного сустава как перспективный метод, который улучшает качество жизни пациентов и в большинстве случаев замедляет развитие дегенеративно-дистрофических процессов, отдалает эндопротезирование на длительный срок, а в отдельных случаях позволяет его избежать.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Mobsheri A, Bati M. An update in the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med* 2016; 59 (Iss. 5–6): 333–9.
2. Загородний Н.В. Остеоартроз и его лечение. *OpinionLeader*. 2016; 1 (1): 25–33. [Zagorodnii N.V. Osteoartroz i ego lechenie. *OpinionLeader*. 2016; 1 (1): 25–33 (in Russian).]
3. Mont M, Jones L, Hungerford D. Current concepts review-Nontraumatic osteoporosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (5): 1117–32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хомутов Виктор Павлович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по хирургии – ведущий травматолог-ортопед ЛДЦ завода «Светлана». E-mail: viktor1352@yandex.ru

Линник Станислав Антонович – проф. каф. травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: stanislavlinnik@mail.ru

Хомутов Виктор Викторович – травматолог-ортопед СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». E-mail: vvhomutov@mail.ru

Калязин Андрей Викторович – травматолог-ортопед ГАУЗ МО КГБ. E-mail: kalyazin1957@mail.ru

4. Руцкий В.В., Филев Л.В., Мальцев С.И., Тихилов Р.М. Влияние электростатического поля электретов на рост фибробластов и эндохондральный остеогенез. *Ортопед. травматология*. 1990; 6: 21–5. [Rutskii V.V., Filev L.V., Mal'tsev S.I., Tikhilov R.M. Vliianie elektrostaticheskogo polia elektretov na rost fibroblastov i enkhondral'nyi osteogenez. *Ortoped. Travmatologija*. 1990; 6: 21–5 (in Russian).]
5. Хомутов В.П., Нелин Н.И. Особенности локального биоэлектrogenеза при патологии тазобедренного сустава. *Соврем. медицина*. 2019; 1 (13): 57–60. [Khomutov V.P., Nelin N.I. Osobennosti lokal'nogo bioelektrogenеза pri patologii tazobedrennogo sustava. *Sovrem. meditsina*. 2019; 1 (13): 57–60 (in Russian).]
6. Александрова С.А., Александрова О.И., Хомутов В.П. и др. Влияние электрического поля электрета на основе анодного оксида тантала на дифференцировочные свойства стромальных клеток костного мозга больного остеоартрозом. *Цитология*. 2018; 60 (12): 987–95. [Aleksandrova S.A., Aleksandrova O.I., Khomutov V.P. et al. Vliianie elektricheskogo polia elektreta na osnove anodnogo oksida tantala na differentsirovochnye svoystva stromal'nykh kletok kostnogo mozga bol'nogo osteoartrozom. *Tsitologija*. 2018; 60 (12): 987–95 (in Russian).]
7. Mon MA, Hungerford DS. Non traumatic osteonecrosis of the femoral head: ten year later current concepts review. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1107–29.
8. Артемьев А.А., Руцкий В.В., Артемьев Ал.Ал. Влияние электретов на остеорепарацию при интрамедуллярном остеосинтезе. *Ортопед. травматология*. 1990; 7: 26–9. [Artem'ev A.A., Rutskii V.V., Artem'ev Al.Al. Vliianie elektretov na osteoreparatsiu pri intramedullarnom osteosinteze. *Ortoped. travmatologija*. 1990; 7: 26–9 (in Russian).]
9. Хомутов В.П., Быстров Ю.А., Василевич С.В., Корецкий В.Н. Применение электретов в медицине. В кн.: Грицанов А.И., Хомутов В.П. Эволюция остеосинтеза: сборник научных трудов. СПб.: МОРСАР АВ, 2005; с. 135–50. [Khomutov V.P., Bystrov Ju.A. Vasilevich S.V., Koreckii V.N. Primenenie elektretov v meditsine. V kn.: Gritsanov A.I., Khomutov V.P. Evoliutsiia osteosinteza: sbornik nauchnykh trudov. SPb.: MORSAR AV, 2005; s. 135–50 (in Russian).]
10. Линник С.А., Хомутов В.П. Исследование эффективности электростатического поля в лечении остеоартроза. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2017; 1: 2–5. [Linnik S.A., Khomutov V.P. Issledovanie effektivnosti elektrostaticheskogo polia v lechenii osteoartroza. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2017; 1: 2–5 (in Russian).]
11. Хомутов В.П., Линник С.А., Жиговых А.Г., Хомутов В.В. Возможности хирургического лечения больных гонартрозом с применением электретов. *Соврем. медицина*. 2018; 1 (9): 139–42. [Khomutov V.P., Linnik S.A., Zhigunov A.G., Khomutov V.V. Vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh gonartrozom s primeneniem elektretov. *Sovrem. meditsina*. 2018; 1 (9): 139–42 (in Russian).]
12. Моргунов М.С., Нетупский И.В., Орлов В.М., Хомутов В.П. Имплантаты с электретным покрытием из анодного оксида тантала и полимера. *Материаловедение*. 2012; 7: 26–39. [Morgunov M.S., Netupskii I.V., Orlov V.M., Khomutov V.P. Implantaty s elektretnym pokrytiem iz anodnogo oksida tantala i polimera. *Materialovedenie*. 2012; 7: 26–39 (in Russian).]

Viktor P. Khomutov – Cand. Sci. (Med.), Medical and Diagnostic Center of the Svetlana Plant. E-mail: viktor1352@yandex.ru

Stanislav A. Linnik – Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: stanislavlinnik@mail.ru

Viktor V. Khomutov – traumatologist-orthopedist, Elizabeth Hospital. E-mail: vvhomutov@mail.ru

Andrei V. Kalyazin – traumatologist-orthopedist, Klin City Hospital. E-mail: kalyazin1957@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019

