



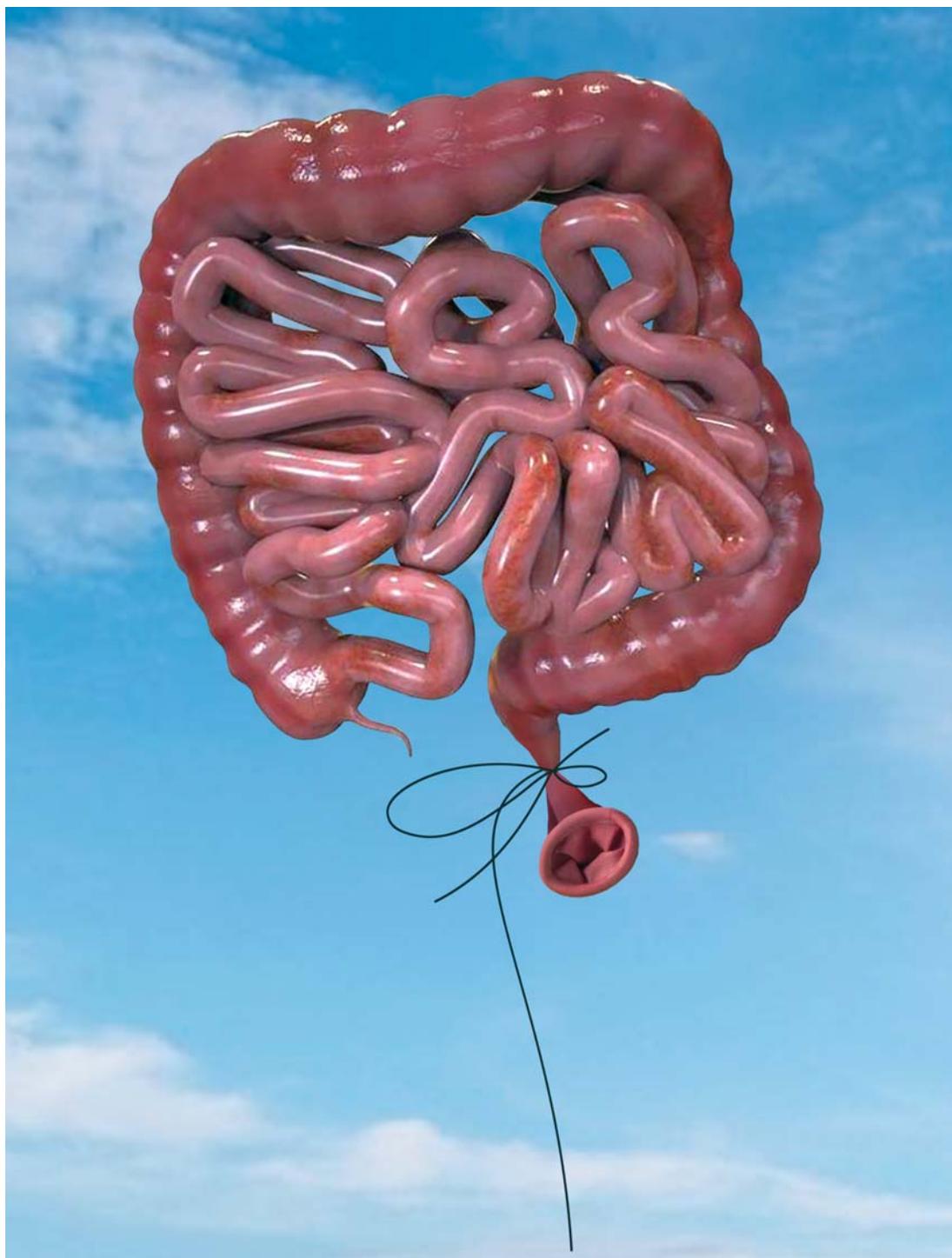
Meditsinskiy sovet

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 14

MEDICAL COUNCIL



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакторы: Людмила Головина,
Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 30 сентября 2019 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	10.10.2019
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	03.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	03.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019



Founder and publisher:
 Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
 MD, Prof.

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
 e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
 Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
 podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
 Moscow, 105082, Russia
 e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
 Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on September 30, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



The list of thematic issues of the journal

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления делами Президента РФ

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнаусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштукин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шлякто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Oleg N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy of department of presidential affairs (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandeplass, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

V.P. Mikhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mrktumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

16+

Заболевания пищевода и желудка

Перспективы применения метилметионина (витамина U) в качестве гастропротектора 7
Беседа с доктором медицинских наук, профессором Евгенией Валерьевной Ших

И.Г. Пахомова

Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере 10

Ю.В. Евсютина

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: вызов времени.
По материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Гастросаммита 18

Д.И. Трухан, И.А. Викторова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта 22

Л.Г. Бектемирова, Д.Н. Андреев, А.М. Мкртумян, Д.Т. Дичева

Сахарный диабет как причина неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных 32

Заболевания печени

А.Р. Рейзис

Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция 39

П.В. Селиверстов, Т.Э. Сворцова, С.И. Ситкин, В.Г. Радченко

Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью 44

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, М.И. Буланова, О.Ф. Шапошникова

Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени 52

Е.Г. Горчилова, О.А. Коленчукова, И.И. Гвоздев, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов, О.С. Ржавичева, В.В. Цуканов

Функциональная активность фагоцитов крови у больных описторхозом 58

Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов

Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение 64

Е.В. Винницкая, Т.Ю. Хайменова, К.Г. Салиев, Е.С. Сбикина, К.Г. Абсандзе, Ю.Г. Сандлер

Синдром холестаза у коморбидного пациента: трудности диагностики 73

Заболевания кишечника

О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.А. Лищинская, А.И. Парфенов

Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике 80

Е.И. Сас, В.Б. Гриневич

Сложный пациент. Ведение больных с резистентными запорами 88

Л.С. Орешко, Е.А. Семенова

Клинический опыт применения кишечного антибиотика рифаксимин при целиакии 94

Е.Ю. Плотникова, Т.Ю. Грачева, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков

Роль пищевых волокон в коррекции пищеварения и запоров различной этиологии 99

Диссертант

З.М. Галеева, Р.Г. Тухбатуллина, А.И. Гайсина

Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза 108

Content

Diseases of the esophagus and stomach

Potential use of methylmethionine (vitamin U) as a gastroprotector. 7
Interview with Prof. Evgeniya V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

I.G. Pakhomova

Comorbid patient with GERD and cardiovascular disease receiving antiplatelet therapy.
 The possibilities of choosing a proton pump inhibitor on a case study. 10

Yu.V. Evsyutina

Gastroesophageal Reflux Disease: Challenge of Our Time. Based on the proceedings of the
 «Man and Medicine» Congress and 3rd Gastrosammit. 18

D.I. Trukhan, I.A. Viktorova

Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical
 practice of therapist 22

L.G. Bektemirova, D.N. Andreev, A.M. Mkrtumyan, D.T. Dicheva

Diabetes mellitus as a cause of inefficiency of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection:
 a systematized literature review 32

Liver diseases

A.R. Reyzis

Ursodeoxycholic acid and cancer prevention 39

P.V. Seliverstov, T.E. Skvortsova, S.I. Sitkin, V.G. Radchenko

Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis) 44

O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky, M.I. Bulanova, O.F. Shaposhnikova

Evaluation of the effectiveness of the drug Samelix in patients with cholestasis in chronic alcoholic
 liver disease. 52

E.G. Gorchilova, O.A. Kolenchukova, I.I. Gvozdev, A.A. Savchenko, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, A.G. Borisov, O.S. Rzhavicheva, V.V. Tsukanov

Functional activity of blood phagocytes in opistorchiasis patients 58

R.G. Myazin, D.N. Emel'yanov

Alcoholic liver disease: a modern look at diagnosis and treatment 64

E.V. Vinnitskaya, T.Yu. Khaymenova, K.G. Saliev, E.S. Skibkina, K.G. Absandze, Yu.G. Sandler

Cholestasis syndrome in a comorbid patient: diagnostic difficulties 73

Bowel disease

O.V. Knyazev, A.V. Kagramanova, A.A. Lishchinskaya, A.I. Parfenov

The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice. . 80

E.I. Sas, V.B. Grinevich

Difficult patient. Management of resistant constipation. 88

L.S. Oreshko, E.A. Semenova

Clinical experience with the use of the intestinal antibiotic Rifaximin for celiac disease. 94

E.Yu. Plotnikova, T.Yu. Gracheva, M.N. Sinkova, L.K. Isakov

The role of dietary fiber in the correction of digestion and constipation of various etiologies 99

Dissertant

Z.M. Galeeva, R.G. Toukhatullina, A.I. Gaisina

Duodenogastric reflux: a look at the problem in terms of carcinogenesis 108

Перспективы применения метилметионина (витамина U) в качестве гастропротектора

По данным статистики, хроническим гастритом страдает более половины взрослого населения земли (от 50 до 80%), однако за медицинской помощью обращается всего 10–15% из них. О причинах возникновения этого заболевания и о возможных перспективах решения проблемы мы беседуем с заведующей кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доктором медицинских наук, профессором **Евгенией Валерьевной Ших**.

– Уважаемая Евгения Валерьевна, какова распространенность заболеваний органов пищеварения в современном обществе? Какие виды заболеваний чаще встречаются в Вашей практике?

– В последние годы распространенность болезней органов пищеварения среди населения растет. Стоит отметить изменение структуры заболеваемости, а именно фиксируется увеличение числа заболевающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, гастритами и дуоденитами на фоне уменьшения числа случаев язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Согласно данным ВОЗ, на каждые 10 тыс. населения приходится 5–6 тыс. человек, страдающих хроническим гастритом. Особенности структуры заболеваемости заключаются в превалировании патологии верхних отделов ЖКТ, нивелировании половых различий в частоте встречаемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также, к сожалению, в расширении возрастных границ. Данной патологией страдают и лица трудоспособного возраста, и пожилые, а также дети и подростки. Особенно высокая распространенность диспептических нарушений выявляется у молодежи, студентов высших учебных заведений. Так называемый социальный джетлаг, характерный для условий урбанизации: высокий темп жизни, интенсивная трудовая деятельность, иногда посменная работа, – приводит к нервно-психическим перегрузкам, нерегулярному и несбалансированному питанию. Рецидивирующий характер течения, формирование сопряженных психосоматических нарушений влекут за собой ухудшение качества жизни. На долю больных с заболеваниями органов пищеварения в диспансерной группе терапевта приходится почти 32%. Болезни органов ЖКТ связаны с необходимостью дорогостоящего лечения и реабилитации пациентов, что наносит огромный экономический ущерб, поэтому профилактика и противорецидивное лечение являются не только медицинской, но и социальной проблемой.

Общая распространенность симптомов диспепсии среди населения колеблется в интервале от 7 до 41% и составляет в среднем около 25%. Четверть больных функциональной диспепсией обращаются к врачу более 4 раз в год. Пациенты с болезнями органов пищеварения в 2,6 раза чаще берут лист нетрудоспособности по сравнению с другими пациентами, продолжительность их пребывания



Евгения Валерьевна Ших

на больничном в течение года на 3–4 недели больше среднего показателя, рассчитанного для всего населения.

– Каковы основные факторы развития гастритов?

– Помимо существующих генетических факторов, предрасполагающих к заболеваниям ЖКТ, существуют внешние причины – так называемые экзогенные факторы. К ним относится в первую очередь несбалансированное питание: обильное потребление жира, шоколада, кофе, фруктовых соков, острой пищи и др., жидкостей низкого качества (газированные напитки, алкоголь, различные суррогаты). Большое отрицательное влияние

также оказывает ятрогенный фактор – здесь нужно сказать о полипрагмазии при лечении больных. Широкое использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, холинолитических и других лекарственных средств способствует поражению органов пищеварения и отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов, таким образом, возрастает число пациентов с хроническими формами.

К прочим внешним факторам следует отнести перенесенные пищевые токсикоинфекции, синдром диспепсии, стрессы – социальный джетлаг, о котором я уже упоминала, и, безусловно, курение.

Основные патогенетические факторы – это нарушение секреции соляной кислоты, расстройство моторики, изменение висцеральной чувствительности желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно рекомендациям согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III пересмотра 2006 г.), под функциональной диспепсией понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес.) и не могут быть объяснены органическими заболеваниями. В последних Римских критериях IV пересмотра (2016) к каждому из указанных симптомов было добавлено определение «причиняющий беспокойство» (bothersome). В соответствии с положениями

так называемого Киотского консенсуса, имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, если после эрадикации отмечается их исчезновение и продолжительное отсутствие (в течение не менее 6–12 мес.).

– Евгения Валерьевна, какова современная стратегия лечения гастрита?

– Для выбора оптимальной стратегии лечения необходимо определить патогенез заболевания. Проведение гастродуоденоскопии позволяет исключить органические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушение опорожнения желудка и двенадцатиперстной кишки, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики. Важное преимущество гастродуоденоскопии – возможность проведения биопсии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего заболевания хронического гастрита и дуоденита.

Общие лечебные мероприятия предполагают тщательный анализ роли алиментарных факторов, дробное питание (6 раз в день), ограничение потребления некоторых видов пищи (острой, жирной, кофе), отказ от курения, алкоголя, прекращение приема НПВП.

Медикаментозное лечение включает различные группы препаратов: антациды, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы, прокинетики (препараты, стимулирующие моторику ЖКТ), ингибиторы ацетилхолинэстеразы, препараты природного происхождения, антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. В соответствии с рекомендациями Киотского консенсуса, положениями РК IV и согласительного совещания «Маастрихт V», эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии является терапией первой линии, позволяющей исключить из числа больных с функциональной диспепсией пациентов с диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*.

– Какова роль диетотерапии при заболеваниях ЖКТ, в частности при гастрите и ЯБ?

– Диета, безусловно, является одним из важнейших компонентов в комплексном лечении заболеваний верхних отделов ЖКТ и профилактике рецидивов при хронических заболеваниях. И здесь на первый план выходит проблема комплаентности пациента. К сожалению, очень часто больные не придерживаются рекомендаций врача, не корректируя рацион вовсе или придерживаясь диеты недостаточно длительно. Между тем отсутствие диеты может оказывать прямое влияние на эффективность медикаментозной терапии, существенно снижая ее. Кроме того, как правило, после проведения терапии необходимо соблюдать диету еще около 3–6 мес., т.к. в ее отсутствие симптомы заболевания могут вернуться вновь.

Современный темп жизни часто является определяющим фактором, мешающим пациенту соблюдать диету, и здесь на помощь приходят натуральные гастропротекторы, а именно метилметионин (витамин U).

– В чем заключается механизм действия витамина U? Какой препарат для восполнения этого витамина есть сегодня в арсенале гастроэнтерологов?

Витамин U (S-метилметионин, SMM) был получен в результате исследований американских ученых, в частности G. Cheney. В ходе пятилетнего изучения была впервые продемонстрирована роль метилметионина (витамина U) в лечении экспериментальной пептической язвы у животных. Дело в том, что данное вещество обладает несколькими очень важными, экспериментально подтвержденными в доклинических исследованиях механизмами влияния на ЖКТ: метилметионин (витамин U) активирует тиминовый и холиновый обмены, благодаря чему улучшается метаболизм слизистой желудка, повышается сопротивляемость изъязвлению, а при наличии язвы – интенсифицируются репаративные процессы. Метилметионин (витамин U) инактивирует гистамин, который играет важную роль в патогенезе язвы и обладает антисекреторным эффектом. Изучение в динамике показателей секреторной функции желудка у больных язвенной болезнью в связи с лечением отчетливо выявило нормализацию показателей пепсина в желудочном содержимом и нормализующее влияние витамина U на моторную функцию желудка, активность амилазы.

Более того, он оказывает противовоспалительное действие на слизистую желудка, а также способствует улучшению функции железистого эпителия. Исследования, проведенные в Институте гастроэнтерологии, показали, что на фоне применения этого витамина у пациентов с хроническим гастритом полностью исчезали болевой синдром и тошнота в первые 10 дней приема препарата.

В настоящее время все большую популярность приобретает биологически активная добавка к пище Гастрарекс, содержащая метилметионин (витамин U) (300 мг метилметионинсульфония хлорида). Данное средство имеет гастропротективный эффект и компенсирует недостаточное экзогенное поступление в организм метилметионина (витамина U), который способствует повышению регенерации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также улучшению секреторной функции; нормализации кислотности, профилактике язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при курсовом приеме. Кроме того, назначение Гастрарекса с первого дня диеты помогает пациентам нивелировать погрешности в питании, тем самым повышая эффективность проводимой терапии и уменьшая вероятность возникновения рецидивов заболевания.

Гастрарекс принимают по 1 капсуле в день во время еды, продолжительность приема 1 мес. При необходимости прием можно повторить, учитывая, что препарат S-метилметионинсульфония хлорида (витамин U, Гастрарекс) безопасен при длительном применении.

– Благодарим Вас за интервью.



Беседовала Ксения Кириллова

Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере

И.Г. Пахомова[✉], ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Высокая распространенность кардиоваскулярной патологии и ее частая патогенетическая взаимосвязь с различными коморбидными заболеваниями и состояниями приводят к полипрагмазии и развитию нежелательных побочных реакций. Лечение полиморбидных расстройств требует высокого клинического профессионализма и широкого круга знаний в области смежных специальностей, что позволяет рационально назначать необходимую фармакотерапию. Важно подчеркнуть, что коморбидный пациент с сердечно-сосудистой патологией нередко получает антиагрегантную терапию, в т. ч. и двойную, что может приводить к появлению нежелательных реакций со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ввиду особенностей механизма действия антитромбоцитарных препаратов), в т. ч. со стороны пищевода, провоцируя развитие или ухудшение течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Для профилактики и лечения данных нежелательных явлений со стороны ЖКТ используют ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эффективная медикаментозная терапия ГЭРБ также включает назначение данных препаратов. Однако, учитывая полиморбидность пациентов и полипрагмазию, практикующий врач должен стремиться назначать лекарственные препараты с наименьшим риском лекарственных взаимодействий. Данным требованиям отвечает ИПП рабепразол, метаболизм которого предсказуем. Применение данного препарата представлено в клиническом случае.

Ключевые слова: полиморбидность, полипрагмазия, антиагрегантная терапия, клопидогрел, ГЭРБ, ИПП, рабепразол

Для цитирования: Пахомова И.Г. Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2019;(14):10-16. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-10-16.

Конфликт интересов: Группа компаний «Д-р Редди'с Лабораторис», в т. ч. ООО ««Др. Редди'с Лабораторис», не несет ответственности за содержание данной статьи, которая является исключительно выражением мнения автора. Статья распространяется в целях изучения научно-медицинского мнения по вопросам ГЭРБ и патологий сердечно-сосудистой системы. Мнения автора и Группы компаний «Д-р Редди'с Лабораторис» могут расходиться по ряду вопросов.

Comorbid patient with GERD and cardiovascular disease receiving antiplatelet therapy. The possibilities of choosing a proton pump inhibitor on a case study

Inna G. Pakhomova[✉], ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

The high prevalence of cardiovascular disease and its frequent pathogenetic relationship with various comorbid diseases and conditions lead to polypragmasia and the development of undesirable adverse reactions. Treatment premorbidly disorders requires high clinical expertise and breadth of knowledge in the field of related disciplines that allows you to efficiently prescribe the appropriate drug therapy. It is important to emphasize that a patient with cardiovascular disease often receives antiplatelet therapy, including double, which can lead to adverse reactions from the upper gastrointestinal tract (due to the peculiarities of the mechanism of action of antiplatelet drugs), including from the esophagus, provoking the development or deterioration of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Proton pump inhibitors (PPI) are used for the prevention and treatment of these adverse events on the part of the gastrointestinal tract. Effective drug therapy for GERD also includes the administration of these drugs. However. Given the polymorbidity of patients and polypragmasia, the practitioner should strive to prescribe drugs with the lowest risk of drug interactions. These requirements are met by PPI rabeprazole, the metabolism of which is predictable. The use of this drug is presented in a clinical case.

Keywords: Polymorbidity, polypragmasia, antiplatelet therapy, clopidogrel, GERD, PPI, rabeprazole

For citation: Pakhomova I.G. Comorbid patient with GERD and cardiovascular disease receiving antiplatelet therapy. The possibilities of choosing a proton pump inhibitor on a case study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):10-16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-10-16.

Conflict of interest: Dr. Reddy's Laboratories Group, incl. Dr. Reddy's Laboratories LLC, is not responsible for the content of this article, which is the sole expression and opinion of its author. The article is distributed for the purpose of studying medical and research view on GERD and cardiovascular pathologies. The views of the author and the Dr. Reddy's Laboratories Group of Companies may differ in a number of issues.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины практикующие врачи все чаще сталкиваются с серьезной проблемой полиморбидных (или коморбидных) состояний, при которых необходимо учитывать патогенетические аспекты заболеваний, а также решать вопросы, связанные с рациональной тактикой ведения таких пациентов [1]. Лечащие врачи не всегда принимают во внимание побочные явления фармакотерапии, рассматривая их как составляющие коморбидной патологии, что в свою очередь приводит к назначению еще большего количества препаратов. Следовательно, единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и соблюдения правил рациональной фармакотерапии, что зачастую затрудняет контроль эффективности проводимого лечения, способствует увеличению вероятности развития местных и системных побочных эффектов лекарственных средств, а также снижает приверженность терапии.

На сегодняшний день в арсенале врача-клинициста имеются диагностические и терапевтические алгоритмы, позволяющие четко определить коморбидные состояния и заболевания и избежать полипрагмазии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых это гораздо чаще приводит к развитию местных и системных нежелательных эффектов при употреблении лекарственных средств [2].

Наиболее распространенными формами коморбидности, особенно в пожилом возрасте, являются те или иные сочетания следующих заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ожирения, заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрита (ОА) и др.), сахарного диабета (СД) [3]. При этом важно отметить, что распространенность ИБС и АГ как в изолированном варианте, так и в сочетании увеличивается с возрастом у обоих полов. Основными проблемами при ведении данной категории пациентов являются: увеличение продолжительности периода госпитализации, сложность подбора лекарственной терапии и проведения реабилитационных мероприятий в полном объеме из-за наличия сердечно-сосудистого риска, увеличение процента нежелательных явлений и/или осложнений на протяжении всего лечения.

Одним из ведущих направлений в фармакотерапии ИБС, профилактике развития инфаркта миокарда (ИМ) и улучшении прогноза больных является рациональное назначение дезагрегантов, в т. ч. и клопидогрела [4]. Механизм действия клопидогрела хорошо изучен и

заключается в ингибировании АТФ-зависимой агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P2Y₁₂. Необходимо отметить, что нередко клопидогрел применяется в сочетании с малыми или средними дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), что обусловлено синергизмом действия данных препаратов.

В большинстве случаев препарат хорошо переносится. В то же время, с учетом влияния клопидогрела на агрегационные свойства крови, ангиогенез в стенке желудка (тромбоциты являются источником ростовых факторов), возможно развитие нежелательных побочных эффектов препарата со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т. ч. и за счет снижения скорости заживления язв и эрозий [5]. Вероятность кровотечения увеличивается при комбинированной терапии клопидогрелом и АСК.

Если же пациенту с язвенным анамнезом и поражением пищевода необходимо назначение клопидогрела или комбинации с АСК, то для профилактики геморрагических осложнений наиболее эффективными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [5].

Важно отметить, что полиморбидный пациент с сердечно-сосудистой патологией кроме назначенных кардиотропных лекарственных препаратов нередко принимает препараты (нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, антихолинергические средства, препараты калия), влияющие не только на слизистую желудка, но и на тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), расслабляя его или оказывая прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода (например, АСК, глюкокортикостероиды и НПВП) [6]. Данные патогенетические изменения приводят к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) либо ухудшают ее течение, если такой диагноз является составляющей коморбидного фона больного.

Как показывает клиническая практика, число пациентов, страдающих ГЭРБ, увеличивается, в т. ч. и с рефрактерной к терапии ИПП формой. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,6 до 23,6% [7]. При этом важно подчеркнуть, что зачастую коморбидные пациенты при появлении симптомов ГЭРБ занимаются самолечением, что может усугублять полипрагмазию и ответ на прием большого количества лекарственных препаратов. Целью данной публикации является отразить данные обзора литературы о полиморбидных пациентах с патологией сердечно-сосудистой системы, проблеме ГЭРБ у таких пациентов, а также рациональном подходе к терапии ИПП у коморбидного пациента, получающего клопидогрел и имеющего симптоматику ГЭРБ, на клиническом примере.

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ТЕРАПИИ ГЭРБ

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются: изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ); сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); снижение массы тела при необходимости; отказ от курения, приема спиртных напитков; частое дробное питание; не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи – за 2–3 ч до сна); диетические рекомендации; подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительности их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе [8]. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%). При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, в удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) недель [9]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита. Важно отметить, что если к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди них могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкий уровень комплаентности больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если же пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, установить причину неэффективности терапии позволяет суточный импеданс – рН-мониторинг [10].

В настоящее время в гастроэнтерологической и терапевтической практике используются ИПП, несколько различающиеся химической структурой и механизмом действия. Применяются омепразол (исторически первый, «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол. Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев выбор

обуславливают аспекты клинической эффективности, безопасности и рентабельности.

Все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением рН – в секреторных канальцах париетальных клеток. Здесь происходит превращение молекулы ИПП в химически активную форму (сульфенамид), которая образует ковалентную связь с сульфгидрильными (SH) группами цистеинов Н⁺/К⁺-АТФазы и необратимо блокирует ее работу. Восстановление кислотопродукции происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп.

В последние годы активно исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и клопидогрела [11]. В 2009 г. были представлены данные ретроспективного когортного исследования, свидетельствующие о том, что одновременное использование клопидогрела и ИПП значительно повышает риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относится инфаркт миокарда, в т. ч. острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть [12]. Данное обстоятельство объяснялось лекарственным взаимодействием этих препаратов: клопидогрел является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома Р450 (в основном СYP2C19), соответственно, прием ИПП, метаболизируемых цитохромом Р450, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогрела.

Тогда же Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало информационное письмо, в котором содержалось предупреждение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме омепразола, а использование такой комбинации признавалось нежелательным¹. Больным, получающим клопидогрел, рекомендовано рассматривать пантопразол в качестве препарата выбора².

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, поэтому степени ингибирования СYP2C19 могут отличаться. Результаты лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на СYP2C19, показали, что к сильным ингибиторам относятся лансопразол, омепразол, эзомепразол, тогда как к слабым – не только пантопразол, но и рабепразол, что проявляется в меньшем лекарственном взаимодействии [13]. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохож-

¹ U.S. Food and Drug Administration. // www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm.

² FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole // www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm.

дения» через печень. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы 2С19 и 3А цитохрома Р450 (СУР2С19, СУР3А) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Следовательно, клинический эффект рабепразола предсказуем.

Отдельно следует отметить данные метаанализа, опубликованные в 2016 г., о взаимодействии клопидогрела и ИПП, с учетом баз данных MEDLINE, EMBASE, а также Кохрановской библиотеки [14]. Результаты метаанализа показали, что комбинированная терапия клопидогрелом и ИПП увеличивает риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ИБС. Значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела отмечено только у «быстрых» метаболитов СУР2С19. Рабепразол в сравнении с другими ИПП с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелом. Так, в 2 исследованиях эзомепразола сообщалось о повышении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,29–1,95) без значительной неоднородности ($I^2 = 23\%$). Данные 6 исследований приема пантопразола показали значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,13–2,05) при значительной неоднородности исследований ($I^2 = 70\%$). Анализ 3 исследований рабепразола показал, что повышение риска было незначимым (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,55–1,95) при отсутствии существенной неоднородности ($I^2 = 0\%$).

Таким образом, рабепразол можно рассматривать в качестве препарата выбора среди других ИПП при комбинированной терапии с клопидогрелом у коморбидных пациентов.

Вместе с тем, с учетом приема коморбидным пациентом нескольких лекарственных препаратов вопрос фармакоэкономики и доступности недорогого, но эффективного средства стоит остро. В этой связи важным является правильный вариант выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Общеизвестными критериями выбора дженерических препаратов являются соответствие производства критериям надлежащей производственной практики, биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA, стоимость терапии. Среди дженериков Рабепразола перечисленным критериям соответствует появившийся относительно недавно (в 2016 г.) на российском фармацевтическом рынке Рабепразол компании «Д-р Редди'с» – Разо® [15].

В качестве примера рационального подхода к выбору ИПП у полиморбидных пациентов, получающих антиагрегационную терапию, имеющих диагноз ГЭРБ, приводится *клинический случай* и обоснование выбора ИПП.

Пациент К., 59 лет, обратился с жалобами на периодическую изжогу, возникающую в течение дня вне зависимости от приема пищи или изменения положения тела, к вечеру изжога усиливается, особенно после приема кардиотропных препаратов, иногда отмечается отрыжка с солоновато-кислым привкусом, дискомфорт по ходу пищевода.

Аппетит сохранен. Стул ежедневно, оформленный, без патологических примесей.

Со стороны сердечно-сосудистой системы предъявлял жалобы на периодический подъем АД до 180/110 мм рт. ст. на фоне стрессов, сердцебиения, редко – перебои.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: периодически – боли в поясничном отделе позвоночника.

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявлял.

Из анамнеза заболевания: страдает ГЭРБ в течение 15 лет, последняя ЭГДС 6 мес. назад (недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, эритематозная гастропатия, дуодено-гастральный рефлюкс), периодически при частой изжоге принимал ИПП (омепразол, пантопразол), прокинетики (домперидон) с положительным эффектом.

Месяц назад был выписан из стационара с диагнозом: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты. ГБ 2 ст., АГ2, риск ССЗ 4. Пароксизм фибрилляции предсердий, впервые возникший 26.06.2019, купирован. Н1. ФК 2 NYHA.

4 балла по шкале CHA2DS2-VASc.

Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 2 балла.

При выписке рекомендован прием АСК 75 мг после ужина, клопидогрел 75 мг в обед, розувастатин 10 мг вечером после еды, пантопразол 40 мг на ночь, валсартан 160 мг 2 р/сут, конкор 5 мг утром, леркамен 10 мг вечером, индапамид 1,5 мг утром, моксонидин 0,4 мг в обед. Наблюдение терапевта, кардиолога по месту жительства.

В течение последнего месяца изжога вновь стала беспокоить чаще, несмотря на прием ИПП (пантопразол). Дополнительно принимал самостоятельно в течение дня антацидный препарат. Учитывая прием большого количества лекарственных препаратов, обратился для дообследования, коррекции назначенной терапии и подбора необходимой терапии для купирования изжоги.

Пациент был обследован.

Общеклинические анализы: клинический анализ крови – без значимых отклонений. В биохимическом анализе крови – незначительное повышение АЛТ до 46 Е/л, АСТ – 39 Е/л, в липидограмме ХС общ. – 5,9, ЛПНП – 3,9 ммоль/л.

ЭКГ – без отрицательной динамики по сравнению с выпиской из стационара.

Из анамнеза жизни: офисный сотрудник, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, перекусы в кафе, употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Курит нерегулярно, алкоголь (со слов: вино, шампанское, иногда виски) употребляет только на банкетах в небольших количествах, однако бывает переедание.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, аппендэктомия в детстве. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ, ЖКБ. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и др. отрицал. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. Повышенного питания, ИМТ – 32,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

Протокол видеоэзофагогастроуденоскопии:

Пищевод свободно проходим, слизистая его в нижней трети отечная, гиперемированная, линейная эрозия протяженностью до 0,6 см, под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи и мутной желчи. Слизистая желудка умеренно гиперемированная, отечная в антральном отделе, неполные эрозии антрального отдела желудка. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсuffляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена. В просвете ДПК следы желчи. БДС в просвет не выбухает.

Заключение: недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (LA). Эрозивный антральный гастрит. Дуодено-гастральный рефлюкс.

По данным УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки жировой инфильтрации печени II ст., диффузные изменения поджелудочной железы неспецифического характера, деформация желчного пузыря фиксированная, билиарный сладж в шейке.

С учетом жалоб пациента на сохраняющуюся изжогу на фоне применения пантопразола 40 мг/сут было назначено проведение суточной рН-импедансометрии пищевода.

По данным суточной импеданс-рН-метрии пищевода, в течение дня регистрировалось 99 эпизодов кислого (рН<4) рефлюкса. Ночью кислые рефлюксы определялись в минимальном количестве (6). Индекс De Meester (составной показатель кислотных рефлюксов) значительно выше нормы в дистальном отделе пищевода – 74,5 (N<14,7). Время экспозиции кислоты >6,3% (N<4%). Общее число жидких кислых рефлюксов – 105 (выше нормы), нежидких – 10. Количество рефлюксов, продолжающихся 5 и более минут, – 13 (выше нормы). Продолжительность самого длинного кислого рефлюкса – 78,2 мин, что значительно превышает нормальные значения. Общее число всех рефлюксов (кислых, слабощелочных, смешанных, газовых) за

сутки превышает допустимые значения, составляет 127. Рефлюксы преимущественно жидкие. Количество рефлюксов (жидких, газовых) во время сна – 8.

Уровень среднего ночного базального импеданса значительно снижен (MNBI) – 829 ohms (N> = 2292). Индекс симптома (SI), ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – положительный для изжоги.

Заключение: данные анализа суточной рН-импедансометрии пищевода наиболее характерны для рефрактерной ГЭРБ с выраженным кислым рефлюксом.

Был установлен диагноз: ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. А (по LA). Недостаточность кардии. Хронический Нр-негативный гастрит, обострение. Эрозии антрального отдела желудка. НАЖБП: стеатоз печени. Дисфункция желчного пузыря за счет фиксированной деформации. Дуодено-гастральный рефлюкс.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Результаты ЭГДС и суточной рН-импедансометрии подтвердили диагноз ГЭРБ. Согласно полученным данным, назначенный ИПП – пантопризол в дозировке 40 мг/сут оказался неэффективным в профилактике нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ и в плане купирования симптомов ГЭРБ. Важно отметить, что врачи-клиницисты нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП, основными причинами которой являются: неверно подобрана доза препарата, отсутствие приверженности пациента назначенной терапии или развитие рефрактерной (резистентной) ГЭРБ, когда отсутствует полное заживление слизистой оболочки пищевода или не купируются симптомы после проведения полного курса лечения стандартной (1 р/сут) дозой ИПП [16, 17]. Кроме того, еще одной причиной неэффективности лечения ИПП ГЭРБ может быть дуодено-гастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Если рН-импедансометрия демонстрирует, что ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его [8].

При наличии ДГЭР помимо ИПП необходимо дополнительно назначение в различных комбинациях прокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты (цитопротективный эффект), антацидов или препаратов альгиновой кислоты (в качестве адсорбентов желчных кислот и лизолецитина и цитопротекторов) [18].

В указанном клиническом примере пациент не получал прокинетик и препарат УДХК, что, безусловно, необходимо учитывать при дальнейшей тактике ведения с учетом коморбидности пациента. Назначенный ИПП пантопризол в дозировке 40 мг/сут не смог обеспечить необходимого кислотоподавления и полного купирования симптоматики. Следовательно, необходимо рассмотреть вариант назначения ИПП с более выраженным антисекреторным эффектом, а именно рабепразола. В отличие от других ИПП, рабепразол имеет самое высокое значение константы диссоциации рКа – 4,9 (рКа для омепразола составляет 4,13, лансопразола – 4,01, пантопризола –

3,96). Данный показатель определяет рН, при котором половина препарата протонируется и переходит в сульфенамид – активную форму. Чем выше значение рКа, тем быстрее ИПП протонируется и проявляет антисекреторное действие.

Кроме того, прием пантопразола пациенту был назначен на ночь, что не позволило обеспечить максимальной эффективности медикаментозного лечения. Вместе с тем известно, что прием пищи стимулирует переход помп в активное состояние и их встраивание в мембрану каналикула париетальной клетки для последующего связывания с H⁺/K⁺-АТФазой (о чем упоминалось выше). Поскольку большая часть помп находится в неактивном состоянии в препрандиальном периоде, то рекомендация принимать препарат перед завтраком или ужином обоснована именно этим обстоятельством. Принятым режимом (особенно при однократном приеме в течение дня) является прием ИПП за 30 мин до завтрака, поскольку этот подход обеспечивает более эффективную супрессию кислотообразования в желудке, чем после употребления их натощак без последующего приема пищи или на ночь [19]. В отличие от других ИПП, рабепразол может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Важно отметить и тот факт, что рабепразол, в отличие от пантопразола, имеет преимущественно внепеченочный путь метаболизма (нецитохромовый), что снижает риски полипрагмазии у коморбидных пациентов.

Пациенту рекомендовано регулярное дробное питание (механически, химически щадящее, малыми порциями), спать с приподнятым головным концом кровати; был отменен пантопразол и назначен рабепразол (Разо) в дозе 20 мг 1 р/сут на 4 нед., затем – по 10 мг 1 р/сут – в течение еще 6 мес. (при необходимости – и более длительно), итоприда гидрохлорид 50 мг 3 р/сут за 30 мин до еды – 1 мес. Препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 500 мг на ночь – 1 мес. При контрольном звонке пациент сообщил о положительной динамике: изжога купирована, переносимость терапии хорошая.

Кардиотропную терапию рекомендовано пересмотреть совместно с кардиологом, по возможности отменить комбинированную антиагрегантную терапию и перевести пациента на монотерапию клопидогрелом. Также рекомендовано по возможности откорректировать антигипертензивную терапию с целью уменьшения количества принимаемых лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подход к терапии полиморбидного пациента, получающего антиагрегантную терапию клопидогрелом и страдающего ГЭРБ, должен учитывать патогенетические особенности заболевания, наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода у каждого конкретного пациента, а также риски межлекарственных взаимодействий и нежелательных реакций на фоне полипрагмазии и назначения ИПП. Вместе с тем для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходимы комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и пищевых привычек, а дифференцированный подход к выбору ИПП, особенно у полиморбидных пациентов, в т. ч. и с учетом фармакоэкономических аспектов. Примером такого выбора является рабепразол (Разо®).

Поступила / Received: 06.09.2019
Отрецензирована / Review: 20.09.2019
Принята в печать / Accepted: 23.09.2019

Список литературы

1. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012;(10):4–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18756166>.
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В. Кардиocereбральная дисфункция: факторы риска и возможности цитопротективной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2013;(1):6–10. Режим доступа: http://umedp.ru/articles/kardiotsebralnaya_disfunktsiya_faktory_riska_i_vozmozhnosti_tsitoprotektivnoy_terapii.html.
4. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., Lang E.S., Nguyen-Huynh M.N., Schwartz N.E., Sonnenberg F.A., Schulman S., Vandvik P.O., Spencer F.A., Alonso-Coello P., Guyatt G.H., Akl E.A. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(Suppl.):e610S–e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.
5. Garcia Rodriguez L.A., Johansson S., Ceia Soriano L. Use of clopidogrel and proton pump inhibitors after a serious acute coronary event: risk of coronary events and peptic ulcer bleeding. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):1014–1024. doi: 10.1160/TH13-03-0225.
6. Паломова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. *РМЖ*. 2017;(10):760–764. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_u_polimorbidnogo_pacienta_osobennosti_terapii.
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10979>.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/171>.
9. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N. WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD003245. doi: 10.1002/14651858.CD003245.pub3.
10. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
11. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1266–1274. doi: 10.1345/aph.1M051.
12. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., Fihn S. Risk of adverse outcomes associated with concomi-

- tant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937–944. doi: 10.1001/jama.2009.261.
13. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp*. 2004;32(8):821–827. doi: 10.1124/dmd.32.8.821.
 14. Niu Q., Wang Z., Zhang Y., Wang J. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016. doi: 10.1177/1074248416663647.
 15. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ*. 2016;(17):1172–1176. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rabeprazol_cherez_prizmu_metabolizm_effektivnosty.
 16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P.L., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
 17. Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M.F., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
 18. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;(28):1682–1683. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB.
 19. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии ГЭРБ: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;(2):1–10. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5104>.

References

1. Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2012;10:4–11. (in Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18756166>.
2. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Y.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Y.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V. Cardiocerebral dysfunction: risk factors and possibilities of cytoprotective therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Kardiologiya i angiologiya = Effective Pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2013;(1):6–10. (in Russ.) Available at: http://umedp.ru/articles/kardiotserebralnaya_disfunktsiya_faktory_riska_i_vozmozhnosti_tsitoprotektivnoy_terapii.html.
4. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., Lang E.S., Nguyen-Huynh M.N., Schwartz N.E., Sonnenberg F.A., Schulman S., Vandvik P.O., Spencer F.A., Alonso-Coello P., Guyatt G.H., Akl E.A. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(Suppl):e601S–e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.
5. Garcia Rodriguez L.A., Johansson S., Ceia Soriano L. Use of clopidogrel and proton pump inhibitors after a serious acute coronary event: risk of coronary events and peptic ulcer bleeding. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):1014–1024. doi: 10.1160/TH13-03-0225.
6. Pakhomova I.G., Zinoveva E.N. Gastroesophageal reflux disease in a poly-morbid patient: treatment features. *RMZH = RMJ*. 2017;(10):760–764. (in Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_u_polimorbidnogo_pacienta_osobennosti_terapii.
7. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., Butov M.A., Eremina E.Yu., Zinchuk L.I., Tsukanov V.V. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): first results. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (in Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10979>.
8. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zayrat'yants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavyy Yu.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/171>.
9. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N. WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD003245. doi: 10.1002/14651858.CD003245.pub3.
10. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
11. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1266–1274. doi: 10.1345/aph.1M051.
12. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., Fihn S. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937–944. doi: 10.1001/jama.2009.261.
13. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp*. 2004;32(8):821–827. doi: 10.1124/dmd.32.8.821.
14. Niu Q., Wang Z., Zhang Y., Wang J. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016. doi: 10.1177/1074248416663647.
15. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ = RMJ*. 2016;(17):1172–1176. (in Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rabeprazol_cherez_prizmu_metabolizm_effektivnosty.
16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P.L., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
17. Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M.F., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
18. Evsytina Yu.V., Trukhmanov A.C. Algorithm for the management of patients with refractory GERD. *RMZH = RMJ*. 2015;(28):1682–1683. (in Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB.
19. Pasechnikov V.D., Pasechnikov D.V., Goguev R.K. Treatment non-response in gastroesophageal reflux disease: assessment, prevalence, causes, algorithm of diagnostics and patient management. *Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2011;(2):1–10. (in Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5104>.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Internal Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: вызов времени

По материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Гастросаммита

Ю.В. Евсютина

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Одной из главных тем, обсуждаемых в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и III Гастросаммита, являлась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка сопровождается появлением беспокоящих пациента симптомов и/или развитием осложнений. Симптомы ГЭРБ являются одной из самых частых причин обращения к врачу. Так, по данным российских исследований, наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев отмечают от 11,3 до 23,6% населения. По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность ГЭРБ составляет от 8,8 до 25,9% в Европе, от 18,1 до 27,8% в Северной Америке, от 2,5 до 7,8% в Восточной Азии, от 8,7 до 33,1% в Средней Азии, 11,6% в Австралии и 23% в Южной Америке. В ближайшие годы распространенность ГЭРБ будет только расти, что связано с увеличением лиц с избыточной массой тела/ожирением, возрастом, снижением физической активности, курением, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

ГЭРБ остается важной медицинской и социально-экономической проблемой. Так, в США на лечение ГЭРБ приходится 15–20 млрд \$, или 10–14% от всех затрат на лечение болезней желудочно-кишечного тракта. При этом больные ГЭРБ оценивают качество своей жизни даже ниже, чем пациенты с ИБС, особенно снижается качество жизни у пациентов с ночными симптомами. Учитывая медицинскую и социально-экономическую значимость ГЭРБ, гастроэнтерологическое направление традиционно является важным и авторитетным на конгрессе «Человек и лекарство».

Согласно Монреальской классификации, ГЭРБ подразделяют на пищеводные и внепищеводные синдромы. Пищеводные синдромы подразделяют на синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (классический рефлюксный синдром и синдром боли в грудной клетке), и синдромы с возрождением пищевода (рефлюкс-эзофагит, стриктуры пищевода, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода). Внепищеводные синдромы, в свою очередь, классифицируют на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена (кашель рефлюксной природы, ларингит рефлюксной природы, бронхиальная астма рефлюксной природы, эрозии зубной эмали рефлюксной природы), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синуситы, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит).

Основными звеньями патогенеза ГЭРБ выступают: гиперчувствительность пищевода, повышение внутрибрюшного давления и градиента давления «желудок – пищевод», замедление опорожнения желудка, снижение продукции и буферных свойств слюны, снижение моторики и клиренс пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), изменение угла Гиса, снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), переходящие расслабления НПС, наличие кислотного кармана.

Как известно, изжога является одним из основных симптомов ГЭРБ. Однако в последнее время увеличилось количество пациентов с так называемой функциональной изжогой и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу. Функциональная изжога отмечается у 50% пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), не отвечающих на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Согласно Римским критериям IV пересмотра, функциональная изжога – это ощущение жжения или боли за грудиной, рефрактерных к оптимальной терапии антисекреторными препаратами (удвоенная по сравнению со стандартной дозой, принимаемая ежедневно, до первого приема пищи); при отсутствии у пациента патоморфологических изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для ГЭРБ, а также структурных и двигательных нарушений пищевода, способных объяснить эти жалобы. Частота гиперчувствительности пищевода к рефлюксу среди всех больных НЭРБ достигает 36%. Согласно Римским критериям IV пересмотра, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу – это комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающий в ответ на физиологические гастроэзофагеальные рефлюксы при нормальной эндоскопической картине и при отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе при мониторинге рН.

Учитывая разнообразие проявлений заболевания, традиционно считалось, что диагноз «ГЭРБ» может быть выставлен на основании только характерных симптомов, вызывающих беспокойство пациента, или при изменениях со стороны слизистой оболочки пищевода (данные эндоскопического исследования, гистологического или электромикроскопического исследования биоптата слизистой оболочки пищевода), а также на основании инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка (к примеру, рН-метрия или рН-импедансометрия). Однако установление диагноза только на основании жалоб пациента нередко ставится под сомнение, ведь патогномичных симптомов для ГЭРБ не существует.

В 2018 г. был опубликован Лионский консенсус – алгоритм по современной диагностике ГЭРБ для практикующих врачей. Авторы консенсуса говорят о необходимости объективного подтверждения ГЭРБ в том случае, если только история заболевания гастроэнтерологом имеет 70%-ную чувствительность и 67%-ную специфичность.

Клиницисты подчас практикуют эмпирическое назначение ИПП у пациентов с предполагаемой ГЭРБ без проведения эндоскопического или функционального обследования. На самом деле, 69% пациентов с эзофагитом, 49% пациентов с НЭРБ и 35% пациентов с нормальной эндоскопической картиной и рН-метрией отмечают облегчение симптомов после назначения ИПП. Исходя из этого, у пациентов с изжогой тест с назначением ИПП будет иметь 71%-ную чувствительность и только 44%-ную специфичность по сравнению с комбинацией «эндоскопия + рН-метрия». Если же у пациента присутствуют атипичные симптомы (боль в груди, хронический кашель, ларингит и др.), то ответ на терапию ИПП будет намного ниже, чем у пациентов с изжогой, что снижает диагностическую значимость теста. Тем не менее, несмотря на низкую специфичность и выраженность эффекта плацебо, эмпирический подход к терапии ИПП является менее дорогостоящим, чем диагностические тесты, и одобрен многими международными сообществами. Это приводит к гипердиагностике ГЭРБ и чрезмерному использованию ИПП.

В случае отсутствия облегчения симптомов ГЭРБ в ответ на эмпирическую терапию ИПП, целесообразно провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Эндоскопическое исследование проводится с целью выявления как осложнений ГЭРБ, так и альтернативного диагноза. Надежным доказательством наличия ГЭРБ является обнаружение при эндоскопии эрозивного эзофагита высокой степени (степень С и D по Лос-Анджелесской классификации), пищевода Баррета или пептической стриктуры. Однако следует заметить, что эрозивный эзофагит находят только у 30% пациентов с изжогой, не получавших ИПП, и у менее 10% пациентов, уже принимавших ИПП. А вот эзофагит степени А и В по Лос-Анджелесской классификации авторы Лионского консенсуса и другие эксперты считают неспецифичным, ведь его можно обнаружить у 5–7,5% асимптомных лиц из контрольной группы.

Согласно Римскому консенсусу IV пересмотра рекомендовано производить забор биопсии во время ЭГДС для исключения эозинофильного эзофагита. Гистологическое исследование биоптатов из пищевода может быть также полезно для проведения дифференциального диагноза между НЭРБ (при наличии положительного результата рН-метрии), функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода. В частности, патологи оценивают наличие гиперплазии базальных клеток, расширенных межклеточных пространств, интраэпителиальных воспалительных клеток, некроза и эрозий.

Амбулаторная рН-метрия или рН-импедансометрия помогут подтвердить ГЭРБ у пациентов с нормальной эндоскопической картиной, атипичными симптомами и/

или при решении вопроса о проведении антирефлюксной хирургии. Самыми главными параметрами, оцениваемыми при рН-метрии, являются время экспозиции кислоты в пищеводе или эпизоды рефлюкса. Обычно мониторирование рН проводится на протяжении 24 часов, однако увеличение времени записи до 48 или даже 96 часов может повысить диагностическую ценность метода. Обращает на себя внимание, что по данным рН-метрии можно судить только о наличии кислых рефлюксов, тогда как у части пациентов рефлюксы могут быть некислыми. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ считают рН-импедансометрию. С помощью данного диагностического метода можно выявить все рефлюксы вне зависимости от кислотности. Несмотря на высокую диагностическую ценность, рН-импедансометрия не доступна повсеместно и интерпретация ее результатов достаточно трудоемка. По данным Лионского консенсуса, надежным доказательством наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса является обнаруженное при суточной рН-метрии или рН-импедансометрии пищевода длительное закисление пищевода (процент времени с рН < 4 в пищеводе на 5 см выше НПС > 6%). Следует отметить, что нормальная эндоскопическая картина, включая степени А и В по Лос-Анджелесской классификации, не исключает ГЭРБ, но в сочетании с отсутствием патологического закисления пищевода (процент времени с рН < 4 в пищеводе на 5 см выше НПС < 4%) и при числе эпизодов рефлюкса менее 40 за сутки при рН-импедансометрии без приема пациентом ИПП, скорее, указывает на отсутствие патологического рефлюкса.

В рамках III Гастросаммита на конгрессе «Человек и лекарство» были организованы практические лекции по рациональной терапии ГЭРБ.

В настоящее время существует несколько доказанных подходов к лечению ГЭРБ. Модификация образа жизни, а именно подъем головного конца кровати, отказ от приема пищи за 3 часа до сна и избегание сна на правом боку, показала свою эффективность только у пациентов с ночными симптомами ГЭРБ.

Учитывая, что при избыточной массе тела и ожирении повышается внутрибрюшное давление, снижается тонус НПС, увеличивается число преходящих расслаблений НПС, лицам, имеющим повышенный индекс массы тела (ИМТ), рекомендовано снизить массу тела. В крупном когортном исследовании, включавшем 10 545 женщин, показано, что снижение ИМТ на 3,5 Ед и более ассоциировано с 40%-ным снижением частоты симптомов ГЭРБ.

Результаты систематического обзора свидетельствуют, что отсутствуют доказательства или они совсем минимальны в отношении улучшения симптомов ГЭРБ после отказа от курения, алкоголя, шоколада, кофе, цитрусовых, мяты, острой пищи.

В настоящее время в арсенале клиницистов есть несколько классов препаратов для лечения ГЭРБ. Антациды нейтрализуют соляную кислоту для повышения рН желудка. Алгинаты формируют гель, который совместно с оксидом кальция образует пену, а также

флотируют на поверхности содержимого желудка, в области кислотного кармана, блокируя рефлюксы. H₂-блокаторы подавляют базальную и стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты. ИПП необратимо блокируют активные формы H⁺-K⁺-АТФазы, тем самым подавляя продукцию соляной кислоты. Прокинетики уменьшают количество преходящих расстройств НПС за счет снижения внутрижелудочного давления и устраняют дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы. Данные доказательной медицины свидетельствуют, что ИПП являются самыми эффективными препаратами в лечении симптомов ГЭРБ. При этом ИПП более эффективны в заживлении слизистой оболочки пищевода и профилактике рецидивов, чем H₂-блокаторы, в том числе в сочетании с прокинетиками.

Несмотря на разнообразие терапевтических методов лечения ГЭРБ, практически у 40–50% пациентов наблюдается рефракторное течение заболевания (отсутствие ответа на терапию ИПП в стандартной дозе на протяжении 8 недель). Причинами рефрактерной ГЭРБ являются отсутствие приверженности терапии, несоблюдение времени и кратности приема терапии, ГПОД, наличие неких рефлюксов, замедление моторно-эвакуаторной функции желудка, метаболизм ИПП, обусловленный наличием полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450, присутствие ночного кислотного прорыва, функциональная изжога, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу. Психологические и психиатрические коморбидные состояния, а именно тревога, повышенная бдительность, депрессия, соматизация, также играют важную роль в рефракторном течении заболевания.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» прошла практическая школа гастроэнтерологов, в рамках которой обсуждались вопросы ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ. Согласно рекомендациям, первым этапом в ведении пациентов с рефрактерной ГЭРБ является оптимизация терапии ИПП. Она включает в себя изменение образа жизни, улучшение приверженности терапии, прием ИПП за 30 минут до приема пищи (касается большинства ИПП) и – при неэффективности этих мер – смену на другой ИПП.

Любопытно, что разделение полной дозы ИПП на несколько приемов может иметь положительный эффект. Так, M. Sugimoto и соавт. показали, что средний внутрижелудочный pH составляет 4,8, 5,7 и 6,6 на фоне приема 40 мг рабепразола однократно, 20 мг 2 раза в день и 10 мг 4 раза в день соответственно. Однако у такого дробного приема может быть обратная отрицательная сторона – снижение приверженности лечению.

Рекомендация по удвоению дозы ИПП в свете улучшения контроля симптомов при рефракторном течении ГЭРБ имеет ограниченные доказательства. А вот повышение частоты нежелательных явлений можно ожидать.

Побочные эффекты терапии ИПП обсуждаются на протяжении многих лет. В частности, в ряде публикаций продемонстрировано, что длительный прием ИПП потенциально ассоциирован с развитием дефицита магния, кальция, витамина B₁₂, повышением риска инфекции

Clostridium difficile, остеопороза и переломов, внебольничной пневмонии, инсульта, хронической болезни почек, деменции. Следует отметить, что большинство таких исследований носят ретроспективный характер, что не позволяет судить о причинно-следственной связи. Однако при назначении антисекреторной терапии следует придерживаться нескольких правил: назначать наименьшую эффективную дозу препарата, регулярно оценивать необходимость продолжения терапии при длительном приеме ИПП. Отмену ИПП можно проводить, резко или постепенно снижая дозу. Некоторые клиницисты также практикуют переход на терапию ИПП «по требованию» или смену ИПП на H₂-блокаторы с последующей отменой антисекреторной терапии.

Учитывая важность проблемы ГЭРБ, продолжается поиск эффективных лекарственных препаратов. Большие надежды возлагают на блокаторы калиевых каналов P-CABs. Отличительными особенностями данного класса препаратов являются их обратимость, связывание с K-участком H⁺-K⁺-АТФ, отсутствие необходимости активации в кислой среде, применение вне зависимости от приема пищи и быстрое всасывание.

«Золотым стандартом» хирургического лечения ГЭРБ является фундопликация по Ниссену. Показаниями для хирургического лечения ГЭРБ являются непереносимость медикаментозной терапии, плохая приверженность лекарственной терапии, желание отказаться от постоянной лекарственной терапии, симптомная ГЭРБ при наличии большой ГПОД (>5 см), корреляция симптомов с некими рефлюксами, несмотря на максимальную дозу ИПП. Всем пациентам, которым планируется антирефлюксное хирургическое вмешательство, следует провести pH-метрию или pH-импедансометрию, а также пищеводную манометрию высокого разрешения, чтобы исключить ахалазию кардии или другие двигательные нарушения пищевода (как, например, отсутствие сократимости пищевода). Лучшими кандидатами для антирефлюксной операции являются пациенты с типичными симптомами, которые полностью контролируются приемом ИПП, или те, у кого выявлена положительная корреляция между симптомами и рефлюксами при проведении pH-мониторинга. При этом больные с атипичными или внепищеводными симптомами ГЭРБ хуже отвечают на хирургическое лечение. Не стоит забывать, что частота рецидива заболевания после операции составляет 2–30%. Как правило, рецидив ГЭРБ возникает в первые 2 года после оперативного лечения, средний срок между операциями составляет 16 месяцев.

Помимо хирургического вмешательства, на протяжении последних лет начали внедрять в клиническую практику эндолуминальные методы лечения. Их можно в целом классифицировать на 4 типа: 1-й – фиксация; 2-й – абляция; 3-й – инъекции; 4-й – иссечение слизистой оболочки и наложение швов. Сегодня для лечения больных ГЭРБ доступны только две эндолуминальные методики – процедура Stretta и EsoPHYX®. Устройство EsoPHYX®, или трансоральная безразрезная фундопликация, используется для восстановления угла Гиса посред-

ством создания клапана на уровне гастроэзофагеального перехода. Эффективность такой процедуры подтверждена рядом клинических исследований. Второй эндолумиальной процедурой является Stretta. Устройство Stretta представляет собой четырехигольный катетер с баллонами на концах, который обеспечивает доставку радиочастотной энергии в гладкие мышцы гастроэзофагеального перехода. Результаты клинических исследований носят противоречивый характер, но большая часть из них свидетельствует об эффективности, в том числе долгосрочной, данного типа вмешательства.

Учитывая большой интерес клиницистов к проблеме ГЭРБ и появление новых технологий, помогающих

эффективно справляться с симптомами заболевания, на следующем конгрессе «Человек и лекарство» в апреле 2020 г. будет организован целый ряд мероприятий, в том числе школ и разборов сложных клинических случаев.

ГЭРБ представляет собой распространенное хроническое заболевание, лечение которого основано на комбинации изменения образа жизни, лекарственной терапии и подчас хирургического вмешательства. У пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ требуется проведение дополнительных исследований, позволяющих исключить альтернативный диагноз.

Новости

ЙОГУРТ УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ, НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

100 женщин в возрасте 36–66 лет, страдающих ожирением с неалкогольным стеатозом печени и метаболическим синдромом, были рандомизированы на две группы. Участники первой группы потребляли 220 г йогурта в день, участники второй – 220 г молока в день в течение 24 недель. Ученые измерили антропометрические индексы, уровень глюкозы в сыворотке, инсулин, липиды и цитокины у всех участников в начале исследования и через 24 недели, а также оценили ожирение печени

и микробиоту кишечника у 20 рандомно выбранных участников в каждой группе. 48 участников, употреблявших йогурт, и 44 участника, употреблявших молоко, полностью прошли исследование. Йогурт значительно снижал индекс инсулинорезистентности, показатели инсулина натощак, инсулина через 2 часа после нагрузки глюкозой, аланинаминотрансферазы, внутрипеченочных липидов. Йогурт также снижал показатели ЛПС в сыворотке, фактор роста фибробластов 21, липиды и биомаркеры воспаления и окислительный стресс, а также менял состав микробиоты кишечника. Таким образом, по сравнению с молоком, потребление йогурта улучшает показатели инсулинорезистентности, снижая воспаление, окислительный стресс, ЛПС и концентрацию липидов в крови.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта

Д.И. Трухан✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

И.А. Викторова, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний. Большое число работ, посвященных вопросам диагностики и лечения ГЭРБ, формирует точку зрения, что про ГЭРБ «все давно и хорошо известно». Вместе с тем в реальной клинической практике в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести к определенным сложностям в диагностике и лечении. В представленном обзоре обсуждаются наиболее значимые аспекты диагностики и лечения ГЭРБ в реальной клинической практике терапевта и врача общей практики.

В настоящее время ингибиторы протонной помпы являются основными препаратами для лечения ГЭРБ и других кислото-зависимых заболеваний. Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности пантопразола в лечении ГЭРБ, особенно у мультиморбидных пациентов за счет меньшего потенциала межлекарственных взаимодействий. Наличие на российском фармацевтическом рынке двух форм выпуска генерического препарата пантопразола Панум® повышает доступность эффективной и безопасной терапии ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваний.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, клиника, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, Панум®

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Медицинский совет*. 2019;(14):22-31. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-22-31.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist

Dmitry I. Trukhan✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Inna A. Viktorova, ORCID: 0000-0001-8728-2722, e-mail: vic-inna@mail.ru

Omsk State Medical University; Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) in terms of prevalence ranks first among gastroenterological diseases. A large number of works on the diagnosis and treatment of GERD, forms the point of view that about GERD «everything is long and well known.» However, in real clinical practice, for various reasons, possible «pitfalls, reefs and shallows» are not taken into account, the underestimation of which can introduce certain difficulties in the diagnosis and treatment. This review discusses the most significant aspects of the diagnosis and treatment of GERD in real clinical practice by a general practitioner and general practitioner.

Currently, proton pump inhibitors are the main drugs for the treatment of GERD and other acid-dependent diseases. The results of numerous foreign and Russian studies indicate the effectiveness and safety of pantoprazole in the treatment of GERD, especially in multimorbid patients due to the lower potential of drug interactions. The presence on the Russian pharmaceutical market of two forms of release of the generic drug pantoprazole Panum® increases the availability of effective and safe therapy for GERD and other acid-dependent diseases.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, clinic, diagnosis, treatment, proton pump inhibitors, pantoprazole, Panum®

For citation: Trukhan D.I., Viktorova I.A. Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):22-31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-22-31.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как самостоятельная нозологическая единица официально была утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения относительно недавно [1], в октябре 1997 г. (г. Генваль, Бельгия). ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод агрессивного (желудочного и/или дуоденального) содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений и появлению характерных клинических симптомов и/или развитию осложнений [2].

Термином ГЭРБ в настоящее время принято обозначать все случаи патологического заброса агрессивного содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод с развитием характерных клинических симптомов вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода или нет. В первом случае принято говорить о рефлюкс-эзофагите (РЭ) или эндоскопически позитивной ГЭРБ, во втором – об эндоскопически негативной ГЭРБ или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В качестве третьей клинической формы заболевания на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 2002 г.) выделен пищевод Барретта.

Необходимо отметить и определение, основанное на принципах доказательной медицины (Монреальский консенсус по ГЭРБ, 2006), согласно которому «ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений». В соответствии с данным определением ГЭРБ, заболевание начинает причинять неудобство пациенту, как правило, при наличии симптомов слабой интенсивности в течение 2 или более дней в неделю, или при наличии умеренных или сильно выраженных симптомов, возникающих чаще 1 раза в неделю [3].

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В последние годы ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к увеличению частоты заболевания в развитых странах мира. Различия в данных по распространенности изжоги в разных регионах мира связаны как с генетическими особенностями людей, так и с условиями их жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемого контингента, различными формами и методами проведения исследования. Симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно до 10% населения, еженедельно – 20–30%, ежемесячно – около 50% [4].

Большое число работ, посвященных вопросам диагностики и лечения ГЭРБ (только в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU на 5.07.2019 найдено 1656 публикаций), формирует точку зрения, что про ГЭРБ «все давно и хорошо известно». Однако в реальной клинической практике, особенно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, в силу разных причин не учитываются возможные «подводные камни, рифы и мели», недооценка которых может привести к определенным сложностям в диагностику и лечение этого заболевания.

Ниже рассмотрим наиболее значимые, на наш взгляд, проблемные аспекты диагностики и лечения ГЭРБ.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГЭРБ

К предрасполагающим факторам развития ГЭРБ относятся: стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления, переедание, ожирение, беременность, курение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы и др.), факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежесдобленные хлебобулочные изделия, газированные напитки) [5, 6].

Значительное место в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению двигательной (моторной) функции пищевода. Нарушения моторики пищевода включают в себя изменение силы и продолжительности сокращений, повышение или понижение тонуса его сфинктеров.

Большая роль в патогенезе ГЭРБ принадлежит ослаблению перистальтики пищевода, приводящей к замедлению его опорожнения и снижению сократительной способности стенки пищевода при рефлюксе, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и деструктуризации его антирефлюксной функции. Среди двигательных нарушений в патогенезе ГЭРБ важнейшее значение имеет снижение базального давления НПС. Релаксация НПС лишь после приема пищи рассматривается как норма. В патологических случаях снижение давления нижнего сфинктера пищевода приводит к возникновению недостаточности кардии, а при ее прогрессировании – к появлению аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что создает условия для возникновения (или усиления выраженности и частоты возникновения) желудочно-пищеводного рефлюкса (регургитации).

В патогенезе ГЭРБ имеет значение и нарушение холинергической регуляции к воздействию соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и трипсина на слизистую оболочку пищевода. Нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), связываясь с соответствующими рецепторами НПС, могут влиять на его функциональное состояние. В настоящее время уже известны рецепторы, влияющие на функцию сфинктеров пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (бета-1- и бета-2-адренергические, допаминовые), гистаминергические

(типа H_1 и H_2), серотонинергические (5-НТ), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника.

С патофизиологической точки зрения эрозивная рефлюксная болезнь является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Широкий интерес к неокислотным повреждающим факторам возник при изучении патогенеза такой формы ГЭРБ, как пищевод Барретта. В качестве обобщающего для этой группы факторов используется термин «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс».

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. Преобладание одного или нескольких патогенетических факторов обуславливает широкое разнообразие клинико-морфологических вариантов этой нозологической формы [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Базовой составляющей диагностики ГЭРБ и эзофагита являются жалобы пациента. К основным пищеводным симптомам ГЭРБ относятся: изжога (жжение за грудиной), регургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастральной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи).

Группа экспертов (Монреаль, 2006 г.) считает, что одним из ключевых факторов диагностики ГЭРБ является степень неудобства, которые пищеводные симптомы ГЭРБ причиняют пациенту [3]. Используя ориентированный на пациента подход, ГЭРБ может быть диагностирована в амбулаторно-поликлинических условиях на основании только клинической картины заболевания, без необходимости обязательного проведения эндоскопического исследования, поскольку при ГЭРБ нет четких параллелей между выраженностью клинических проявлений болезни и наличием или отсутствием патологических изменений слизистой оболочки пищевода.

Европейский алгоритм [7], основанный на Гштадском руководстве по диагностике и лечению ГЭРБ (Gstaad Treatment Guidelines, 2008), выделяет три уровня оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (врач общей практики или терапевт), специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог). Обращение к врачу общей практики или терапевту рекомендуется при наличии у пациента изжоги и других симптомов ГЭРБ два и более раз в неделю. На этапе первичной медицинской помощи Гштадский алгоритм также допускает постановку диагноза ГЭРБ только на основе типичных клинических проявлений заболевания [8].

В настоящее время широко используется опросник GERD-Q, направленный на выявление и оценку наиболее характерных симптомов (изжога, регургитация, загрудинная боль, связанная с приемом пищи), их влияния на самочувствие пациента [9].

ИЗЖОГА – ВЕДУЩИЙ СИМПТОМ ГЭРБ

Изжога – симптом, субъективно воспринимаемый как чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющееся вверх от мечевидного отростка. Изжога является наиболее характерным симптомом ГЭРБ (встречается у 4 из 5 пациентов).

Наличие изжоги у пациента связывается в настоящее время с ГЭРБ. Однако подобная доминанта имеет свои позитивные и негативные стороны [6, 10, 11].

К плюсам следует отнести более серьезное отношение к изжоге не как к диетической погрешности, а как к ведущему симптому серьезного заболевания, при котором возможны не только пищеводные, но и внепищеводные симптомы, а также развитие осложнений: стриктура пищевода, пептическая язва, кровотечение из язв пищевода, пищевод Барретта (метаплазия желудочным или тонкокишечным эпителием дистальной трети пищевода) и аденокарцинома [12].

К минусам установившейся тесной ассоциации изжоги и ГЭРБ можно отнести возможность пропуска у пациента другой патологии со стороны органов пищеварения, которая может быть более серьезной, чем ГЭРБ, а также изменений со стороны других органов и систем, прежде всего, сердечно-сосудистой системы [12, 13].

Наиболее частые возможные причины развития изжоги у пациента, которые целесообразно учитывать при проведении дифференциальной диагностики, представлены в *таблице 1*.

ГЭРБ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА (ФГИР)

В последних рекомендациях международного консенсуса «Римские критерии-IV» (2016) отмечается, что симптомы ГЭРБ могут присутствовать в клинической картине пациентов с ФГИР, например с функциональной диспепсией (ФД) или синдромом раздраженного кишечника (СРК) [14].

В то же время непосредственно функциональные эзофагеальные расстройства (*табл. 2*) в практической деятельности часто не выделяются и поглощаются понятием ГЭРБ.

ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ СИМПТОМЫ

ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы [15–23]. По предложению группы экспертов (Монреаль, 2006) внепищеводные симптомы ГЭРБ подразделяются на 2 группы: 1) достоверно связанные с ГЭРБ (рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма и рефлюкс-кариес); 2) вероятно связанные с ГЭРБ (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит) [3].

- **Таблица 1.** Наиболее частые причины развития изжоги
- **Table 1.** The most common causes of heartburn

Патология органов и систем организма	Заболевания и состояния
Болезни пищевода	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
Болезни желудка и 12-перстной кишки	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит типа В, рак кардиального отдела желудка
Патология других органов пищеварительной системы	Функциональные и органические заболевания органов билиарной системы, печени, поджелудочной железы
Болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем	Ишемическая болезнь сердца, стенокардия. Хроническая обструктивная болезнь легких
Патологические состояния и синдромы	Ожирение, асцит, гепатоспленомегалия, метеоризм, запор
Физиологические состояния	Беременность
Прием лекарственных препаратов	Нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные гормоны, антагонисты кальция, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, доксицилин, хинидин, отхаркивающие средства
Погрешности в диете и факторы питания	Жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежевыпеченные хлебобулочные изделия, газированные напитки и др.
Особенности образа жизни	Работа, связанная с наклонным положением туловища и подъемом тяжестей; стресс; физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления
Вредные привычки	Алкоголь, табакокурение

Необходимо помнить, что в ряде случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине [15, 17–21, 23]. Более того, в 25% случаев ГЭРБ протекает только с внепищеводными симптомами.

Одной из главных особенностей современной клинической медицины является тот факт, что различные заболевания все более утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус мультиморбидности. Эпидемиологические исследования наглядно демонстрируют, что число мультиморбидных заболеваний в популяции существенно повышается с возрастом и, соответственно, чаще проявляется клинически в пожилом возрасте, однако нередко дебют заболеваний, формирующих синдромы мультиморбидности, и их последующая хронизация приходится на молодой и средний возраст [24–27]. В полной мере это относится к кислото-зависимым заболеваниям (КЗЗ). Одним из важных аспектов их изучения в настоящее время является рассмотрение КЗЗ в комбинации с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, бронхиальной астмой, другими заболеваниями и состояниями. При ГЭРБ эта ассоциация прослеживается наиболее наглядно [28–35].

ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

Лечение больных ГЭРБ предполагает проведение определенного комплекса основных мероприятий: изменение режима и характера питания, регламентация образа жизни, современная фармакотерапия (различные схемы), хирургическое лечение.

Соблюдение немедикаментозных рекомендаций у пациентов с ГЭРБ часто оказывает положительное действие и повышает эффективность фармакотерапии.

Одним из ключевых в сфере рациональной фармакотерапии является вопрос выбора лекарственного препарата, который включает несколько последовательных этапов, через них проходит каждый врач при выборе лекарственной терапии: 1) выбор группы препаратов; 2) выбор препарата внутри группы; 3) выбор препарата с конкретным названием (оригинальный препарат или генерик); 4) выбор конкретного генерика; 5) выбор адекватного режима дозирования [36, 37].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП). В настоящее время ингибиторы ИПП являются основными препаратами для лечения ГЭРБ и других КЗЗ. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты (HCl), отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих продукцию кислоты в желудке. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности препаратов этого класса [7, 38–40].

Пантопразол. Пантопразол существенно отличается от других ИПП несколькими свойствами.

Фармакокинетика пантопразола характеризуется быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность при приеме внутрь составляет 77%, а время достижения максимальной концентрации составляет от 2,5 до 4 часов. При регулярном приеме пантопразола значение максимальной концентрации препарата сохраняется постоянным. Показатель площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) отражает количество препарата, достигшего мишени действия, – молекул протонной помпы и коррелирует с выраженностью антисекреторного эффекта. Для пантопразола AUC составляет 9,93 ммоль/(л × ч), что является самым высоким показателем среди всех ИПП [41, 42].

- **Таблица 2.** Классификация функциональных эзофагеальных расстройств (группа А). «Римские критерии-IV» [14]
- **Table 2.** Classification of functional esophageal disorders (group A). Rome IV criteria [14]

А. Эзофагеальные расстройства	А 1. Функциональная загрудинная боль
	А 2. Функциональная изжога
	А 3. Рефлюксная гиперчувствительность
	А 4. Ком в горле
	А 5. Функциональная дисфагия

От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [41, 43]. Однако данная особенность его химического строения обуславливает его большую стабильность при значениях pH, близких к нейтральным. При более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки. Пантопразол практически не превращается в активную форму при pH 4, омепразол, эзомепразол и лансопразол – при pH 5, когда активация рабепразола еще происходит. Таким образом, пантопразол является наиболее pH-селективным ИПП.

После приема лансопразола полупериод восстановления выработки кислоты составляет 12,9 ч; омепразола и рабепразола – 27,5 ч, а пантопразола – 45,9 ч [44]. Разница в продолжительности ингибирования обусловлена отличиями в длительности сохранения связей ИПП с остатками цистеина АТФазы. Омепразол и остальные препараты взаимодействуют с остатками цистеина в положении 813, лансопразол – с цистеином 321, пантопразол – с цистеином 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связывания, поэтому при использовании пантопразола секреция соляной кислоты возобновляется преимущественно вследствие синтеза АТФазы, а не из-за разрушения химической связи ИПП с протонной помпой. Поэтому продолжительность эффекта пантопразола больше, чем у других ИПП [45, 46].

Все ИПП в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы. Метаболизм данных препаратов происходит главным образом в печени при участии системы цитохрома (СУР) P450.

Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Установлено, что у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования СУР 2С19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на СУР 2С19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные (омепразол, эзомепразол, лансопразол) и слабые (пантопразол и рабепразол) ингибиторы СУР 2С19 [46–48].

Пантопразол имеет самую низкую афинность к системе цитохрома P450, поскольку его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на фармакокинетику других препаратов, метаболизирующихся в печени системой цитохрома P450 [49–51].

Пантопразол метаболизируется в основном СУР2С19 (подсемейство цитохрома P450) и в меньшей степени СУР 3А4, 2D6 и 2С9. В ряде проведенных на людях исследований было показано отсутствие фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия пантопразола и медикаментов, метаболизирующихся в основном СУР2С19, СУР2С9, СУР3А, СУР3А4 или другими изоферментами СУР [52, 53].

Данный факт позволяет считать пантопразол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему предпочтение в слу-

чаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом врач может быть уверен в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов. Так, лекарственные взаимодействия с пантопразолом не были выявлены в ходе более 50 исследований, в частности пантопразол не оказывает влияния на метаболизм глибенкламида, нифедипина, диазепамы, диклофенака, клопидогрела, варфарина и других широко используемых лекарственных препаратов [52, 54].

Таким образом, пантопразол обладает меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора у мультиморбидных пациентов [54–58].

Клинически важным свойством пантопразола является отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, а также при почечной и печеночной недостаточности [59–64].

Длительный опыт использования пантопразола показал, что его применение не ассоциировано с риском развития серьезных нежелательных явлений. Так, при его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются лишь у 1,1% больных [45, 65].

В длительном открытом исследовании, проведенном в Германии, по непрерывному приему пантопразола в высоких поддерживающих дозах (40–160 мг/сут) на протяжении 15 лет с постоянным мониторингом лабораторных, эндоскопических и морфологических изменений была отмечена высокая эффективность и, главное, безопасность данной длительной терапии [66].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерики превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [67, 68].

На сегодняшний день все представители ИПП утратили патентную защиту, фармацевтический рынок представлен большим количеством генерических препаратов. Это в полной мере относится и к пантопразолу. Общеизвестными критериями в выборе генерических препаратов является соответствие производства критериям GMP (Good Manufacturing Practice), биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA (Food and Drug Administration, США), репутация компании-производителя, стоимостная доступность терапии. Всем вышеперечисленным критериям соответствует пантопразол компании UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия) – Панум® [69].

Эффективность и безопасность препарата Панум® у пациентов с ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией продемонстрирована в ряде российских исследо-

ваний, проведенных на клинических базах в Москве, Ростове-на-Дону, Казани и Омске [69–72].

Препарат Панум® выпускается в виде таблетированной формы – таблетки (40 и 20 мг), покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

При лечении ГЭРБ стандартная суточная доза пантопразола (Панум®) составляет 40 мг однократно, возможно увеличение дозы до 80 мг/сут. Доза пантопразола 20 мг чаще назначается при легких формах ГЭРБ или для профилактики обострений.

Важное значение приобретает соблюдение необходимой длительности антисекреторной терапии: при ГЭРБ или при рефлюкс-эзофагите степеней А и В – 4–8 недель, а при наличии эзофагита степеней С и D длительность терапии должна составлять не менее 8 недель. В первом случае при положительном клиническом ответе рекомендуется продолжить терапию ИПП в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе 40 мг на протяжении 3–6 месяцев. При наличии рефлюкс-эзофагита степеней С и D необходима более длительная поддерживающая терапия.

При негативном ответе на 8-недельный курс антисекреторной терапии, вне зависимости от формы ГЭРБ, целесообразно увеличить стандартную суточную дозу пантопразола 40 мг в 2 раза и добавить препараты сопровождения, если они ранее не применялись, на срок от 8 до 12 недель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности пантопразола в лечении ГЭРБ, особенно у мультиморбидных пациентов за счет меньшего потенциала межлекарственных взаимодействий.

Наличие на российском фармацевтическом рынке двух форм выпуска препарата пантопразола – Панум® повышает доступность эффективной и безопасной терапии ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваний, особенно у пациентов с мультиморбидностью.

Поступила / Received: 13.07.2019
Отрецензирована / Review: 20.09.2019
Принята в печать / Accepted: 24.09.2019

Список литературы

- Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas P, Lauritsen K, Reynolds J, Shaw M, Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44(Suppl 2):1–16. doi:10.1136/gut.44.2008.s1.
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б., Ардатская М.Д., Ахмедов В.А., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Бутов М.А., Голованова Е.В., Голофеевский В.Ю., Гриневич В.Б., Джулай Г.С., Добрица В.П., Еремина Е.Ю., Жигалова Т.Н., Иваников И.О., Исаков В.А., Казюлин А.Н., Калинин А.В., Козлова И.В., Комиссаренко И.А., Корниенко Е.А., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Кучерявый Ю.А., Ли Е.Д., Ли И.А., Левченко С.В., Ливзан М.А., Логинов А.Ф., Лоранская И.Д., Маев И.В., Максимов В.А., Миллер Д.А., Минушкин О.Н., Низов А.А., Орешко Л.С., Осипенко М.Ф., Пальцев А.И., Пасечников В.Д., Радченко В.Г., Рустамов М.Н., Саблин О.А., Сагынбаева В.Э., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Селиверстов П.В., Симаненко В.И., Ситкин С.И., Старостин Б.Д., Суворов А.Н., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Хлынова О.В., Хомерики Н.М., Хомерики С.Г., Цуканов В.В., Чернин В.В., Чернышев А.Л., Шархун О.О., Шербаков П.Л., Яковенко Э.П. VI Национальные Рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2017;(2):3–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23870080>.
- Vakil N, van Zanten S.V, Kahrilas P, Dent J, Jones R.; Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8): 1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Hunt R, Armstrong D, Katelaris P и др. ГЭРБ. *Глобальные перспективы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации*. World Gastroenterology Organization 2015. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf>
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вести*. 2013;(1):16–25. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6875>.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский альманах*. 2013;(1):91–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18910551>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Стородова О.А., Кайбышева В.О. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации*. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Москва, 2014. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752>.
- Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J, Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., Hungin A.P., Batchelor H.K. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):249–256. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x.
- Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K., Wernersson V, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030–1038. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге. *Справочник врача общей практики*. 2013;(4):19–26. Режим доступа: <http://panor.ru/magazines/spravochchnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/333361.html>.
- Гришечкина И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И., Кусакина А.А., Миерманова М.К. Симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и беременность. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(7):152–153. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23488979>.
- Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. (Прил.) 2016;(01):17–22. Режим доступа: <https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/>
- gastroenterology-01-2016/diagnosticheskaya_i_lechebnaya_taktika_pri_izzhoge_na_etape_okazaniya_pervichnoy_mediko_sanitarnoy_pomoshchi.
- Гришечкина И.А., Трухан Д.И. Особенности психоэмоционального статуса и серотонин-эргической системы при различных клинических вариантах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(9):48–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677293>.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Данилин А.Г., Биткова Е.Н. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012;(1):15–18. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya_maska_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/.
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2011;(7):8–14. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-2011/izmeneniya_organov_i_tkaney_polosti_rta_pri_zabolevaniyah_vnutrennih_organov/.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;(8):4–12. doi: 10.26442/terarkh20189084-12.
- Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):90–3. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23342336>.
- Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардинальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;(12):44–49. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2015/sovremennyy_

- vzglyad_na_kardialnye_proyavleniya_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/.
20. Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В., Маев И.В. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2016;(02):11-16 Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2016/bronkhoobstruktivnyy_sindrom_u_bolnykh_s_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_boleznyu_vnepishchevodnoe_pr/.
 21. Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая медицина*. 2016;(8):574-582. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-574-582.
 22. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2017;(15):28-35. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.
 23. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стomatологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016;(19):134-7. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-134-137.
 24. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., Crane L.A., Main D.S. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med*. 2003;(1):15-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043175>.
 25. Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-9. doi: 10.1093/ageing/afs100.
 26. Ferrer A., Formiga F., Sanz H., Almeda J., Padrós G. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:223-231. doi: 10.2147/CIA.S123173.
 27. Трухан Д.И., Кошун Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(02):10-18. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti.
 28. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104-114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
 29. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2013;(1):80-85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18794502>.
 30. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*. 2013;(8):51-59. Режим доступа: <http://panor.ru/magazines/pravochnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/33373.html>.
 31. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(1):40-43. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2014/izmeneniya_verkhnikh_otdelov_zheludochno_kishechnogo_trakta_u_patsientov_s_sakharным_diabetom_aktual/.
 32. Юренев Г.Л., Казюлин А.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессивной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*. 2015;(2):28-36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25471414>.
 33. Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонова Л.Ю., Юренев Г.Л., Самсонов А.А. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и рациональный выбор антисекреторной терапии у пациентов старческого возраста. *Фарматека*. 2015;(2):56-61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30798>.
 34. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017;(13):30-39. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35324>.
 35. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):24-31. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.24-31.
 36. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;(5):9-16. Режим доступа: <http://www.m-vesti.ru/kgp/kp5-13.html>.
 37. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(4):81-87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>.
 38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(07-08):42-44. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-08-2013/ingibitory_protonnoy_pompy_kak_osnova_lecheniya_kislotozavisimyykh_zabolevaniy/.
 39. Самсонов А., Андреев Д., Юренев Г., Лежнева Ю. Современные ингибиторы протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2014;(5):24-8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21564787>.
 40. Маев И.В. Кислотозависимые патологии: оптимальные подходы к диагностике и лечению. *Ремедиум*. 2017;(9):37-41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30362974>.
 41. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова Ю.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прянишников А.С., Краснолובה Л.П. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2012;(2):45-50. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?id=55299>.
 42. Колесникова Е.В., Соломенцева Т.А. Медикаментозная профилактика и лечение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная гастроэнтерология. (Украина)*. 2016;3(89):65-70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32278990>.
 43. Лазебник Л.Б., Ли Е.Д., Михеева О.М. Использование ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. *Архив внутренней медицины*. 2013;(3):20-24. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-20-24.
 44. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T., Sawada Y., Iga T. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 1998;(23):19-26. doi:10.1007/BF03189822.
 45. Beil W., Staar U., Sewing K.F. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur J Pharmacol*. 1992;218(2-3):265-271. doi:10.1016/0014-2999(92)90178-7.
 46. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(Suppl A):11-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712216>.
 47. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp*. 2004;32(8):821-827. doi:10.1124/dmd.32.8.821.
 48. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.1. Гастроэнтерология):45-48. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-8.1-2017/aktualnye_lekarstvennyye_vzaimodeystviya_v_fokuse_ingibitory_protonnoy_pompy_i_klopido_grel/.
 49. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;9:769-784. doi:10.2165/00002018-200629090-00002.
 50. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(4):471-483. doi: 10.1517/17425255.4.4.471.
 51. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765869>.
 52. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmítok P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-718. doi: 10.1503/cmaj.082001.
 53. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-888. doi: 10.2217/pgs.11.4.
 54. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий. *Гастроэнтерология. (Украина)*. 2015;(2):91-98. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23799917>.
 55. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003;63(1):101-133. doi:10.2165/00003495-200363010-00006.
 56. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006;29(9):769-784. doi: 10.2165/00002018-200629090-00002.
 57. Бушневая И.Г., Шатихин А.И. Об особенностях сочетанного течения ГЭРБ и ИБС, АГ, ХОБЛ и РА у лиц пожилого и старшего возраста и вопросы терапии. *Биомедицина*. 2011;(4):62-64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17244382>.
 58. Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;(5):4-12. Режим доступа: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html#kp>.
 59. Modlin I.M., Sachs G., Wright N., Kidd M. Edkins and a century of acid suppression. *Digestion*. 2005;72:29-45. doi: 10.1159/000088368.
 60. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-483. doi:10.1517/17425255.4.4.471.
 61. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Лаптева И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при избыточной массе тела различной степени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(9):19-26. Режим доступа: <http://nogr.org/index.php/2016/09-133>.
 62. Лямина С.В., Кладовикова О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные тенденции в диагностике и лече-

- нии. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018;(2):33–38. doi: 10.26442/26583739. 2018.2.180125.
63. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте. *Медицинский совет*. 2019;(3):55–59. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-55-59.
 64. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренева-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;(2):126–133. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099
 65. Степанов Ю.М., Будаак И.Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола? *Гастроэнтерология. (Украина)*. 2013;(3):133–137. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20331606>.
 66. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
 67. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(10):18–24. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2012/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_gastroenterologii/
 68. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013;(11):45–49. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-11-2013/vybor_lekarstvennogo_preparata_s_pozitsiy_ratsionalnoy_farmakoterapii/
 69. Результаты лечения ГЭРБ пантопразолом (Панум®). *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(7):73–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21924206>.
 70. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Логинов В.А., Осин В.Л., Майорова Е.М. Опыт применения препарата Панум (пантопризол) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофита. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(6):28–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.
 71. Машарова А.А., Янова О.Б., Валитова Э.Р., Ким В.А., Зеленикин С.А. Эффективность препарата Панум (пантопризол) в лечении больных ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(4):81–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
 72. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е., Шапошников О.Ф., Макарова М.С. Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита. *Доктор.Ру*. 2015;(2-1):19–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816241>.

References

1. Dent J., Brun J., Fendrick A., Fennerty M., Janssens J., Kahrlas P., Lauritsen K., Reynolds J., Shaw M., Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44(Suppl 2):1–16. doi:10.1136/gut.44.2008.s1.
2. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Avaluyeva E.B., Ardatskaya M.D., Akhmedov V.A., Bordin D.S., Burkov S.G., Butov M.A., Golovanova E.V., Golofeyevskiy V.Yu., Grinevich V.B., Dzhulay G.S., Dobritsa V.P., Eremina E.Yu., Zhigalova T.N., Ivanikov I.O., Isakov V.A., Kazuyulin A.N., Kalinin A.V., Kozlova I.V., Komissarenko I.A., Kornienko E.A., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Kucheryavyy Yu.A., Li E.D., Li I.A., Levchenko S.V., Livan M.A., Loginov A.F., Loranskaya I.D., Mayev I.V., Maksimov V.A., Miller D.A., Minushkin O.N., Nizov A.A., Oreshko L.S., Osipenko M.F., Pal'tsev A.I., Pasechnikov V.D., Radchenko V.G., Rustamov M.N., Sablin O.A., Sagynbayeva V.E., Sayfutdinov R.G., Samsonov A.A., Sarsenbayeva A.S., Seliverstov P.V., Simanenkov V.I., Sitkin S.I., Starostin B.D., Suvorov A.N., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Uspenskiy Yu.P., Khlynova O.V., Khomeriki N.M., Khomeriki S.G., Tsukanov V.V., Chernin V.V., Chernyshev A.L., Sharkhun O.O., Scherbakov P.L., Yakovenko E.P. VI National Guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreement). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & clinical gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>.
3. Vakili N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
4. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P et al. GERD. *Global perspectives of gastroesophageal reflux disease. Practical recommendations of the World Gastroenterological Organization*. (In Russ.) Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf>
5. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease practice of the first contact doctor. *Rossiyskie meditsinskie vesti = Russian medical news*. 2013;(1):16–25. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6875>.
6. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Heartburn present-day aspects of differential diagnostics and treatment. *Meditsinskiy al'manakh = Medical almanac*. 2013;(1):91–5. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18910551>.
7. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zairatyants O.V., Pasechnikov V.D., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Kucheryavyy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybyshcheva V.O. Gastroesophageal reflux disease. Clinical recommendations / Russian gastroenterological association. Moscow, 2014. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752>.
8. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., Hungin A.P., Batchelor H.K. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):249–256. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x.
9. Jones R., Junghard O., Dent J., Vakili N., Halling K., Wernersson B., Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030–1038. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x.
10. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diagnostic and therapeutic tactics of general practitioner with heartburn. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Guide of General practitioner*. 2013;(4):19–26. (In Russ.) Available at: <http://panor.ru/magazines/spravochnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/33361.html>.
11. Grishechkina I.A., Lisnjak M.V., Trukhan D.I., Kusakina A.A., Miermanova M.K. Symptoms of gastroesophageal reflux disease and pregnancy. *Mezhdunarodnyy zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya = International journal of experimental education*. 2015;(7):152–153. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23488979>.
12. Trukhan D.I. Diagnostic and treatment policy with heartburn at the stage of primary health care. *Consilium Medicum = Consilium Medicum. Gastroenterology. (App)* 2016;(01):17–22. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2016/diagnosticheskaya_i_lechebnaya_taktika_pri_izzhoge_na_etape_okazaniya_pervichnoy_mediko_sanitarnoy_p/
13. Grishechkina I.A., Sanitarn D.I. The role of psychovegetative status and serotonergic system in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2014;(9):48–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677293>
14. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
15. Mayev I.V., Yurenev G.L., Dicheva D.T., Danilin A.G., Bitkova E.N. Pulmonary mask of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroehnterologiya = Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2012;(1):15–18. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya_maska_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/
16. Trukhan L.Ju., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Izmeneniya organov i tkanej polosti rta pri zabollevaniyah vnutrennih organov. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2011;(7):8–14. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-2011/izmeneniya_organov_i_tkanej_polosti_rta_pri_zabollevaniyah_vnutrennih_organov/
17. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumjanceva D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;(8):4–12. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh20189084-12
18. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L. Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with digestive system diseases. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;(5):90–3. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23342336>.
19. Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2015;(12):44–49. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2015/sovremennyy_vzglyad_na_kardialnye_proyavleniya_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/
20. Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V., Maev I.V. Bronchoobstructive syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease: extraesophageal manifestations of the disease or bronchial asthma? *Consilium Medicum. Gastroehnterologiya = Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016;(02):11–16 (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2016/bronkhoobstruktivnyy_sindrom_u_bolnykh_s_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_boleznyu_vnepishchevodnoe_pr/
21. Maev I.V., Yurenev G. L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical significance of heart rhythm variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;(8):574–582. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-574-582.

22. Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Actual aspects of anti-secretor therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):28-35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.
23. Trukhan L. Yu., Trukhan D.I. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):134-7. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-134-137.
24. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H., Crane L.A., Main D.S. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med*. 2003;1(1):15-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043175>.
25. Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42(1):62-9. doi: 10.1093/ageing/afs100.
26. Ferrer A., Formiga F., Sanz H., Almeda J., Padrós G. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging*. 2017;12:223-231. doi: 10.2147/CLIA.S123173.
27. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2019;(02):10-18. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarst/.
28. Truhan D.I., Tarasova L.V. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2012;(11):104-114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
29. Khlynova O.V., Tuv A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. The problem of concomitant diseases with a focus on the cardiovascular system condition in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal*. 2013;(1):80-85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18794502>.
30. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Y. Gastroenterological disorders of patients with diabetes mellitus. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Guide of general practitioner*. 2013;(8):51-59. (In Russ.) Available at: <http://panor.ru/magazines/spravochnik-vracha-obshchey-praktiki/numbers/333773.html>.
31. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Ju. Izmneniya verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u pacientov s saharnym diabetom: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i kontrolya. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2014;(11):40-43. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2014/izmeneniya_verkhnikh_otdelov_zheludochno_kishechnogo_trakta_u_patsientov_s_saharnym_diabetom_aktual/.
32. Yurenev G.L., Kazuylin A.N., Yureneva-Tkhorzhvskaya T.V. The influence of acid-suppressive therapy on the clinical course of ischemic heart disease with refractory pain syndrome in the chest. *Terapiya = Therapy*. 2015;(2):28-36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25471414>.
33. Burkov S.G., Kasimtseva E.V., Agafonova L.Yu., Yurenev G.L., Samsonov A.A. State of the upper digestive tract and rational choice of antisecretory therapy in elderly patients. *Farmateka = Pharmateka*. 2015;(2):56-61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/30798>.
34. Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels gastroesophageal reflux disease and obesity. *Farmateka = Pharmateka*. 2017;(13):30-39. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/35324>.
35. Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Multimorbid patient: gastro-esophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2018;20(8):24-31. doi: 10.26442/2075-1753_2018.8.24-31.
36. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013;(5):9-16. (In Russ.) Available at: <http://www.m-vesti.ru/kpg/kp5-13.html>.
37. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2013;(4):81-87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>.
38. Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2013;(07-08):42-44. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-07-08-2013/ingibitory_protonnoy_pompy_kak_osnova_lecheniya_kislotozavimiykh_zabolevaniy/.
39. Samsonov A., Andreyev D., Yurenev G., Lezhneva Yu. Current proton pump inhibitors in the therapy of gastroesophageal reflux disease. *Vrach = Vrach (THE DOCTOR)*. 2014;(5):24-8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21564787>.
40. Maev I.V. Acid-dependent pathologies: optimum approaches to diagnosis and treatment. *Remedium = Remedium*. 2017;(9):37-41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30362974>.
41. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Illarionova Yu.V., A Agafonova N., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Krasnotobova L.P. Pantoprazole for the treatment of acid-related diseases. *Farmateka = Pharmateka*. 2012;(2):45-50. (In Russ.) Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?id=552299>.
42. Kolesnikova E.V., Solomentseva T.A. The medicinal prevention and treatment of the gastropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya gastroenterologiya (Ukraina) = Modern gastroenterology*. 2016;3(89):65-70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32278990>.
43. Lazebnik L.B., Li E.D., Miheeva O.M. Proton pump inhibitors in the management of acid-dependent diseases. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(3):20-24. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-3-20-24.
44. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T., Sawada Y., Iga T. Comparative pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;(23):19-26. doi:10.1007/BF03189822.
45. Beil W., Staar U., Sewing K.F. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur J Pharmacol*. 1992;218(2-3):265-271. doi:10.1016/0014-2999(92)90178-7.
46. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(Suppl A):11-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712216>.
47. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp*. 2004;32(8):821-827. doi:10.1124/dmd.32.8.821.
48. Trukhan D.I. Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2017;19(8.1. Gastroenterology):45-48. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-8.1-2017/aktualnye_lekarstvennyye_vzaimodeystviya_v_fokuse_ingibitory_protonnoy_pompy_i_klopidogrel/.
49. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;9:769-784. doi:10.2165/00002018-200629090-00002.
50. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(4):471-483. doi: 10.1517/17425255.4.4.471.
51. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765869>.
52. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmilko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-718. doi: 10.1503/cmaj.082001.
53. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-888. doi: 10.2217/pgs.11.4.
54. Tkach S.M., Onishchuk L.A. Proton pump inhibitors and risk of drug interactions. *Gastroenterologiya (Ukraina)*. 2015;(2):91-98. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23799917>.
55. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003;63(1):101-133. doi:10.2165/00003495-200363010-00006.
56. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006;29(9):769-784. doi: 10.2165/00002018-200629090-00002.
57. Bushneva I.G., Shtathin A.I. On the singularities of the combined flow of gastro-esophageal reflux disease with coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and rheumatoid arthritis in elderly and old age. *Biomedicina = Biomedicine*. 2011;(4):62-64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17244382>.
58. Shikh E.V., Sychev D.A. Pantoprazole – safety in drug-drug interaction. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;(5):4-12. (In Russ.) Available at: <http://www.m-vesti.ru/arch/arch.html#kp>.
59. Modlin I.M., Sachs G., Wright N., Kidd M., Edkins and a century of acid suppression. *Digestion*. 2005;72:29-45. doi: 10.1159/000088368.
60. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471-483. doi:10.1517/17425255.4.4.471.
61. Krolevets T.S., Livzan M.A., Lapteva I.V. Gastroesophageal reflux disease in overweight various degrees. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2016;(9):19-26. (In Russ.) Available at: <http://nogr.org/index.php/2016r/09-133>.
62. Lyamina S.V., Kladovikova O.V. Gastroesophageal reflux disease: current trends in diagnosis and treatment. *Gastroenterologiya. Khirurgiya. Intensivnaya terapiya. Consilium Medicum = Gastroenterology. Surgery. Intensive therapy. Consilium Medicum*. 2018;(2):33-38. doi: 10.26442/26583739.2018.2.180125.
63. Denisova O.A., Livzan M.A., Denisov A.P., Kuhn O.A. Assessment of efficiency of therapy at patients with the gastroesophageal reflux disease in age aspect. *Meditsinskiy sovet =*

- Medical Council*. 2019;(3):55-59. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-55-59.
64. Maev I.V., Yurenev G.L., Mironova E.M., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;(2):126-133. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099.
65. Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya. Proton pump inhibitors: how safe is long usage of pantoprazole? *Gastroenterologiya. (Ukraina)*. 2013;(3):133-137. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20331606>.
66. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
67. Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in gastroenterology. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2012;(10):18-24. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2012/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_gastroenterologii/.
68. Trukhan D.I. Drug choice from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2013;(11):45-49. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-11-2013/vybor_lekarstvennogo_preparata_s_pozitsiy_ratsionalnoy_farmakoterapii/.
69. Rezul'taty lecheniya GJeRB pantoprazolom (Panum®). *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2011;(7):73-76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21924206>.
70. Minushkin O.N., Maslovskij L.V., Loginov V.A., Osin V.L., Majorova E.M. Experience in using Panum (pantoprazole) in the management of erosive and non-erosive esophagitis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(6):28-33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836947>.
71. Masharova A.A., Yanova O.B., Valitova E.R., Kim V.A., Zelenikin S.A. Panum (pantoprazole) effectiveness in the treatment of patients with GERD. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2011;(4):81-85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22663368>.
72. Minushkin O.N., Maslovsky I.V., Eviskov A.E., Shaposhnikova O.F., Makarova M.S. Efficacy of Injectable and Oral Formulations of Proton-Pump Inhibitor in Patients with Pancreatitis. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015;(2-1):19-24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23816241>.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: vic-inna@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Inna A. Viktorova, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; vic-inna@mail.ru

Сахарный диабет как причина неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных

Л.Г. Бектемирова✉, ORCID: 0000-0002-6932-0729, e-mail: discimus.di@gmail.com

Д.Н. Андреев, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

А.М. Мкртумян, ORCID: 0000-0003-1316-5245, e-mail: vagrashot@mail.ru

Д.Т. Дичева, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@rambler.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Сахарный диабет (СД) является довольно распространенной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. В этой связи представляет интерес междисциплинарный подход к изучению особенностей течения и терапевтической тактики при гастроэнтерологической патологии у рассматриваемой группы пациентов, в частности, проблема инфекции *Helicobacter pylori*, которая ассоциирована с целым кругом заболеваний верхних отделов ЖКТ. В статье представлен систематический обзор зарубежных и отечественных исследований, анализирующих эффективность и безопасность различных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с СД. В целом показано, что средневзвешенная эффективность эрадикации у лиц с СД оказывается на 17,7–23,8% ниже по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, эрадикация, антихеликобактерная терапия, сахарный диабет

Для цитирования: Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Мкртумян А.М., Дичева Д.Т. Сахарный диабет как причина неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных. *Медицинский совет*. 2019;(14):32-38. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-32-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetes mellitus as a cause of inefficiency of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a systematized literature review

Luiza G. Bektemirova✉, ORCID: 0000-0002-6932-0729, e-mail: discimus.di@gmail.com

Dmitriy N. Andreev, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Ashot M. Mkrtumyan, ORCID: 0000-0003-1316-5245, e-mail: vagrashot@mail.ru

Diana T. Dicheva, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@rambler.ru

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a moderately common issue both in the world and in the Russian Federation. Consequently, an interdisciplinary approach to studying the characteristics of the course and therapeutic management of gastroenterological pathology in this group of patients, in particular, *Helicobacter pylori* infection, which is associated with a whole range of diseases of the upper gastrointestinal tract, is of special interest. The article provides a systematic review of foreign and domestic studies of the efficacy and safety of various eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes. In general, it was shown that the weighted average efficiency of eradication in people with diabetes was 17.7–23.8% lower than in people, who did not suffer from that disease.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, eradication, anti-helicobacter therapy, diabetes mellitus

For citation: Bektemirova L.G., Andreev D.N., Mkrtumyan A.M., Dicheva D.T. Diabetes mellitus as a cause of inefficiency of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a systematized literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):32-38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-32-38.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. В 2017 г. количество больных СД составило 425 млн человек в мире, и, согласно прогнозу, к 2045 г. эта цифра составит 629 млн. В РФ, по данным федерального регистра СД, на окончание 2018 г. состояло на диспансерном учете около 4,5 млн человек (3,1% населения), из них 92% с СД2 [1]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку значительная часть пациентов остается недиагностированными, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития осложнений [1]. В этой же связи представляет интерес междисциплинарный подход к изучению особенностей течения и терапевтической тактики при гастроэнтерологической патологии у рассматриваемой группы пациентов, в частности, проблема инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая ассоциирована с целым кругом заболеваний верхних отделов ЖКТ.

По современным данным, инфекция *H. pylori* является одним из главных этиологических факторов заболеваний гастродуоденальной зоны, в том числе хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка^{1,2}. Согласно последним метаанализам, 44,3–45,4% населения Земли инфицировано данным микроорганизмом, что соответствует 4,3 млрд человек [2, 3]. Наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* при этом отмечаются в развивающихся странах, достигая 70–80% популяции. В Российской Федерации, по данным из различных регионов, показатель инфицированности взрослого населения составляет 65–92% [4, 5].

Согласно метаанализу 2017 г., обобщившему результаты 79 исследований (57 397 лиц), распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем у лиц без СД (ОШ 2,05, $p < 0,01$) [6]. Это приводит к мысли о более высоком риске возникновения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у рассматриваемой категории пациентов, что привлекает интерес к особенностям терапевтических подходов у лиц с данной коморбидностью.

ВЗАИМОСВЯЗИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* И СД

Согласно результатам некоторых исследований, продемонстрирована ассоциация инфекции *H. pylori* с увеличением риска развития СД и инсулинорезистентности [7–9].

В японском исследовании 2015 г. была продемонстрирована корреляция высокого уровня С-пептида и инсулина на фоне инсулинорезистентности с повышенным риском развития рака желудка [10]. Это косвенно подтверждается данными проведенных исследований в странах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori*, продемонстрировавших повышенный риск развития рака желудка у пациентов с СД [11]. Аналогичные данные были получены в когортном исследовании, проведенном в Тайване [12, 13].

Согласно данным I. Tacheci, полученным в 2011 г., у пациентов с СД отмечается высокий риск осложненного течения язвенной болезни (кровотечения, перфорация), при этом распространенность *H. pylori* у этой группы пациентов выше, нежели в популяции [14].

С учетом доказанной роли *H. pylori* в качестве канцерогена 1-го типа своевременная эрадикация данной инфекции является основной тактикой профилактики развития рака желудка и других ассоциированных с данной инфекцией заболеваний, в том числе у пациентов с СД.

Повышение эффективности антихеликобактерной терапии является одним из ключевых направлений современной гастроэнтерологии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД

В одном из самых ранних исследований, проведенных в 1999 г. Gasbarrini A. et al., изучавшего эффективность классической тройной эрадикационной терапии у лиц с СД, была продемонстрирована меньшая эффективность использовавшихся терапевтических схем по сравнению с лицами, не страдавшими этим заболеванием (65% против 92%, $p < 0,002$) [15]. В дальнейших исследованиях в 2000 г. этой же группы ученых сравнивалась эффективность тройной и квадротерапии у лиц, страдающих СД. По результатам исследования эффективность эрадикации составила 62 и 88% соответственно. При этом частота побочных явлений у пациентов, получавших тройную терапию, составила 10% случаев, тогда как у пациентов, получавших квадротерапию, побочные явления наблюдались в 25% случаев ($p < 0,05$) [16].

Сходные результаты были получены Sargyn M. в 2003 г.: *H. pylori* был эрадицирован только у 50% (20/40) пациентов с СД 2-го типа по сравнению с 85% (34/40) пациентов, не страдающих СД. Таким образом, частота эрадикации достоверно ниже у пациентов с СД по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Побочных эффектов в обеих группах зафиксировано не было. После лечения отмечалось статистически значимое снижение эпигастральной боли, тошноты и отрыжки. Возраст, длительность анамнеза заболевания СД и уровень гликозилированного гемоглобина не имели достоверных отличий в группе пациентов,

¹ Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

² Morgan D.R, Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th ed., 2015.

достигших успешной эрадикации *H. pylori*, и в группе не ответивших на проводившуюся эрадикационную терапию [17].

В исследовании 2009 г. М. Demir популяция состояла из 98 пациентов с СД (70 женщин, 28 мужчин; средний возраст $52,0 \pm 6,6$ лет) и 116 пациентов без СД, возраст и пол соответствовал параметрам (80 женщин, 36 мужчин; средний возраст $52,5 \pm 10,4$ года). Уровень эрадикации *H. pylori* при использовании классической тройной терапии (пантопразол, кларитромицин, амоксициллин) в популяции ИТТ у пациентов с СД составил 75,9%, а у лиц, не страдающих СД, – 86,7%. Данные различия оказались статистически достоверны в популяции РР (77,2% против 88,2%, $p < 0,05$). При использовании тройной терапии с ранитидином висмута цитратом, кларитромицином и амоксициллином эффективность эрадикации в популяции ИТТ составила 45,9% у пациентов с СД и 75,9% у пациентов, не страдающих СД; в популяции РР 45,8% у пациентов с СД и 78,6% у пациентов без СД. Разница между группами была статистически значимой ($p < 0,05$). Среди пациентов без СД, принимавших терапию, состоящую из пантопразола, кларитромицина, амоксициллина, 1 пациент не смог завершить курс лечения из-за сильной тошноты и рвоты; остальные пациенты завершили лечение. В группе, проводящей лечение по схеме «ранитидин висмута цитрат, кларитромицин, амоксициллин», 2 пациента без СД (1 пациент из-за сильной тошноты и рвоты, другой из-за поноса) и 1 пациент с СД не завершили лечение. Побочные явления были зарегистрированы у 9 из 49 пациентов с СД (18,3%) и у 5 из 58 пациентов без СД (10,3%) при применении терапии, включающей пантопразол, кларитромицин, амоксициллин ($p > 0,05$). В группе пациентов, принимающих терапию по схеме «ранитидин висмута цитрат, кларитромицин, амоксициллин», у 9 из 49 пациентов с СД (18,3%) и 11 из 58 пациентов без СД (18,9%) были отмечены побочные явления ($p > 0,05$) [18].

В исследовании, проведенном Н. Ataseven в 2010 г., при применении последовательной терапии эффективность эрадикации *H. pylori* в группе пациентов с СД в популяции ИТТ составила 57,9% (95% ДИ; от 43 до 75%), а в популяции РР – 59,5% (95% CI; 43 до 75%). У пациентов, страдающих СД, на фоне проводимой терапии отмечались следующие побочные явления: боли в животе или дискомфорт у 3 пациентов (7,9%), диарея у 1 пациента (2,6%), тошнота у 1 пациента (2,6%), потеря аппетита у 3 пациентов (7,9%), металлический привкус у 1 пациента (2,6%), аллергическая сыпь у 1 пациента (2,6%), вздутие живота у 3 пациентов (7,9%) и головная боль у 2 пациентов (5,3%). Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за побочных эффектов [19].

В исследовании 2010 г. М. Demir сравнивалась эффективность классической тройной терапии (пантопразол 40 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1 г) и квадротерапии (пантопразол 40 мг, цитрат висмута 400 мг, тетрациклин 500 мг, метронидазол 500 мг). В данной работе были получены следующие результаты: при тройной терапии у пациентов с СД уровень эрадикации в группе ИТТ и в группе РР составил 51%; при применении квадро-

терапии у пациентов с СД – в группе ИТТ 81% и РР 85%, у пациентов без СД – в группе ИТТ 85% и в группе РР 87% соответственно [20].

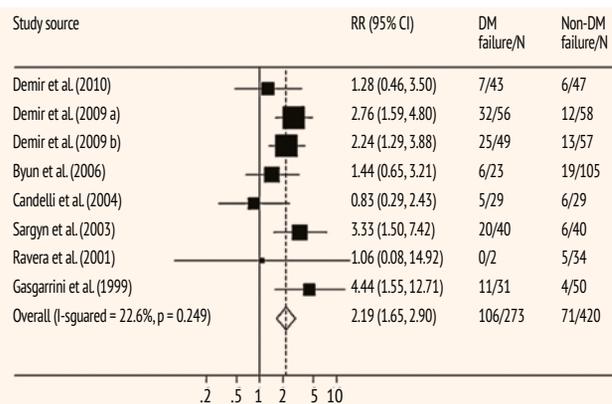
В исследовании Y. Yang, проведенном в 2017 г., пациенты с СД были рандомизированы на 2 группы в зависимости от схемы получаемой терапии: одномоментная (пантопразол 40 мг, амоксициллин 100 мг, метронидазол 500 мг дважды в день и левофлоксацин 500 мг 1 раз в день 10 дней) и последовательная (пантопразол 40 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день первые пять дней, затем пантопразол 40 мг, кларитромицин 500 мг и метронидазол 500 мг дважды последующие пять дней). По результатам данного исследования уровень эрадикации *H. pylori* был выше у пациентов, получающих одномоментную терапию, по сравнению с группой, которая получала последовательную терапию: в группе ИТТ 96,4% против 81,4%, $p = 0,012$, а в группе РР 100% против 85,4%, $p = 0,006$. Побочные эффекты практически не отмечались. У пациентов, получавших последовательную терапию, резистентность к кларитромицину привела к значимому снижению уровня эрадикации ($p = 0,02$). Десять (17,2%) из 58 пациентов с СД, получавших последовательную терапию, не смогли достичь полной эрадикации *H. pylori* [13].

В метаанализ С. Horikawa, сделанный в 2014 г., было включено 8 исследований (693 пациента, из них 273 пациента с СД). Суммарно относительный риск (ОР) неэффективной эрадикации у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД составил 2,19 (95% ДИ, 1,65–2,90) ($p < 0,001$) (*pus.*). При исключении двух исследований, в которых использовались нестандартные схемы эрадикации, у пациентов с СД отмечен более высокий риск неэффективной эрадикации по сравнению с лицами без СД (ОР = 2,31, 95% ДИ, 1,72–3,11). Это позволило сделать авторам вывод о необходимости пролонгации сроков эрадикационной терапии и оптимизации назначаемых схем [21].

Представленные выше данные зарубежных авторов согласуются с результатами отечественных ученых. Так, в исследовании А.М. Мкртумяна и соавт. в 2010 г. анализ

● **Рисунок.** Относительный риск неуспешной эрадикации у пациентов с и без СД [21]

● **Figure.** Relative risk of unsuccessful eradication in patients with and without diabetes [21]



эффективности антихеликобактерной терапии (амоксциллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней) в исследуемых группах выявил достоверно более низкую эффективность эрадикационной терапии у больных СД2 по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием (50% против 85%, $p < 0,05$). Возраст больных, длительность заболевания и уровень HbA1c существенно не различались у пациентов с СД2 в группах с эффективной и неэффективной эрадикационной терапией [22].

В исследовании Д.Н. Андреева и соавт., проведенном в 2016 г., достоверно более часто неуспешная эрадикация наблюдалась у пациентов с сопутствующим СД2. В когорте пациентов с неэффективным лечением частота наличия СД2 составила 38,9% по сравнению с 12% у лиц, достигших эрадикации ($p = 0,013$). СД2 достоверно снижает эффективность эрадикации *H. pylori* с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06–0,69, $p = 0,0102$) [23].

Обзор результатов клинических исследований, анализирующих эффективность эрадикационной терапии у лиц с СД, представлен в таблице. В целом средневзвешенная эффективность эрадикации у лиц с СД оказывается на 17,7–23,8% ниже по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Резюмируя данные текущих клинических исследований, можно предположить, что эффективность классических схем первой линии эрадикации у пациентов с СД ниже, чем в общей популяции. Представляется, что такой негативный тренд может быть связан с диабетической ангиопатией слизистых оболочек ЖКТ, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [17, 24]. Помимо этого, пациенты с СД более склонны к бактериальным инфекциям, а следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов *H. pylori* [15, 16, 24]. Более того, важно отметить, что у лиц с СД значительно чаще отмечается избыточная масса тела и ожирение, которые могут негативно влиять на эффективность эрадикационной терапии из-за изменения параметров фармакокинетики (увеличение объема распределения) лекарственных средств, и в первую очередь антибиотиков [25, 26].

Согласно последним европейским рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, эрадикационная терапия должна назначаться всем инфицированным пациентам [27, 28]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений сли-

- **Таблица.** Эффективность эрадикационной терапии у лиц с СД (обзор результатов клинических исследований)
- **Table.** Effectiveness of eradication therapy in people with diabetes (review of clinical study results)

Исследование, год	Схемы эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i>	Эффективность у лиц без СД	Эффективность у лиц с СД
Gasbarrini et al., 1999 [15]	Тройная терапия (амоксциллин 1 г, кларитромицин 250 мг, пантопразол 40 мг)	92%	65%
Gasbarrini et al., 2000 [16]	Тройная терапия (амоксциллин, кларитромицин, пантопразол)	-	62%
	Квадротерапия (тиндазол, тетрациклин, висмут, пантопразол)	-	88%
Sargyn et al., 2003 [17]	Тройная терапия (амоксциллин 1 г, кларитромицин 1 г, омепразол 20 мг)	85%	50%
Demir et al., 2009 [18]	Тройная терапия (пантопразол, кларитромицин, амоксициллин)	86,7% (ITT) 88,2% (PP)	75,9% (ITT) 77,2% (PP)
	Тройная терапия (ранитидин висмута цитрат, кларитромицин, амоксициллин)	75,9% (ITT) 78,6% (PP)	45,9% (ITT) 45,8% (PP)
Ataseven et al., 2010 [19]	Последовательная терапия (пантопразол 40 мг x 2 раза и амоксициллин 1000 мг 7 дней, затем пантопразол 40 мг и метронидазол 500 мг и тетрациклин 500 мг 7 дней)	-	57,9 (ITT) 59,5 (PP)
Demir et al., 2010 [20]	Тройная терапия (пантопразол 40 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1 г)	-	51% (ITT) 51% (PP)
	Квадротерапия (пантопразол 40 мг, цитрат висмута 400 мг, тетрациклин 500 мг, метронидазол 500 мг)	85% (ITT) 87% (PP)	81% (ITT) 85% (PP)
Yang et al., 2017 [13]	Одномоментная (пантопразол 40 мг, амоксициллин 100 мг, метронидазол 500 мг дважды в день и левофлоксацин 500 мг 1 раз в день 10 дней)	-	96,4% (ITT) 100% (PP)
	Последовательная (пантопразол 40 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день первые пять дней, затем пантопразол 40 мг, кларитромицин 500 мг и метронидазол 500 мг дважды последующие пять дней)	-	81,4% (ITT) 85,4% (PP)
Мкртумян и соавт., 2010 [22]	Тройная терапия (амоксциллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней)	85%	50%
Средневзвешенная эффективность при сопоставлении сравнительных исследований (PP)		85,9%	62,1%
Средневзвешенная эффективность при сопоставлении всех исследований (PP)		85,9%	68,2%

зистой оболочки желудка, профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) и, соответственно, аденокарциномы желудка [29, 30]. С учетом того, что распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем в целом в популяции, это обуславливает более высокий риск развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у рассматриваемой категории пациентов. Исходя из этого, вопросы эффективной эрадикации инфекции *H. pylori* у

лиц с СД являются чрезвычайно актуальными. Текущие данные, демонстрирующие высокий риск неэффективной эрадикации у лиц с СД, должны ориентировать клинициста на обязательное применение стратегий оптимизации антихеликобактерного лечения у пациентов с данной коморбидностью [31].

Поступила / Received: 22.07.2019
Отрецензирована / Review: 05.08.2019
Принята в печать / Accepted: 09.08.2019

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 9-й вып. М., 2019. doi: 10.14341/DM22151.
- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y., Wong V.W.S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Ng S.C. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-876. doi: 10.1111/apt.14561.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции Helicobacter pylori: мейнстрим и новации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4-21. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori и ассоциированные заболевания*. М.: Ремедиум, 2018. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovannyye-zabolevaniya/>.
- Li J.Z., Li J.Y., Wu T.F., Xu J.H., Huang C.Z., Cheng D., Chen Q.K., Yu T. Helicobacter pylori Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403. doi: 10.1155/2017/5715403.
- Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):144-150. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x.
- Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195-202. doi: 10.1093/infdis/jis106.
- Hsieh M.C., Wang S.S., Hsieh Y.T., Kuo F.C., Soon M.S., Wu D.C. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(9):949-956. doi: 10.1111/eci.12124.
- Hidaka A., Sasazuki S., Goto A., Sawada N., Shimazu T., Yamaji T., Iwasaki M., Inoue M., Noda M., Tajiri H., Tsugane S. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):1402-1410. doi: 10.1002/ijc.29098.
- Marimuthu S.P., Vijayaragavan P., Moysich K.B., Jayaprakash V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: is there an association? *J Carcinog*. 2011;10(30). doi: 10.4103/1477-3163.90481.
- Chen Y.L., Cheng K.C., Lai S.W., Tsai I.J., Lin C.C., Sung F.C., Lin C.C., Chen P.C. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):389-396. doi: 10.1007/s10120-012-0197-7.
- Yang Y.J., Wu C.T., Ou H.Y., Lin C.H., Cheng H.C., Chang W.L., Chen W.Y., Yang H.B., Lu C.C., Sheu B.S. Ten days of levofloxacin-containing concomitant therapy can achieve effective Helicobacter pylori eradication in patients with type 2 diabetes. *Ann Med*. 2017;49(6):479-486. doi: 10.1080/07853890.2017.1294761.
- Tachei I., Bures J. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus. *Vnitř Lek*. 2011;57(4):347-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612056>.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi F., Candelli M., Torre E.S., Gabrielli M., Cammarota G., Armuzzi A., Pola R., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):713-716. doi: 10.1097/00042737-199907000-00005.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Armuzzi A., Silveri N.G., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):260-3. doi: 10.1080/003655200750024119.
- Sargyn M., Uygur-Bayramicli O., Sargyn H., Orbay E., Yavuzer D., Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126-1128. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1126.
- Demir M., Gokturk H.S., Ozturk N.A., Serin E., Yilmaz U. Efficacy of two different Helicobacter pylori eradication regimens in patients with type 2 diabetes and the effect of Helicobacter pylori eradication on dyspeptic symptoms in patients with diabetes: a randomized controlled study. *Am J Med Sci*. 2009;338(6):459-64. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181b5d3cf.
- Ataseven H., Demir M., Gen R. Effect of Sequential Treatment as a First-Line Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Patients with Diabetes Mellitus. *Southern medical journal*. 2010;103(10):988-992. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181eea6cc.
- Demir M., Gokturk S., Ozturk N.A., Serin E., Yilmaz U. Bismuth-based first-line therapy for Helicobacter pylori eradication in type 2 diabetes mellitus patients. *Digestion*. 2010;82(1):47-53. doi: 10.1159/000236024.
- Horikawa C., Kodama S., Fujihara K., Hirasawa R., Yachi Y., Suzuki A., Hanyu O., Shimano H., Sone H. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):81-87. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.009.
- Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010;(1):77-79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14330538>.
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(1):29-33. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30(30):134-140. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286023454_Host_factors_influencing_the_eradication_rate_of_Helicobacter_Pylori.
- Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D., Tari R., Lahner E., Osborn J., Leonetti F., Severi C. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450-1454. doi: 10.1007/s11695-008-9477-z.
- Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081-1091. doi: 10.1592/phco.27.8.1081.
- Andreev D. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(4):103-110. Режим доступа: <http://nogor.org/index.php/2017r/04-140>.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Ruge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of

- Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
30. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А., Заборовский А.В., Парцвания-Виноградова Е.В. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: положения консенсуса «Маастрихт V» (2015 г.). *Архив внутренней медицины*. 2017;7(2):85–94. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94.
31. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.

References

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). *Standards of specialized diabetes care*. 9th Edition, Moscow; 2019. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y., Wong V.W.S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Ng S.C. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B. Lechenieinfektsii Treatment of Helicobacter pylori infection: mainstream and innovations. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.
- Maev I.V., Andreev D.N. *Helicobacter pylori infection and associated diseases*. Moscow: Remedium, 2018. (In Russ.) Available at: <http://www.remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovaniye-zabolevaniya/>.
- Li J.Z., Li J.Y., Wu T.F., Xu J.H., Huang C.Z., Cheng D., Chen Q.K., Yu T. Helicobacter pylori Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403. doi: 10.1155/2017/5715403.
- Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):144–150. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x.
- Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195–202. doi: 10.1093/infdis/jis106.
- Hsieh M.C., Wang S.S., Hsieh Y.T., Kuo F.C., Soon M.S., Wu D.C. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(9):949–956. doi: 10.1111/eci.12124.
- Hidaka A., Sasazuki S., Goto A., Sawada N., Shimazu T., Yamaji T., Iwasaki M., Inoue M., Noda M., Tajiri H., Tsugane S. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):1402–1410. doi: 10.1002/ijc.29098.
- Marimuthu S.P., Vijayaragavan P., Moysich K.B., Jayaprakash V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: is there an association? *J Carcinog*. 2011;10(10):30. doi: 10.4103/1477-3163.90481.
- Chen Y.L., Cheng K.C., Lai S.W., Tsai I.J., Lin C.C., Sung F.C., Lin C.C., Chen P.C. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):389–396. doi: 10.1007/s10120-012-0197-7.
- Yang Y.J., Wu C.T., Ou H.Y., Lin C.H., Cheng H.C., Chang W.L., Chen W.Y., Yang H.B., Lu C.C., Sheu B.S. Ten days of levofloxacin-containing concomitant therapy can achieve effective Helicobacter pylori eradication in patients with type 2 diabetes. *Ann Med*. 2017;49(6):479–486. doi: 10.1080/07855890.2017.1294761.
- Tacheci I., Bures J. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus. *Vnitr Lek*. 2011;57(4):347–350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612056>.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi F., Candelli M., Torre E.S., Gabrielli M., Cammarota G., Armuzzi A., Pola R., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):713–716. doi: 10.1097/00042737-199907000-00005.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Armuzzi A., Silveri N.G., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):260–3. doi: 10.1080/003655200750024119.
- Sargyn M., Uygur-Bayramicli O., Sargyn H., Orbay E., Yavuzer D., Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126–1128. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1126.
- Demir M., Gokturk H.S., Ozturk N.A., Serin E., Yilmaz U. Efficacy of two different Helicobacter pylori eradication regimens in patients with type 2 diabetes and the effect of Helicobacter pylori eradication on dyspeptic symptoms in patients with diabetes: a randomized controlled study. *Am J Med Sci*. 2009;338(6):459–64. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181b5d3cf.
- Ataseven H., Demir M., Gen R. Effect of Sequential Treatment as a First-Line Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Patients with Diabetes Mellitus. *Southern medical journal*. 2010;103(10):988–992. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181ee6acc.
- Demir M., Göktürk S., Öztürk N.A., Serin E., Yilmaz U. Bismuth-based first-line therapy for Helicobacter pylori eradication in type 2 diabetes mellitus patients. *Digestion*. 2010;82(1):47–53. doi: 10.1159/000236024.
- Horikawa C., Kodama S., Fujihara K., Hirasawa R., Yachi Y., Suzuki K., Hanyu O., Shimano H., Sone H. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):81–87. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.009.
- Mkrtyumyan A.M., Kazyulin A.N., Bairova K.I. Incidence and graveness of helicobacter infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharni Diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;(1):77–79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14330538>.
- Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Dicheva D.T. Assessment of related anamnestic and clinical factors on efficacy and safety of anti-helicobacter pylori therapy. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):29–33. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Y.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30(30):134–140. Available at: https://www.researchgate.net/publication/286023454_Host_factors_influencing_the_eradication_rate_of_Helicobacter_Pylori.
- Abdullahi M., Annibale B., Capocchia D., Tari R., Lahner E., Osborn J., Leonetti F., Severi C. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450–1454. doi: 10.1007/s11695-008-9477-z.
- Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081–1091. doi: 10.1592/phco.27.8.1081.
- Andreev D. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
- Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Veliev A.M. Modern schemes of eradication therapy of infection helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2017; (4):103–110. Available at: <http://nogr.org/index.php/2017r/04-140>.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton D.J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kucheryavy Y.A., Zaborovskiy A.V., Partsvania-Vinogradova E.V. diagnosis and treatment of helicobacter pylori infection: main statements of the Maastricht V/Florence consensus report (2015). *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(2):85–94. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94.
- Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.

Информация об авторах:

Бектемирова Луиза Гильмановна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: discimus.di@gmail.com

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: Dna-mit8@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: vagrashot@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-гастроэнтеролог Гепатологического центра Европейского медицинского центра (EMC), Москва; e-mail: Di.di4eva@rambler.ru

Information about the authors:

Luiza G. Bektemirova, a postgraduate student of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; e-mail: discimus.di@gmail.com

Dmitriy N. Andreev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher of Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; e-mail: Dna-mit8@mail.ru

Ashot M. Mkrtyumyan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology and Diabetology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; e-mail: e-mail: vagrashot@mail.ru

Diana T. Dicheva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; Gastroenterologist of Hepatology Center of European Medical Center (EMC), Moscow; e-mail: Di.di4eva@rambler.ru

Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция

А.Р. Рейзис, e-mail: bobandara@mail.ru

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Резюме

Наряду с огромными успехами в борьбе со злокачественными новообразованиями на путях совершенствования хирургической помощи и развития химиотерапии, все более значимым и перспективным становится поиск стратегий и возможностей предотвращения онкологических заболеваний. Главенствующими должны стать раннее выявление и рациональная терапия хронических заболеваний, связанных с предрakovыми состояниями. В этом ключе в последние годы пристально изучается возможная роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан и др.). Представлен обзор роли препаратов УДХК в предотвращении онкологических заболеваний. Патогенетической основой подобного действия является доказанное нормализующее влияние УДХК на обмен желчных кислот, состояние микробиома и апоптоз. В работе суммированы данные последних лет о способности УДХК противостоять малигнизации в печени, на протяжении всего ЖКТ и за его пределами. Приведенные многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют утверждать, что препараты УДХК, кроме широко известного и многостороннего гепатопротекторного эффекта, могут рассматриваться как действенные и перспективные средства канцеропревенции на всем протяжении пищеварительного тракта и сопряженных с ним органов. Дальнейшие исследования широкого спектра способности УДХК предотвращать малигнизацию органов ЖКТ и за его пределами целесообразны и перспективны.

Ключевые слова: УДХК, желчные кислоты, апоптоз, микробиом, канцеропревенция

Для цитирования: Рейзис А.Р. Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция. *Медицинский совет*. 2019;(14):39-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ursodeoxycholic acid and cancer prevention

Ara R. Reyzis, e-mail: bobandara@mail.ru

Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 34 Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Along with the great progress in the fight against malignant neoplasms through the improvement of surgical care and the development of chemotherapy, the search for strategies and opportunities to prevent cancer is becoming increasingly important and promising. Early detection and rational treatment of chronic precancerous diseases must be a priority. In this regard, the possible role of ursodeoxycholic acid (UDCA, ursosan, etc.) has been closely studied in recent years. An overview of the role of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the prevention of cancer is presented. The pathogenetic basis of this action is the proven normalizing effect of UDCA on bile acid metabolism, microbiome condition and apoptosis. The paper summarizes the latest data on the ability of UDCA to withstand malignization in the liver, throughout the gastrointestinal tract and beyond. These numerous experimental and clinical studies allow us to assert that UDCA drugs, except for the well-known and versatile hepatoprotective effect, can be considered as effective and promising means of cancer prevention throughout the digestive tract and associated organs. Further research into the broad spectrum of UDCA's ability to prevent gastrointestinal malignization and beyond is reasonable and promising.

Keywords: UDCA, bile acids, apoptosis, microbiome, cancer prevention

For citation: Reyzis A.R. Ursodeoxycholic acid and cancer prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):39-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-39-43.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине диагноз онкологического заболевания перестал быть однозначным приговором. Налицо огромные успехи в борьбе со злокачественными новообразованиями на пути как совершенствования хирургической помощи, так и развития и оптимизации химиотерапии. Но все это в области борьбы с уже состо-

явшимся фактом опухолевого процесса, в то время как еще более значимым и перспективным является поиск стратегий и возможностей предотвращения онкологических заболеваний.

В этом направлении также сделано и продолжает делаться многое: осуществляются медико-социальные программы, развивается вакцинопрофилактика (например, стала реальностью вакцина против гепатита В, кото-

рую справедливо называют первой противораковой вакциной). Но главным и безусловным веянием времени должны стать раннее выявление и рациональная терапия хронических заболеваний, связанных с предраковыми состояниями и собственно онкологией. Именно в этой области интернисты могут и должны внести свою лепту в борьбу с онкологическими заболеваниями.

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В отношении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности колоректального рака (КРР), продолжительное время пристально изучается возможная роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан и др.).

Уже к началу 2000-х годов стало известно, что одной из возможных причин малигнизации может служить нарушение кинетики желчных кислот в кале при первичном склерозирующем холангите (ПСХ). Так, Tadano T. et al. в 2007 г. [1] показали, что у пациентов с колоректальным раком с высокой достоверностью ($p < 0,001$) отмечается повышение в кале дезоксихолевой (ДОХК) и литохолевой (ЛХК) кислот, являющихся агрессивными факторами онкогенеза, и, наоборот, достоверное снижение гидрофильной УДХК, которая проявила себя в последние годы значимым фактором супрессии онкогенеза и защиты от него [2, 4, 5–8, 11–15].

Особенно угрожающим является многократное учащение кишечных дисплазий (38% против 19%) и колоректального рака (10–50% против 2–10%) при сочетанном течении НЯК и ПСХ, являющихся по современным воззрениям патогенетическим тандемом, двуединым системным поражением «кишечник – печень». Значение раннего выявления этого тандема и роль УДХК (Урсосан) в предотвращении как КРР, так и холангиокарциномы у этих пациентов было показано нами в специальном обзоре [16].

При сочетанном течении ПСХ и ВЗК малигнизация дополнительно обусловлена важнейшей ролью желчных кислот (ЖК) в работе ЖКТ, в частности регулирующим действием ЖК на секрецию кишечника и процессы апоптоза в нем [10]. Нарушение обмена ЖК при ПСХ в сторону преобладания агрессивных ЖК и дефицита УДХК с ее защитными функциями дополнительно предрасполагает к поражению кишечника, возникновению ВЗК и его неблагоприятному течению вплоть до злокачественного перерождения. При этом классические методы лечения, включая хирургические (колэктомию, трансплантацию печени), не только не улучшают ситуацию, но и нередко способствуют возникновению сопряженного заболевания *de novo*.

В настоящее время единственным средством, облегчающим течение этого тандема и снижающим риск малигнизации (колоректальной аденомы, холангиокарциномы), служат препараты УДХК (Урсосан и др.).

Нами уже 15 лет назад (А.Р. Рейзис, 2004) [18] в целенаправленном клиническом исследовании было показано, что УДХК (Урсосан) – это единственный препарат

патогенетического действия, который, будучи применен на фоне ВЗК, в 45,5% случаев нормализует, а в остальных 54,5% в 2–5 раз снижает активность трансаминаз, лишь у 9% пациентов обострение колитического процесса. В противоположность этому препараты силимарина обостряли ВЗК у всех 100% больных, а улучшение печеночных показателей достигалось существенно реже. В 2008–2009 гг. многими исследователями многократно продемонстрировано благоприятное действие УДХК в предотвращении злокачественных новообразований печени и ЖКТ.

В масштабном (1 285 пациентов) двойном слепом рандомизированном клиническом испытании (Alberts D.S., 2005) [2] удалось с высокой достоверностью обнаружить превентивную роль УДХК в отношении колоректальной аденомы (КРА). В течение 3 лет наблюдения в группе пациентов, получавших плацебо ($n = 624$), КРА зарегистрирована в 39%, а в группе, получавшей УДХК ($n = 661$), – у 12% ($p = 0,03$), то есть втрое реже.

Столь же выраженный эффект предотвращения малигнизации показан и в отношении второго (печеночного) «плеча» заболевания. Так, в специально проведенном проспективном исследовании за 1990–2001 гг. из 225 пациентов с ПСХ у 52 (20%) развилась холангиокарцинома [14], причем доказанными предикторами ее развития были поздний диагноз «ПСХ» и отсутствие лечения УДХК. Имела значение также длительность приема УДХК: холангиокарцинома не была выявлена ни у одного из пациентов, получавших препараты УДХК в течение 8 и более лет.

В 2013 г. опубликовано систематическое ревью и метаанализ превентивной роли УДХК в развитии КРА у пациентов с ПСХ, сопряженным с ВЗК [19]. Анализ охватил 763 пациента, из которых КРА обнаружена у 177. При этом частота КРА у пациентов, получавших плацебо, была 35%, а среди получавших УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут вдвое реже – у 19% ($p < 0,005$).

Естественно, что столь благоприятное действие отражается на общей продолжительности жизни этих пациентов. Так, по данным, полученным Wolf J.M. et al. в 2005 г. [7], летальность среди пациентов с документированным сочетанным течением ПСХ и ВЗК ($n = 120$, средний возраст – 43 года, средний срок наблюдения – 3,5 года) в 4 раза ниже в группе получавших УДХК (0,22) по сравнению с группой получавших плацебо (0,9, $p = 0,02$).

Изучение этого вопроса продолжается по сегодняшний день. Уточняются механизмы превентивного действия УДХК при КРР, связанном с НЯК. Так, в экспериментальном исследовании на модели р53-клеточной линии рака толстой кишки показано [5], что УДХК уменьшает выработку регуляторов клеточного цикла СДК4 и СДК6 и замедляет клеточный цикл, а основной мишенью является с-Мус-белок в клетке КРР, и этого действия достаточно для ингибирования избыточной пролиферации раковых клеток.

Известно, что соотношение желчных кислот имеет большое значение для состояния кишечного эпителия, в частности регуляции апоптоза, поддерживающего

баланс между процессами гибели и обновления этих клеток. Появляется все больше доказательств, что непрерывное воздействие гидрофобных желчных кислот, таких как литохолевая, вызванное нарушением их обмена при ВЗК, способствует малигнизации. Действие УДХК (Урсосан), не прямо подавляющее или стимулирующее его, именно регулирующее апоптоз, нормализующее его, было выявлено нами [17] в клиническом исследовании на модели лекарственного поражения печени при туберкулезе.

В отношении КРР в работе Barrasa J., проделанной в 2013 г. [3], также показано, что УДХК, являясь гидрофильной, регулирующей апоптоз субстанцией, демонстрирует «двойное поведение», обладая как антиапоптотическим, так и проапоптотическим действием, в связи с чем УДХК нормализует этот важнейший механизм жизни клетки и способна защитить колоноциты от малигнизации.

В самое последнее время серьезное внимание уделяется состоянию микробиома кишечника и возможности его оптимизации как важного звена патогенеза и терапии ВЗК. Постулировано положение о взаимодействии между микробиомом кишечника и составом желчных кислот кала как фактора неоплазии и развития колоректального рака. В 2019 г. в рамках III фазы рандомизированного клинического исследования УДХК для профилактики колоректальных аденом [27] сравнили изменение состава микробиома после трехлетнего применения перорального УДХК в дозе 8–10 мг/кг массы тела в день ($n = 198$) или плацебо ($n = 203$). Авторы исследования сделали вывод, что ежедневное использование УДХК оказывает положительное влияние на соотношение видов микроорганизмов в кале и состав микробной флоры кишечника, в связи с чем УДХК, благоприятно изменяющая состав микробных сообществ кала, может рассматриваться как модификатор риска колоректальной аденомы.

Серьезный промежуточный итог в проблеме превентивного влияния препаратов УДХК на частоту заболеваемости КРР при ВЗК подведен в крупном когортном исследовании [20] с использованием общенациональной базы Тайваня за 10 лет. Проведен многофакторный анализ группы получавших УДХК (7 119 человек) и пациентов, не получавших препаратов УДХК (14 238 человек). Колоректальный рак был диагностирован у 76,7 на 100 000 человеко-лет среди получавших УДХК и у 127 на 1 000 000 человеко-лет у не получавших ($p = 0,016$), что с высокой достоверностью демонстрировало, что использование УДХК ведет к снижению риска КРР. При этом имела значение длительность приема препаратов УДХК. Скорректированные в этом отношении «коэффициенты уменьшения опасности» были тем выше, чем дольше пациент принимал УДХК: 28 – 180 дней – 0,55, 181 – 365 дней – 0,63, а более 365 дней – 0,89.

В последние годы накапливается все больше данных о способности УДХК за счет апоптоз-регулирующего и общего цитопротективного действия противостоять малигнизации не только в отношении толстого кишечни-

ка, но и на протяжении всего ЖКТ: поджелудочной железы, желудка, пищевода и даже полости рта.

В работе Kim YJ. et al. В 2017 г. [21] экспериментальной моделью служили клетки рака поджелудочной железы, на которые воздействовали УДХК. Авторы выявили, что УДХК подавляет эпителиально-мезенхимальную трансформацию и размножение раковых клеток за счет снижения фосфорилирования и экспрессии пероксиридоксина-2, в результате чего существенно уменьшалось количество сформированных очагов рака.

В 2018 г. опубликовано исследование о роли желчных кислот в клеточной инвазивности рака желудка Wu Y.C. et al. [22]. Считается, что высокогидрофобные желчные кислоты (ЖК), такие как хено- и дезоксихолевая, связаны с экспрессией циклооксигеназы-2 (COX-2) и усилением продукции простагландина-2 (PGE-2) и могут способствовать канцерогенезу и стимулировать инвазию раковых клеток. В этой работе, исследуя раковые клетки желудка человека, а также их лизаты и субклеточные экстракты, авторы измеряли ферментную активность COX-2 в сопоставлении с клеточной инвазией и влиянием УДХК на эти показатели. Было показано, что УДХК, подавляя экспрессию белка COX-2 и продукцию PGE-2 путем замещения пула агрессивных ЖК, снижает инвазивность опухолевых клеток на 30–50%.

Еще выше «этажом», на уровне пищевода, препараты УДХК также осуществляют канцеропревенцию, в частности у пациентов с пищеводом Барретта (ПБ), заведомо считающимся предраковым состоянием. Долгие годы считалось, что причиной метаплазии эпителия при ПБ являются забросы соляной кислоты, сопровождающие гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). Однако в последние годы пристально рассматривается особая роль находящихся в составе рефлюксата агрессивных гидрофобных ЖК (дезоксихолевая и др.), из которых преимущественно и состоит желчь человека.

В этой связи предпринимаются попытки исследовать возможности нетоксичной гидрофильной УДХК в качестве защитника эпителиальных клеток от цитотоксического, малигнизующего действия агрессивных ЖК [23–25]. Как в клиническом опыте, так и в экспериментальных условиях исследователям удалось продемонстрировать, что УДХК предотвращает токсическое воздействие агрессивных ЖК, обеспечивая защиту эпителия пищевода.

Было показано, что у пациентов с ПБ, получавших препарат УДХК в дозе 13–15 мг/сут в течение 6 мес., кардинально изменялся состав попавших в желудок ЖК: исходно концентрация УДХК составляла 18,2% от их общего объема, а к концу лечения возрастала до 93,39% ($p < 0,0001$). Параллельно гистохимическими методами обнаружены приостановка окислительного повреждения, клеточной пролиферации и апоптоза эпителия у больных пищеводом Барретта. Авторы считают эти данные достаточным основанием для применения препаратов УДХК в качестве химиопрофилактики ПБ и его перехода в рак пищевода, призывая к более широким клиническим испытаниям этого феномена.

Фундаментальные исследования противоопухолевых эффектов УДХК распространились и на самый верхний «этаж» ЖКТ – плоскоклеточный рак полости рта.

В работе Pang L., Zhao X. et al. [26] авторы обрабатывали культуру клеток плоскоклеточного рака полости рта человека (ГСК-3) с помощью УДХК в различных концентрациях. Исследователям удалось продемонстрировать, что УДХК индуцирует апоптоз раковых клеток, что способствует их гибели. Существенно, что противоопухолевый эффект УДХК был дозозависим, что дополнительно подтверждает причинную связь исследуемых явлений. Авторы полагают, что УДХК может рассматриваться как средство профилактики плоскоклеточного рака полости рта.

Совсем неожиданной стороной изучения УДХК, этой гидрофильной желчной кислоты с широким спектром биологических функций, явилось недавнее исследование, результаты которого продемонстрировали, что УДХК может эффективно ингибировать пролиферацию двух клеточных линий меланомы человека (M14 и A375), а также зависимость этого эффекта от длительности воздействия и концентрации УДХК [28].

Клетки M14 демонстрировали типичные для обратного развития морфологические изменения и более слабую способность к образованию колоний. Анализ с помощью проточной цитометрии показал, что УДХК может вызвать уменьшение митохондриального мембранного потенциала и увеличение уровней активных форм кислорода (АФК) в клетках меланомы. Также было установлено, что УДХК-индуцированный апоптоз клеток меланомы человека M14 осуществляется через ROS-запускаемый митохондриально-ассоциированный путь.

Авторы делают далеко идущий вывод о том, что УДХК может быть рассмотрена как потенциальное лекарственное средство для лечения меланомы человека.

Вышедший в 2019 г. обзор [29] специально посвящен противоопухолевым свойствам УДХК. Как уже было показано, в зависимости от условий УДХК проявляет как про-, так и антиапоптотические свойства по отношению к различным типам клеток. В частности, это лекарственное средство УДХК может защищать эпителиальные клетки от повреждений и апоптоза, одновременно вызывая ингибирование пролиферации и апоптотическую и/или аутофагическую гибель раковых клеток.

В целом авторы обзора подчеркивают, что УДХК имеет потенциал при лечении рака как в качестве химиопротекторного, так и/или химиотерапевтического средства, и считают, что роль УДХК в онкологии заслуживает дополнительного целенаправленного рассмотрения и дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многолетние и многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют сегодня утверждать, что препараты УДХК, кроме широко известного и многостороннего гепатопротекторного эффекта, могут рассматриваться как действенные и перспективные средства канцеропревенции на всем протяжении пищеварительного тракта и сопряженных с ним органов. Также целесообразны и перспективны исследования широкого спектра способности канцеропревенции УДХК и за пределами ЖКТ.

Поступила / Received: 02.09.2019
Отрецензирована / Review: 16.09.2019
Принята в печать / Accepted: 19.09.2019



Список литературы / References

- Tadano T., Kanoh M., Kondoh H., Matsumoto M., Mimura K., Kanoh Y., Sakamoto K., Kamano T. Kinetic analysis of bile acids in the feces of colorectal cancer patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Rinsho Byori*. 2007;55(5):417-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593686>.
- Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M., Einspahr J.G., Green S.B., Bhattacharyya A.K., Guillen J., Krutzsch M., Batta A.K., Salen G., Fales L., Koonce K., Parish D., Clouser M., Roe D., Lance P. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):846-53. doi: 10.1093/jnci/dji144.
- Barrasa J.I., Olmo N., Lisarbe M.A., Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol in vitro*. 2013;27(2):964-77. doi: 10.1016/j.tiv.2012.12.020.
- Pardi D.S., Edward Jr., Loftus V., Kremers W.K., Keach J.C., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):889-893. doi: 10.1053/gast.2003.50156.
- Peiró-Jordán R., Krishna-Subramanian S., Hanski M.-L., Lüscher-Firzlaff J., Zeitz M., Hanski C. The chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits proliferation of colon carcinoma cells by suppressing c-Myc expression. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(5):413-22. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834ef16f.
- Tung B.Y., Emond M.J., Haggitt R.C., Bronner M.P., Kimmy M.B., Kowdley K.V., Brentnall T.A. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):89-95. doi: 10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00008.
- Wolf J.M., Rybicki L.A., Lashner B.A. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):783-788. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02650.x.
- Brandsaeter B., Isoniemi H., Broomé U., Olausson M., Bäckman L., Hansen B., Schrupp E., Oksanen A., Ericzon B.G., Höckerstedt K., Mäkitalo H., Kirkegaard P., Friman S., Bjørø K. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol*. 2004;40(5):815-822. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.002.
- Burnat G., Rau T., Elshimi E., Hahn E.G., Konturek P.C. Bile acids induce overexpression of homeobox gene CDX-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human Barrett's esophageal mucosa and adenocarcinoma cell line. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(12):1460-1465. doi: 10.1080/00365520701452209.
- Hui Liu, Cheng-Yong Qin, Guo-Qing Han, Hong-Wei Xu, Mei Meng, Zhen Yang. Mechanism of apoptotic effects induced selectively by ursodeoxycholic acid on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1652-1658. doi: 10.3748/wjg.v13.i11.1652.
- Serfaty L., De Leusse A., Rosmorduc O., Desaint B., Flejou J.-F., Chazouilleres O., Poupon R.E., Poupon R. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study. *Hepatology*. 2003;38(1):203-209. doi: 10.1053/jhep.2003.50311.
- Sjöqvist U., Tribukait B., Ost A., Einarsson C., Oxelmark L., Löfberg R. Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res*. 2004;24(5B):3121-3127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510599>.
- Rudolph G., Kloeters-Plachky P., Rost D., Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(6):487-491. doi: 10.1097/MEG.0b013e3281108068.
- Brandsaeter B., Isoniemi H., Broomé U., Olausson M., Bäckman L., Hansen B., Schrupp E., Oksanen A., Ericzon B.-G., Höckerstedt K.,

- Mäkisalo H, Kirkegaard P, Friman S, Björö K. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol*. 2004;40(5):815–822. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.002.
15. Loddenkemper C., Keller S., Hanski M.-L., Cao M., Jahreis G., Stein H., Zeitz M., Hanski C. Prevention of colitis-associated carcinogenesis in a mouse model by diet supplementation with ursodeoxycholic acid. *Int. J. Cancer*. 2006;118(11):2750–2757. doi: 10.1002/ijc.21729.
 16. Рейзис А.Р. Урсодоэксихолевая кислота (урсосан) в предотвращении злокачественных новообразований печени и желудочно-кишечного тракта. *Доктор.ру*. 2009;(1):88-93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13042548>
Reizis A.R. Ursodeoxycholic acid (Ursosan) in prevention of malignant tumors of the liver and gastrointestinal tract. *Doktor.Ru = Doctor. Ru*. 2009;(1):88-93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13042548>.
 17. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Апоптоз в патогенезе вирусных и лекарственных поражений печени и пути его нормализации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011;(1):1-4. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11361>.
Reizis A.R., Borzakova S.N. Apoptosis in the pathogenesis of viral and drug-induced liver damages and the ways of its normalization. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2011;(1):1-4. (In Russ.) <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/11361>.
 18. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К., Матанина Н.В. Патогенетическая терапия вирусных гепатитов, протекающих на фоне соматической патологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2004;2(3):45-48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9511003>.
Reyzis A.R., Nikitina T.S., Drondina A.K., Matanina N.V. Pathogenetic therapy of viral hepatitis in the presence of somatic pathologies in children. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases*. 2004;2(3):45-48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9511003>.
 19. Sinqh S., Loftus E.V, Talwalkar J.A. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1417-1425. doi: 10.1038/ajg.2013.163.
 20. Huang WK., Hsu H.C., Liu J.R., Yang T.S., Chen J.S., Chang J.W., Lin Y.C., Yu K.H., Kuo C.F., See L.C. The association of ursodeoxycholic acid use with colorectal cancer risk: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e2980. doi: 10.1097/MD.0000000000002980.
 21. Kim Y.J., Jeong S.H., Kim E.K., Kim E.J., Cho J.H. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncol Rep*. 2017;38(6):3632-38. doi: 10.3892/or.2017.6045.
 22. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C.T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int*. 2018;18:75. doi: 10.1186/s12935-018-0569-0.
 23. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q., Zhang X., Yu C., Ansuma K., Cheng E., Pham T.H., Wang D.H., Chen M., Souza R.F., Spechler S.J. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(2):G129-39. doi: 10.1152/ajpgi.00085.2014.
 24. Jurgens S., Meyer F., Spechler S.J Souza R. The role of bile acids in the neoplastic progression of Barrett's esophagus – a short representative overview. *Gastroenterol*. 2012;50(9):1028-1034. doi: 10.1055/s-0032-1312922.
 25. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A., Hsu C.-H., Trowers E., Gibson B.A., Della Zanna G., Richmond E., Chow H.-H.S. Clinical study of ursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(7):528-533. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0276.
 26. Liang Pang, Xin Zhao, Weiwei Liu, Jiang Deng, Xiaotong Tan, Lihua Qiu. Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through the caspases. *Nutrients*. 2015;7(5):3200-3218. doi: 10.3390/nu7053200.
 27. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe DJ., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617-628. doi: 10.1002/cam4.1965.
 28. Yu H., Fu Q.R., Huang Z.J., Lin J.Y., Chen Q.X., Wang Q., Shen D.Y. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep*. 2019;41(1):213-223. doi: 10.3892/or.2018.6828.
 29. Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol Ther*. 2019;(26):107396. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.

Информация об авторе:

Рейзис Ара Романовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; консультант, Научно-консультативный клинко-диагностический центр; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 34

Information about the author:

Ara R. Reyzis, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Lead Researcher, Clinical Department, Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; Consultant, Scientific Advisory Clinical Diagnostic Center; 34 Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью

П.В. Селиверстов^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Т.Э. Скворцова¹, ORCID: 0000-0002-9362-9961, e-mail: skvta@mail.ru

С.И. Ситкин^{1,2,3}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

В.Г. Радченко¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, ЖКБ является многофакторным заболеванием гепатобилиарной системы и одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Известно, что в подавляющем большинстве случаев ЖКБ развивается в результате комплексного влияния множества факторов риска. Так, изменение качественного и количественного состава желчи, а также наличие в анамнезе гастрэктомии, папиллосфинктеротомии, правосторонней гемоклоэктоми, холестероза желчного пузыря, хронического гепатита, язвенной болезни ДПК, дуоденостаза способствует снижению сократительной функции желчного пузыря и развитию гипертонуса сфинктера Одди. Современное понимание механизмов формирования желчных камней базируется на многочисленных исследованиях, в результате которых доказано, что ЖКБ является результатом образования дестабилизированной желчи поврежденными гепатоцитами, последующей нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, кристаллизации в муциновом матриксе на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

После сбора анамнеза и общеклинического обследования основным диагностическим методом при подозрении на ЖКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако дифференциация типов камней с помощью УЗИ в целом не представляется возможной. Наиболее современным диагностическим методом является КТ с оценкой плотности камней по шкале Хаунсфилда. Сегодня принято выделять три основных типа желчных камней, встречающихся у человека: холестериновые, черные и коричневые пигментные камни.

Методы лечения ЖКБ условно можно подразделить на инвазивные или хирургические, малоинвазивные и неинвазивные. Рекомендую пациенту с ЖКБ оперативное вмешательство, всегда следует помнить о том, что хирургическое лечение – это ликвидация последствий желчнокаменной болезни, а не лечение ее сути. Так, после успешного применения УДХК в начале 80-х гг. прошлого столетия для растворения желчных камней использование медикаментозного литолиза открыло новую эру в лечении ЖКБ и уменьшило объем показаний для оперативного лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, пероральный литолиз, гимекромон, спазмолитик, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. *Медицинский совет.* 2019;(14):44-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis)

Pavel V. Seliverstov^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Tat'yana E. Skvortsova¹, ORCID: 0000-0002-9362-9961, e-mail: skvta@mail.ru

Stanislav I. Sitkin^{1,2,3}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

Valeriy G. Radchenko¹, ORCID: 0000-0002-2964-9167, e-mail: radchenkovalery@mail.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia

² Institute of Highly Pure Biopreparations; 7, Pudozhskaya Street, St. Petersburg, 197110, Russia

³ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova Street, St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract

According to the Recommendations of the Scientific society of gastroenterologists of Russia for the diagnosis and treatment of cholelithiasis (GI), GI is a multifactorial disease of the hepatobiliary system and one of the most common diseases of the digestive system. It is known that in the vast majority of cases, GI develops as a result of the complex influence of many risk factors. Thus, the change in the qualitative and quantitative composition of bile, as well as a history of gastrectomy, papillosphincterotomy, the right-hand hemicolectomy, cholesterosis gall bladder, chronic hepatitis, peptic ulcer of the duodenum, duodenostasis contributes to the reduction of the contractile function of the gallbladder and the development of hypertonicity of the sphincter of Oddi. Current understanding of mechanisms of formation of gallstones is based on many studies, which proved that the GSD is a result

of destabilized bile-damaged hepatocytes, the subsequent nucleation of crystals of monohydrate of cholesterol crystallization in the mucin matrix on the background of hypomotor dysfunction of the gall bladder.

After anamnesis and General clinical examination, the main diagnostic method for suspected gastrointestinal tract is ultrasound (ultrasound). However, differentiation of stone types by ultrasound is generally not possible. The most modern diagnostic method is CT with an assessment of the density of stones on the Hounsfield scale. Today, it is common to distinguish three main types of gallstones found in humans: cholesterol, black and brown pigment stones.

Methods of treatment of gastrointestinal tract can be divided into invasive or surgical, minimally invasive and non-invasive. Recommending a patient with gastrointestinal surgery, you should always remember that surgical treatment is the elimination of the consequences of cholelithiasis, and not the treatment of its essence. So, after the successful application of udhc in the early 80-ies of the last century for the dissolution of gallstones, drug litholysis, opened a new era in the treatment of gastrointestinal tract and reduced the amount of indications for surgical treatment.

Key words: cholelithiasis, sludge, oral letalis, gimekromon, antispasmodic, ursodeoxycholic acid

For citation: Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):44-51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. По различным данным, ЖКБ встречается у 10–30% населения земли, причем в разной возрастной категории, но преимущественно у лиц трудоспособного возраста. В России частота заболевания колеблется от 3 до 25%. Женщины ЖКБ страдают в несколько раз чаще, нежели мужчины. Так, ежегодно отмечается рост показателя распространенности патологии на 0,47% у мужчин и на 0,67% у женщин. В последние годы зафиксирована тенденция не только к росту частоты заболевания, но и к расширению возрастного диапазона в сторону омоложения, что и объясняет актуальность настоящей темы [1–5].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, ЖКБ является многофакторным заболеванием гепатобилиарной системы, характеризующимся определенной клинической картиной, нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием желчных камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [6].

Известно, что в подавляющем большинстве случаев ЖКБ развивается в результате комплексного влияния множества факторов риска, среди которых наиболее значимыми являются: принадлежность к женскому полу (уровень эстрогена), возраст, избыточная масса тела, быстрая потеря веса, беременность, расовая принадлежность, наследственность, сахарный диабет, болезнь Крона, хронические заболевания печени, гемолитические анемии, гиперлипидемия, «западный» тип питания, прием клофибрата или эстрогенов, нарушения микробиоценоза кишечника, запоры и пр. [2, 7–10].

Благодаря достижениям молекулярной биологии и биохимии, в 70-е гг. прошлого столетия появились данные о строении и метаболизме желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. Так, в развитии ЖКБ были определены 5 стадий: 1) генетическая (биохимические и метаболические дефекты, приводящие к перенасыщению желчи);

- 2) химическая (при биохимическом исследовании определяются признаки литогенности);
- 3) физическая (образование кристаллов холестерина);
- 4) рост кристаллов и формирование камней;
- 5) появление клинических симптомов [11–13].

Однако на современном этапе изучения ЖКБ по-прежнему неоднозначным остается вопрос о циркуляции желчных кислот и тех механизмах, при которых происходит камнеобразование. Известно, что подавляющее большинство солей желчных кислот главным образом реабсорбируется в терминальном отделе подвздошной кишки и только 5–10% теряется с фекалиями. Однако эта потеря компенсируется синтезом солей желчных кислот в гепатоцитах. Так, ежедневно 15–30 г секретируемых солей желчных кислот активно абсорбируется из портальной крови гепатоцитами. Такая экстракция очень эффективна, а эффект первого прохождения через печень составляет 80%. В человеческом организме пул желчных кислот составляет около 3 г и в зависимости от приема пищи рециркулирует в течение суток от 4 до 12 раз [12–14].

При синтезе желчных кислот из холестерина образуются первичные желчные кислоты – холевая (ХК) и хенодезоксихолевая кислоты (ХДХК), которые конъюгируют с таурином или глицином, прежде чем секретироваться из печени. Затем при последующей деконъюгации эти первичные желчные кислоты частично конвертируются микроорганизмами в подвздошной, слепой и толстой кишках во вторичные желчные кислоты (ЖК) – дезоксихолевую, литохолевую и 7-кетолитохолевую. После реабсорбции печенью 7-кетолитохолевая кислота преобразуется в третичную желчную кислоту – урсодезоксихолевую (УДХК)¹ [7, 14, 15].

В свою очередь, изменение качественного и количественного состава желчи, а также наличие в анамнезе гастрэктомии, папиллосфинктеротомии, правосторонней гемоклактомии, холестероза желчного пузыря, хронического гепатита, язвенной болезни ДПК, дуоденостаза способствует снижению сократительной функции желчного пузыря и развитию гипертонуса сфинктера Одди [12, 16, 17].

¹ Козлова Е.В., Волков С.В. Микробиоценоз кишечника при билиарной патологии. Тезисы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. 1–3 февраля 2006 года. М.: Анахарсис, 2006:126–127. Режим доступа: https://revolution.allbest.ru/medicine/00879788_2.html.

Нарушения кишечного микробиоценоза (СИБР, дисбиоз толстой кишки) сопровождаются повышенной и преждевременной деконъюгацией желчных кислот, что приводит к увеличению содержания токсичных вторичных ЖК, прежде всего литохоловой и дезоксихоловой, и уменьшению продукции УДХК. Следствием подобных нарушений является повреждение эпителия кишечника токсичными ЖК, ферментами и эндотоксинами бактерий, а также нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника. Подобные процессы усиливают нарушение метаболизма ЖК, способствуя повышению литогенности желчи и образованию желчных камней. На этом фоне нарушаются функции печени, включая деятельность купферовских клеток и системы мононуклеарных макрофагов, формируется и прогрессирует дислиппротеинемия² [7, 18, 19].

В 1996 г. немецкий ученый U. Leuschner выделил три основных типа желчных камней, встречающихся у человека: холестериновые, черные и коричневые пигментные камни. Хolestериновые камни зачастую содержат центральное ядро, в котором преобладают пигменты. Они могут быть гомогенно кальцифицированы или же иметь кальцифицированную оболочку. В других случаях эти камни состоят из серовато-белых отложений холестерина. Некальцифицированные камни, состоящие преимущественно из холестерина, визуализируются при диагностической ультрасонографии верхних отделов живота. При традиционной же рентгенографии они не видны. Черные пигментные камни напоминают ягоды тутового дерева (шелковицы) или терновника и имеют черную окраску. Коричневые пигментные камни – землисто-коричневые, крошащиеся. Оба этих типа камней визуализируются как при ультразвуковом исследовании, так и при традиционной рентгенографии [7, 11, 20].

Современное понимание механизмов формирования желчных камней базируется на многочисленных исследованиях, в результате которых доказано, что ЖКБ является результатом образования дестабилизированной желчи поврежденными гепатоцитами, последующей нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, кристаллизации в муциновом матриксе на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря. Эти факты послужили основой для разработки классификации ЖКБ, рекомендованной к применению в клинической практике на III съезде Научного общества гастроэнтерологов России [2, 6, 7, 20]. Согласно утвержденной классификации в течении ЖКБ выделяют 4 стадии:

I стадия – начальная, или предкаменная.

- А. Густая неоднородная желчь.
- Б. Формирование билиарного сладжа:
 - с наличием микролитов,
 - с наличием замазкообразной желчи,
 - сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

II стадия – формирование желчных камней.

- А. По локализации:
 - в желчном пузыре,
 - в общем желчном протоке,

- в печеночных протоках.
- Б. По количеству камней:
 - одиночные,
 - множественные.
- В. По составу:
 - холестериновые,
 - пигментные,
 - смешанные.
- Г. По клиническому течению:
 - а) латентное течение;
 - б) с наличием клинических симптомов:
 - болевая форма с типичными желчными коликами,
 - диспептическая форма,
 - под маской других заболеваний.

III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.

IV стадия – осложнения.

После сбора анамнеза и общеклинического обследования, основным диагностическим методом при подозрении на ЖКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако дифференциация типов камней с помощью УЗИ в целом не представляется возможной. Так, например, кальцификация может быть выявлена только с помощью обзорной рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) [7, 12, 18].

Наиболее современным диагностическим методом является КТ с оценкой плотности камней по шкале Хаунсфилда. КТ дает возможность заменить обзорную рентгеноскопию (рентгенографию) брюшной полости на более точную методику, позволяющую оценить плотность камней в течение 5–10 минут, причем без применения контрастных препаратов (табл. 1). По данным обзорной рентгенографии конкременты в желчном пузыре начинают быть видны примерно с +350–400 единиц плотности (в сравнении с единицами КТ). С учетом того, что плотность камней, доступных для перорального литолиза, как правило, не превышает +100 единиц, результаты классического рентгенологического исследования могут дать ложные надежды на успех лечения [7].

Для решения вопроса о тактике ведения пациента с ЖКБ также проводят необходимые лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, оценку состояния микробиоты толстой кишки, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, липидограмма, сахар, амилаза, липаза, общий и прямой билирубин, ПТИ). Также при подозрении и для подтверждения различных стадий и форм ЖКБ в поликлинических и стационарных условиях в настоящее

● **Таблица 1.** Плотность камней по данным компьютерной томографии желчного пузыря у пациентов с ЖКБ
 ● **Table 1.** Gallbladder computed tomography data on stone density in patients with GSD

Средняя плотность желчи	Рентгено-прозрачные (неконтрастные) камни	Слабо-контрастные камни	Рентгено-контрастные камни
10 ± 5 HU	До 70–75	HU 75–100 HU	Более 100 HU

² Козлова Е.В., Волков С.В. Микробиоценоз кишечника при билиарной патологии. Тезисы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. 1–3 февраля 2006 года. М.: Анахарсис, 2006:126–127. Режим доступа: https://revolution.allbest.ru/medicine/00879788_2.html.

время могут применяться такие методы, как эндоскопическая ультрасонография, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, динамическая ультразвуковая холецистография, динамическая гепатобилиосцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная холангиография и этапное хроматическое дуоденальное зондирование с биохимическим исследованием желчи [6–8, 16, 19, 21].

Методы лечения ЖКБ условно можно подразделить на инвазивные (хирургические), малоинвазивные и неинвазивные [7].

Традиционно считается, что у больных ЖКБ наличие камней в желчном пузыре является показанием к оперативному лечению. Операцией выбора при ЖКБ считается холецистэктомия (ХЭ) в различных ее вариациях [7, 8, 16].

Постоянные желчные колики и такие осложнения, как холецистит, эмпиема желчного пузыря и перфорация желчного пузыря, являются классическими показаниями к хирургическому вмешательству. Также при бессимптомном холелитиазе, но при наличии «фарфорового» желчного пузыря, одновременного наличия желчных камней и быстрорастущих полипов желчного пузыря, бессимптомных камней диаметром более 30 мм показано оперативное лечение [2, 6, 7, 22, 23].

В остальных случаях в распоряжении врача, кроме холецистэктомии, имеются малоинвазивные и неинвазивные методы лечения ЖКБ: экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) и пероральный литолиз. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время ЭУВЛ практически не используется в клинической практике вследствие многочисленных противопоказаний и высокой частоты осложнений (гематомы печени и почек, приступы желчной колики в промежутках между сеансами ЭУВЛ и др.) [7].

Плановое хирургическое лечение ЖКБ при наличии показаний рекомендуется проводить, как правило, после подготовительного курса терапии, а после выполненной холецистэктомии больным также показан реабилитационный курс лечения [24].

Рекомендуя пациенту с ЖКБ оперативное вмешательство, всегда следует помнить о том, что хирургическое лечение – это ликвидация последствий желчнокаменной болезни, а не лечение ее сути [7, 24].

С начала 80-х гг. прошлого столетия, после успешного применения УДХК для растворения желчных камней, использование медикаментозного литолиза открыло новую эру в лечении ЖКБ и уменьшило объем показаний для оперативного лечения [7, 20, 25].

Необходимыми условиями для проведения пероральной литолитической терапии УДХК являются рентгенопрозрачность желчных камней и хорошая сократительная способность желчного пузыря. Диаметр камней, как правило, не должен превышать 10 мм. Критериями отбора пациентов для литолитической терапии служат [7, 26, 27]:

- желчные камни должны быть чисто холестериновыми (рентгенопрозрачными при обзорной рентгенографии или КТ: плотность < 100 НУ);
- максимальный диаметр камня не должен превышать, как правило, 15–20 мм (возможно растворение камней

большого диаметра – до 25–30 мм, но при условии, что их плотность не превышает 75 НУ);

- желчный пузырь должен нормально функционировать;
- просвет желчного пузыря должен быть наполнен камнями, как правило, не более чем наполовину (максимум – до 2/3 объема);
- пузырный проток должен быть проходим;
- отсутствие осложнений ЖКБ.

Критерии исключения: частые колики, серьезные осложнения ЖКБ, «фарфоровый» желчный пузырь, цирроз печени, диарея, резекция тонкой кишки, беременность.

Отечественные исследования показали, что отсутствие рентгеноконтрастных конкрементов у пациента является гораздо более важным критерием эффективного литолиза, чем диаметр камней. Литолитический эффект отмечается у пациентов с плотностью камней до 100 НУ. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес. наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 мес. (табл. 2) [7, 26, 27].

- **Таблица 2.** Практические рекомендации по растворению желчных камней УДХК (Doctor Falk Pharma GmbH, Германия)
- **Table 2.** Practical recommendations for dissolving UDCA gallstones (Doctor Falk Pharma GmbH, Germany)

Масса тела (кг)	Суточная доза	Мг/сут	Диапазон доз (мг/кг/сут)
≤60	2 капсулы	500	< 8,3
≤80	3 капсулы	750	12,3–9,4
≤100	4 капсулы	1 000	12,3–10,0
>100	5 капсул	1250	> 12,4

Алгоритм лечебных мероприятий ЖКБ на фоне литолиза должен включать лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих камнеобразование, по возможности исключение медикаментов (контрацептивы, средства для снижения уровня холестерина, цефалоспорины 3-го поколения и др.) и воздействие на факторы риска, инициирующие холелитиаз [7, 14, 27, 28].

Медикаментозная терапия должна быть направлена на:

- коррекцию кишечного дисбиоза (пре-, про-, син-, сим- и метабиотики);
- нормализацию реологии желчи и профилактику дальнейшего камнеобразования (УДХК, из расчета 1 кап. на 25 кг массы тела);
- нормализацию тонуса желчного пузыря и сфинктера Одди (спазмолитик гимекромон, по 1 т 3 р/д, 14 дней).

После полного растворения камней рецидивы ЖКБ могут развиваться у 10% пациентов в год в течение первых пяти лет. Рецидивирование является признаком продолжающихся расстройств обмена веществ, вновь приводящих к развитию перенасыщения желчи холестерином после прекращения приема литолитических препаратов [7, 24].

После растворения желчных камней основное внимание должно уделяться профилактике рецидивов ЖКБ. Основные меры профилактики рецидивов ЖКБ: нормализация массы тела, занятия физкультурой и спортом, ограничение употребления животных жиров и углеводов, регулярный прием

пищи каждые 3–4 часа, исключение длительных периодов голодания, прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л/сут), устранение запоров, УЗИ желчного пузыря каждые 6–12 мес., профилактические курсы УДХК 1–2 раза в год, контроль уровня холестерина в крови [7].

Для иллюстрации приведенного обзора демонстрируем собственное *клиническое наблюдение*. Пациентка Д., 40 лет, обратилась 10.02.2014, через 6 мес. после третьих родов, с жалобами на периодическое чувство тяжести в правом подреберье, возникающее после приема пищи. Стул 1 раз в 1–2 дня (4–5 дней в неделю), 3–4-й тип по Бристольской шкале, без примесей. Со склонностью к запорам, кишечная брадиаритмия 1–2-й стадии.

При обследовании определяется избыточная масса тела (ИМТ = 28). Язык обычного цвета и влажности, сосочки хорошо выражены, налета нет. Живот не увеличен, не вздут, симметричный, участвует в акте дыхания. Асцита нет. Печень по Курлову 9 x 8 x 7 см, не пальпируется. Пузырные симптомы отрицательные.

Из анамнеза заболевания: страдает склонностью к запорам с детства, к врачу не обращалась. За период первой беременности, в 20 лет, прибавка массы тела на 13 кг, за период второй беременности, в 26 лет, прибавка массы тела на 15 кг, за год до последней беременности, в 37–38 лет, масса тела прибавилась на 10 кг и составила 75 кг. УЗИ органов брюшной полости – без особенностей. За период третьей беременности, в 39 лет, прибавка массы тела составила 18 кг. Жалоб не предъявляла и за медицинской помощью к гастроэнтерологу не обращалась. Настоящее обращение было с профилактической целью для выполнения УЗИ органов брюшной полости и периодически возникающих за последний месяц ощущение дискомфорта в правом подреберье после приема жирной пищи. По результатам УЗИ органов брюшной полости впервые выявлены множественные мелкие конкременты желчного пузыря размером 3 мм с незначительной акустической тенью (общей длиной дорожки 35*8 мм), занимающие менее 1/3 объема желчного пузыря. На фоне соблюдения щадящей диеты (№5 по Певзнеру) самочувствие улучшилось, дискомфорт в правом подреберье исчез. Была консультирована хирургом – предложена ХЭ, от проведения которой пациентка отказалась. Затем обратилась для консультации к гастроэнтерологу о возможности терапевтического лечения ЖКБ.

Из анамнеза жизни – не работает, домохозяйка. Прием лекарственных средств отрицает. Вредные привычки – не курит, алкоголь не употребляет. Наследственность по линии матери по ЖКБ отягощена.

Для уточнения диагноза и состояния пациентки были выполнены следующие лабораторно-инструментальные методы исследования:

- клинический анализ крови – без отклонений от референтных значений;
- биохимический анализ крови – умеренно выраженный синдром цитолиза (АЛТ – 279,4 Ед/л, АСТ – 56 Ед/л), синдром холестаза незначительно выраженный (ГТПП – 88 Ед/л, ЩФ – 229 Ед/л) и неизмененные показатели пигментного обмена (общий билирубин – 13,2 мкмоль/л),

показатель липидного обмена – без патологии (общий холестерин 4,8 ммоль/л), показатели ферментов поджелудочной железы – без отклонений от нормы (амилаза – 37,8 ммоль/л, липаза – 22,4), глюкоза – 4,5 ммоль/л, общий белок – 72 г/л (табл. 3);

- маркеры гепатитов В и С – отрицательные, маркеры аутоиммунного поражения печени отрицательные;
- копрограмма – без отклонений от референтных значений;
- кал на микробиоту толстой кишки методом ПЦР-RT («Колонофлор»): анаэробный дисбаланс (снижение *Faecalibacterium prausnitzii* до 5×10^8 ; повышено соотношение *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii* до 2000). Изменений в микробном пейзаже основных представителей микрофлоры кишечника не выявлено;
- ЭГДС – недостаточность кардии. Поверхностная гастропатия. Быстрый уреазный тест на НР (–);
- УЗИ ОБП – желчный пузырь правильной формы, 13 мл объем, уменьшен, стенки не утолщены – 0,23 см. В полости визуализируются множественные мелкие подвижные конкременты 3 мм с незначительной акустической тенью (общей длиной дорожки 35 x 8 мм), занимающие менее 1/3 объема желчного пузыря. Холедох 3 мм. Печень не увеличена, эхоструктура не изменена. Воротная вена 10 мм (рис. 1а, б);
- динамическая ультразвуковая холецистография (с пробным завтраком) – исходный объем 13 мл – незначительно уменьшен, коэффициент опорожнения – 38% – незначительно снижен. Длительность фазы сокращения – 82 минуты – незначительно увеличено. Латентный период фазы сокращения 18 минут – незначительно увеличено. Заключение: ДУХГ-признаки гипомоторно-гипокинетической дисфункции желчного пузыря на фоне косвенных признаков гипертонуса сфинктера Одди, уменьшение объема желчи натошак;
- КТ желчного пузыря для оценки плотности камней по шкале Хаунсфилда – Rg-контрастных конкрементов не выявлено. Стенки желчного пузыря не утолщены. Средняя плотность содержимого желчного пузыря +4НУ. Холедох не расширен. Локально плотность содержимого желчного пузыря незначительно повышена до +12 НУ. Рентгеноплотность печени не изменена +55НУ.

● **Таблица 3.** Динамика биохимических показателей крови
 ● **Table 3.** Dynamics of biochemical indicators of blood

Показатель	11.02.14	17.02.14	07.03.14	Норма
АЛТ	279,4	81,1	30,2	0–34
АСТ	56,1	17,2	17,0	0–31
ГТПП	88,0	59,9	33,5	0–38
ЩФ	229,8	190,0	168,1	До 120
Общий холестерин	4,8	4,8	4,6	До 5,2
Амилаза	37,8	38,0	36,0	До 100
Липаза	22,4	21,6	22,1	До 60
Общий билирубин	13,2	12,8	12,5	До 21
Глюкоза	4,5			До 5,6
Общий белок	72			64–80

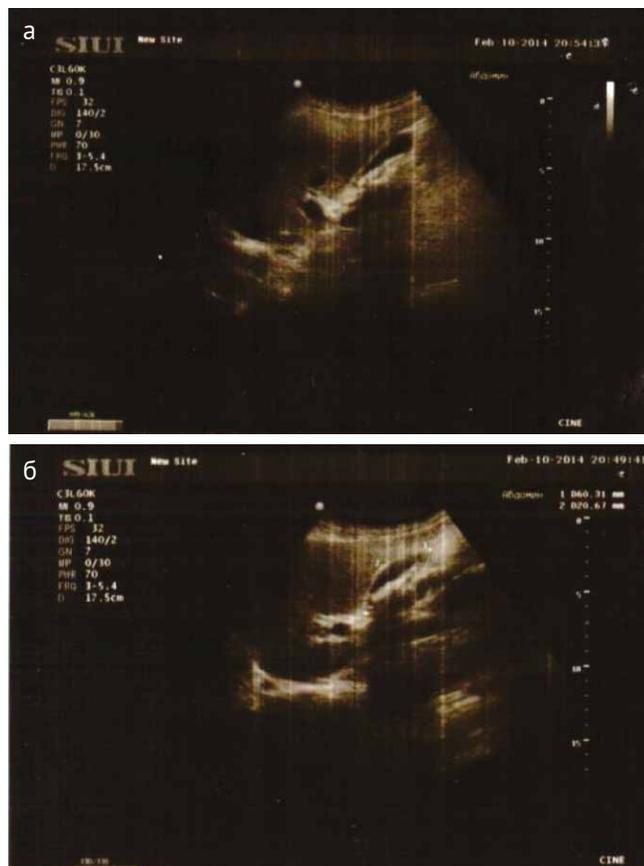
Таким образом, у пациентки выявлена ЖКБ, 1-я стадия, билиарный сладж (микролиты). Дисфункция желчного пузыря, гипомоторно-гипокинетический вариант. Хронический гастрит, НР-неассоциированный, ремиссия. Дисбактериоз кишечника 1-й степени.

В связи с отсутствием других причин поражения печени, кроме ЖКБ, пациентке назначена гепатопротективная терапия: Адеметионин 800 мг/сут 1 мес. с последующей отменой в связи с нормализацией синдрома цитолиза, УДХК (Doctor Falk Pharma GmbH, Германия) 250 мг/сут с последующим увеличением дозы до 750 мг/сут с целью литолиза (по желанию пациентки и в связи с низкой рентгеноплотностью конкрементов – показание для терапевтического литолиза), гимекромон 1200 мг/сут со спазмолитической целью за 20 минут до еды, 1,5 мес., Псиллиум (Мукофальк) по 1 пакетику в сутки утром в качестве пребиотика и нормализации частоты и консистенции стула.

На фоне терапии при повторном исследовании через 1,5 мес. нормализовались показатели цитолиза и холестаза, через 3 мес. в анализе кала на микробиоту толстой кишки исчез анаэробный дисбаланс. Через 3 мес. ДУХГ – исходный объем в норме, коэффициент опорожнения достиг нижней границы нормы, латентный период фазы сокращения сократился до верхней границы нормы. Признаков нарушения сократительной функции не выявлено. Спустя 11 мес. терапии УДХК при контрольном УЗИ желчного пузыря отмечаются 2 мелких микролита 2,5 мм (рис. 2а, б). По прошествии 3 мес. достигнут полный лито-

● **Рисунок 1.** УЗИ до лечения

● **Figure 1.** Ultrasound before treatment



● **Рисунок 2.** УЗИ через 11 мес.

● **Figure 2.** Ultrasound in 11 months.



лиз ЖКБ, густая желчь не визуализировалась. Принято решение о постепенном снижении дозы УДХК, отмена по 1 капсуле в месяц до полной отмены и повторный курс гимекромона до 600 мг/сут (длительностью 1 мес.).

Пациентке были рекомендованы профилактические курсы желчегонных препаратов 2 раза в год с динамическим УЗИ-контролем желчного пузыря с целью исключения рецидива ЖКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример иллюстрирует клинические особенности течения ЖКБ: образование сладжа и конкрементов в период беременности за счет ухудшения моторно-эвакуаторных механизмов желчного пузыря в связи с ростом плода, в комплексе с влиянием наследственной предрасположенности к ЖКБ, выраженной прибавки массы тела. Следует сказать о положительном влиянии литолитической терапии на фоне адекватной дозы УДХК и низкой плотности микролитов (особые формы билиарного сладжа), что является показанием к терапевтическому лечению по европейским рекомендациям EASL, рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов и РГА [6, 16, 22, 23].



Поступила / Received: 22.08.2019
Отрецензирована / Review: 12.09.2019
Принята в печать / Accepted: 16.09.2019

Список литературы

- Festi D., Dormi A., Capodicasa S., Staniscia T., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Mazzella G., Sama C., Roda E., Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol.* 2008;14(34): 5282-5289. doi:10.3748/wjg.14.5282.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.) *Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 250 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
- Хохлачева Н.А. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. Н.А. Хохлачева, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев. *Архив внутренней медицины.* 2016;(1):34-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-i-gendernye-osobennosti-razvitiya-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Reshetnyak V.I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J. Hepatol.* 2012;(4):18-34. doi: 10.4254/wjh.v4.i2.18.
- Shaffer E.A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. E.A. Shaffer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006;20(6):981-996. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004.
- Бордин Д.С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(4):114-122. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-nauchnogo-obschestva-gastroenterologov-rossii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. *Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей.* М.: Форте принт, 2013. 32 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/1483507/>
- Воротынцева А.С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. *Лечащий врач.* 2012;(2):54-58. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435350/>
- Grodstein F., Colditz G.A., Hunter DJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet. Gynecol.* 1994;(84):207-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041531>.
- Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. *Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk).* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):733-40. doi: 10.24327/ijrsr.2018.0904.2038.
- Small D.M., Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstone. *New Engl J Med.* 1970;283(53). doi: 10.1056/NEJM197007092830201.
- Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(4):3-13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnyye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii>.
- Renner O., Lütjohann D., Richter D., Strohmeier A., Schimmel S., Müller O., Stange E.F., Harsch S. Role of the ABCG8 19H risk allele in cholesterol absorption and gallstone disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:30. doi: 10.1186/1471-230X-13-30.
- Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. *Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей.* СПб.: СпецЛит, 2011. 526 с. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00348-2/978-5-299-00348-2.pdf>.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. А.А. Ильченко. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(28):1707-1715. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/boleznj_organov_pishchevarenija/Sovremenny_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladzha/.
- Ивашкин В.Т. (ред.). *Клинические рекомендации. Гастроэнтерология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:63-74. <http://medzabr.ru/v-t-ivashkin-gastroenterologiya.html>.
- Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172-187. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
- Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. Клинические и ультразвуковые особенности заболеваний желчного пузыря у пациентов с дефицитом массы тела. *Клиническая медицина.* 2014;(2):43-47. Режим доступа: <https://medlit.ru/journal/1134>.
- Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *PMJ.* 2011;(19):1061-1067. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/boleznj_organov_pishchevarenija/Gipolipidemicheskaya_terapiya_u_pacientov_s_nealkogolnoy_ghirvoy_boleznyu_pecheni/.
- Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001. 264 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000723465>.
- Nervi F., Miquel J.F., Alvarez M., Ferreccio C., Garcia-Zattera M.J., González R., Pérez-Ayuso R.M., Rigotti A., Villarroel L. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol.* 2006;45(2):299-305. doi: 10.1016/j.jhep.2006.01.026.
- Heuman D.M., Mihai A.A., Allen J. Gallstones (Cholelithiasis). *Medscape.* 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- Маньяков А.В., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Профилактика неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(2):44-50. Режим доступа: http://nogr.org/images/Article/2018/G_02-2018_in_06_44-50.pdf.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;(8):4-10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-farmakologicheskogo-deystviya-ursodeoksiholevoy-kisloty>.
- Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Скворцова Т.Э., Ткаченко Е.И. *Медикаментозный литолиз препаратом Урсофальк: усовершенствованная медицинская технология.* СПб.; 2010. 20 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29785639>.
- Скворцова Т.Э. Влияние препаратов желчных кислот на состояние гепатобилиарной системы у больных с желчнокаменной болезнью при проведении медикаментозного литолиза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2006;(4):12-15. Режим доступа: http://www.dr.falkpharma.ru/Skvortsova_GSP_4_2009_p11-13.pdf.
- Guarino M.P., Cocco S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-5034. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.

References

- Festi D., Dormi A., Capodicasa S., Staniscia T., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Mazzella G., Sama C., Roda E., Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol.* 2008;14(34): 5282-5289. doi:10.3748/wjg.14.5282.
- Ivashkin V.T., Lapina T.L. (ed.) *Gastroenterology. National noye rukovodstvo: kratkiye izdaniye = Gastroenterology. National guidelines: brief edition.* Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 250 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
- Khokhlacheva N.A. Age and gender features of development of cholelithiasis. N.A. Khokhlacheva, N.N. Sergeeva, Y.M. Vakhrushev. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of internal medicine.* 2016;(1): 34-39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnye-i-gendernye-osobennosti-razvitiya-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Reshetnyak V.I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J. Hepatol.* 2012;(4):18-34. doi: 10.4254/wjh.v4.i2.18.
- Shaffer E.A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. E.A. Shaffer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006;20(6):981-996. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004.
- Bordin D.S. Recommendations of the scientific society of gastroenterologists of Russia on the diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2012;(4):114-122. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-nauchnogo-obschestva-gastroenterologov-rossii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zhelchnokamennoy-bolezni>.
- Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Cholelithiasis. *Modern approaches to diagnostics, treatment and preventive policies: a guide for physicians.* Moscow: Forte print, 2013. 32 p. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/1483507/>
- Vorotyntsev A.S. Modern ideas about the diagnosis and treatment of cholelithiasis and chronic calculous cholecystitis. *Lechashchiy vrach = Attending physician.* 2012;(2):54-58. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435350/>
- Grodstein F., Colditz G.A., Hunter DJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet. Gynecol.* 1994;(84):207-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041531>.
- Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. *Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study*

- (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):733-40. doi: 10.24327/ijrsr.2018.0904.2038.
11. Small D.M., Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstone. *New Engl J Med.* 1970;283(53). doi: 10.1056/NEJM197007092830201.
 12. Ilchenko A.A. Bile acids in normal and pathological conditions *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2010;(4):3-13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii>.
 13. Renner O., Lütjohann D., Richter D., Strohmeyer A., Schimmel S., Müller O., Stange E.F., Harsch S. Role of the ABCG8 19H risk allele in cholesterol absorption and gallstone disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:30. doi: 10.1186/1471-230X-13-30.
 14. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinoviev E.N., Sitkin S.I. *diseases of the liver and biliary tract: a guide for doctors.* St. Petersburg: SpecLit; 2011. 526 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00348-2/978-5-299-00348-2.pdf>.
 15. Ilchenko A.A. Modern view on the problem of biliary sludge. A.A. Ilchenko. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal.* 2010;18(28):1707-1713. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremenny_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/.
 16. Ivashkin V.T. (ed.). *Clinical recommendations.* Gastroenterology. V.T. Ivashkin; Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 63-74. (In Russ.) Available at: <http://medzub.ru/v-t-ivashkin-gastroenterologiya.html>.
 17. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172-187. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
 18. Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V. Clinical and ultrasound features of gallbladder diseases in patients with body weight deficiency. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine.* 2014;(2):43-47. (In Russ.) Available at: <https://medlit.ru/journal/1134>.
 19. Zvenigorodskaya L.A., Samsonova N.G., Cherkasova E.A. Hypolipidemic therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *RMGH = RMJ.* 2011;(19):1061-1067. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Gipolipidemicheskaya_terapiya_u_pacientov_s_nealkogolynoy_ghirovoy_boleznyyu_pecheni/.
 20. Leuschner U. *Practical guide to disorders of the bile ducts.* Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 264 p. (In Russ.) <https://search.rsl.ru/record/01000723465>.
 21. Nervi F., Miquel J.F., Alvarez M., Ferreccio C., García-Zattera M.J., González R., Pérez-Ayuso R.M., Rigotti A., Villarreal L. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol.* 2006;45(2):299-305. doi: 10.1016/j.jhep.2006.01.026.
 22. Heuman D.M., Mihás A.A., Allen J. Gallstones (Cholelithiasis). *Medscape.* 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>.
 23. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
 24. Maniakov A.V., Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Prevention of nonalcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis after cholecystectomy. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2018;(2):44-50. (In Russ.) Available at: http://nogr.org/images/Article/2018/G_02-2018_in_06_44-50.pdf.
 25. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. New aspects of the pharmacological action of ursodeoxycholic acid. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2014;(8):4-10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-aspekty-farmakologicheskogo-deystviya-ursodeoksiholevoy-kisloty>.
 26. Radchenko V.G., Safronenkov I.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Skvortsova T.E., Tkachenko E.I. *Medical letalis drug Ursfolk: the improved- chestvovanie medical technology.* St. Petersburg; 2010. 20 c. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29785639>.
 27. Skvortsova T.E. The Influence of bile acid preparations on the state of the hepatobiliary system in patients with cholelithiasis during medical litholysis. *Vestnik Sankt-Petersburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the St. Petersburg state medical Academy. I.I. Mechnikov.* 2006;(4):12-15. (In Russ.) Available at: http://www.drfaikpharma.ru/Skvortsova_GSP_4_2009_p11-13.pdf.
 28. Guarino M.P., Cocco S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-5034. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.

Информация об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Скворцова Татьяна Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: skvta@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7; научно-исследовательская группа эпигенетики и метагеномики в перинатологии и педиатрии Института перинатологии и педиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: sitkins@yandex.ru

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: radchenkovalery@mail.ru

Information about the authors:

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Tat'yana E. Skvortsova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: skvta@mail.ru

Stanislav I. Sitkin, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology, Federal State Unitary Enterprise «Institute of Highly Pure Biopreparations» of the Federal Medical and Biological Agency; 7, Pudozhskaya str., St Petersburg, 197110, Russia; Research Group of Epigenetics and Metagenomics in Perinatology and Pediatrics of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: sitkins@yandex.ru

Valeriy G. Radchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»; 41, Kirochnaya ul., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: radchenkovalery@mail.ru

Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени

О.Н. Минушкин^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru
Л.В. Масловский^{1,2}✉, e-mail: lemas3@yandex.ru
М.И. Буланова^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ru
О.Ф. Шапошникова²

¹ Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А
² Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Резюме

Проведено исследование клинической эффективности и безопасности препарата Самеликс (адеметионин, производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) у 30 больных с хронической алкогольной болезнью печени (стеатогепатит легкого и среднетяжелого течения, цирроз печени класса А по Чайльд – Пью) с синдромом холестаза.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности препарата Самеликс (адеметионин) у 30 больных с хронической алкогольной болезнью печени.

Задачи исследования: оценка влияния препарата на биохимические показатели, оценка влияния препарата на клинические проявления заболевания по данным индивидуального дневника при курсовой терапии, оценка качества жизни по опроснику SF-36 до и после лечения; регистрация побочных эффектов.

Результаты исследования показали, что терапия данным препаратом приводит к достоверной положительной динамике биохимических показателей, регрессу клинических проявлений заболевания, существенному росту качества жизни. Хорошие и отличные результаты терапии наблюдали в 76,7% случаев. Препарат безопасен и хорошо переносится.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, холестаз, Самеликс, адеметионин

Для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Буланова М.И., Шапошникова О.Ф. Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени. *Медицинский совет*. 2019;(14):52-57. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-52-57.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the effectiveness of the drug Samelix in patients with cholestasis in chronic alcoholic liver disease

Oleg N. Minushkin^{1,2}, e-mail: omin3@yandex.ru
Leonid V. Maslovsky^{1,2}✉, e-mail: lemas3@yandex.ru
Mariya I. Bulanova^{1,2}, e-mail: matilda19952008@yandex.ru
Olga F. Shaposhnikova²

¹ Central State Medical Academy; 1A, 1, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Central Clinical Hospital No. 51 of Moscow Healthcare Department; 7/33, Alyabeva St., Moscow, 121309, Russia

Abstract

A study of the clinical efficacy and safety of the drug Samelix (ademetionine, manufacturer – JSC «Canonfarma production», Russia) in 30 patients with chronic alcoholic liver disease (steatohepatitis mild to moderate currents, cirrhosis of the liver grade a Child-Pugh) with the syndrome of cholestasis. **Purpose of the study:** evaluate the clinical efficacy and safety of Samelix (ademetionine) in 30 patients with chronic alcoholic liver disease.

Objectives of the study: evaluate the effect of the drug on biochemical parameters, evaluate the effect of the drug on the clinical manifestation of the disease based on the individual diary data during the course therapy, assess the quality of life through the SF-36 questionnaire before and after treatment; report adverse events. The results of the study showed that therapy with this drug leads to a significant positive dynamics of biochemical parameters, regression of clinical manifestations of the disease, a significant increase in the quality of life. Good and excellent results of therapy were observed in 76.7% of cases. The drug is safe and well tolerated.

Keywords: alcoholic liver disease, cholestasis, Samelix, ademetionine

For citation: Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Bulanova M.I., Shaposhnikova O.F. Evaluation of the effectiveness of the drug Samelix in patients with cholestasis in chronic alcoholic liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):52-57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-52-57.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злоупотребление алкоголем широко распространено и представляет важную медицинскую и социальную проблемы. В России, по официальным данным, насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом. Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой прогрессирующее заболевание, которое в зависимости от степени, частоты и длительности алкогольного воздействия развивается от алкогольной жировой инфильтрации печени (стеатоза) к алкогольному стеатогепатиту и алкогольному циррозу.

Стеатоз печени – симптомокомплекс клинико-биохимических признаков, возникающих вследствие жировой инфильтрации гепатоцитов. Фиксируется диффузное увеличение печени, при котором более 5% массы органа составляет жир, преимущественно в виде триглицеридов. **Хронический гепатит** – симптомокомплекс клинико-биохимических признаков, возникающих вследствие воспалительной инфильтрации и некроза гепатоцитов и сохраняющихся без улучшения в течение 6 месяцев и более. **Цирроз печени** – симптомокомплекс клинико-биохимических признаков, развивающихся вследствие прогрессирующего диффузного поражения печени в виде нарушения ее нормальной архитектоники с образованием соединительнотканых септ и ложных долек, формирующих портальную гипертензию [1].

Диагностика АБП начинается с выяснения алкогольного анамнеза. При употреблении за неделю более 210 г алкоголя (для мужчин) и 140 г (для женщин) – поражение печени является алкогольным. Нередко пациенты скрывают истинное количество употребляемого алкоголя, поэтому для выявления алкогольной зависимости используются различные опросники: CAGE, AUDIT и др. Диагноз АБП устанавливается на основании данных о злоупотреблении алкоголем и наличия того или иного варианта поражения печени [2, 3].

Основным компонентом терапии АБП является прекращение употребления алкоголя. Для определения тактики лечения больных АБП показано использование одной из прогностических моделей, выявляющих высокий риск ранней (1–2 месяца) летальности во время госпитализации. К ним относятся индекс Меддрей, MELD (Model for End-Stage Liver Disease), GAHS (Glasgow AHScore), ABIC (age, serum Bilirubin, INR, and serum Creatinine score), Lille. Модель Lille была создана для раннего выявления пациентов с тяжелым АБП (при индексе Меддрей более 32), не отвечающих на терапию кортикостероидами. При ее вычислении используется возраст, содержание альбумина, уровни билирубина в день поступления и на 7-й день лечения ГКС, протромбиновое время.

Больным с высоким риском летального исхода показано лечение преднизолоном 40 мг в сутки или пентоксифиллином 400 мг 3 раза в день в течение 28 дней. У пациентов с низким риском летального исхода проводится коррекция белково-витаминно-минеральной недостаточности и лечение осложнений цирроза печени.

Упоминаются другие препараты (N-ацетилцистеин, пропилтиоурацил), энтеральное питание и экстракорпоральные методы лечения АБП, однако в связи с отсутствием или недостаточностью доказательной базы они к применению не рекомендуются. Основными направлениями терапии алкогольной цирроза печени (АЦП) являются абстиненция, восполнение белково-энергетической недостаточности, первичная и вторичная профилактика осложнений. В качестве специфической терапии АЦП упомянуты S-аденозил метионин, пропилтиоурацил, колхицин, анаболические стероиды, силимарин с комментарием, что они не оказывают положительного влияния на исход заболевания [2–4]. В отношении S-аденозилметионина и силимарина сделано заключение, согласно которому они могут быть использованы для лечения алкогольной болезни печени только в рамках клинических испытаний. Это заключение основано на данных обзора Кохрановской библиотеки (2006 г.), в котором были проанализированы 9 рандомизированных клинических испытаний по применению S-аденозил-метионина в лечении алкогольной болезни печени. Применение S-аденозил-метионина у 434 больных на разных стадиях алкогольной болезни печени не повлияло на общую смертность, смертность от причин, обусловленных заболеванием печени, частоту развития осложнений или трансплантаций печени [5].

В отечественных стандартах лечения АБП активность терапевтических мероприятий также определяется стадией заболевания, при этом применение гепатопротекторов (ЭФЛ, метадоксила, карсила, адеметионина) рекомендовано как на стадии стеатоза, так и стеатогепатита и цирроза [1]. В других рекомендациях отечественных гастроэнтерологов по ведению АБП также существенное место отводится гепатопротекторам (ГП)¹ [6].

Таким образом, единого мнения о возможности применения ГП при АБП не существует. Это определяет необходимость дальнейшего изучения клинической эффективности препаратов данной группы.

Одним из таких препаратов является S-аденозил-L-метионин (адеметионин), который действует в первую очередь как коэнзим и донор переноса метильной группы (трансметилирование) – естественного метаболического процесса у животных и у людей. Метильный перенос также является необходимым в развитии фосфолипидного двойного слоя клеточной мембраны и вносит важный вклад в подвижность мембраны. Адеметионин может проникать через гематоэнцефалический барьер, адеметионин-опосредованное трансметилирование важно в формировании нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, включая сюда катехоламины (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и гистамин. Адеметионин является также предшественником в формировании физиологических сульфатированных соединений (цистеин, таурин, глутатион, Коэнзим-A и т. д.) с помощью транссульфатирования.

¹ Калинин А. В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001;(4):8-14.

Глутатион, самый важный антиоксидант в печени, необходим в печеночной детоксикации. Адеметионин повышает уровень глутатиона при алкогольном и неалкогольном поражении печени. Одно из показаний к применению Адеметионина – лечение внутripеченочного холестаза у взрослых в прецирротической и цирротической стадиях.

Целью настоящего исследования являлась оценка клинической эффективности и безопасности препарата Самеликс (адеметионин, производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) у 30 больных с хронической алкогольной болезнью печени (стеатогепатит легкого и среднетяжелого течения, цирроз печени класса А по Чайльд – Пью) с синдромом холестаза.

В задачи исследования входили:

1. Оценка влияния препарата на биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, ЩФ, холестерин, триглицериды)
2. Оценка влияния препарата на клинические проявления заболевания по данным индивидуального дневника при курсовой терапии
3. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 до и после лечения
4. Регистрация побочных эффектов.

Схема лечения: терапия препаратом Самеликс проводилась по схеме: 800 мг/сут внутривенно капельно 14 дней (стационарный этап), затем внутрь 1600 мг/сут между приемами пищи (по 2 таблетки 2 раза в первой половине дня) в течение 2 недель (амбулаторный этап).

В исследовании использованы следующие критерии включения/исключения:

Критерии включения:

1. Подтвержденная история злоупотребления алкоголем (2 и более положительных ответов по опроснику CAGE).
2. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
3. Наличие ультразвуковых критериев жирового гепатоза.
4. Биохимические показатели (АЛТ и/или АСТ и/или ГГТ), превышающие верхнюю границу нормы, но не более чем в 5 раз.
5. Пациенты, способные выполнять предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдать схему исследования.

Критерии исключения:

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.
2. Индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов.
3. Наличие тяжелых сопутствующих психоневрологических, сердечно-сосудистых, легочных, почечных и других соматических заболеваний.
4. Злокачественные новообразования любой локализации.
5. Беременность или период лактации.
6. Хронический гепатит вирусной, аутоиммунной или наследственной этиологии.
7. Механическая желтуха.
8. Гемолитическая анемия.

9. Продолжающийся прием алкоголя.

10. Острый алкогольный гепатит (с высоким риском летального исхода).

Критерии оценки эффективности препарата были следующими:

- 1 – плохая эффективность, отсутствие или отрицательная динамика клинических и/или биохимических показателей
- 2 – удовлетворительная эффективность, незначительное улучшение клинических и/или биохимических показателей
- 3 – хорошая, лечение заметно улучшает клинические и/или биохимические показатели
- 4 – отличная, лечение приводит к нормализации клинических и биохимических показателей.

Оценка безопасности включала изучение клинического и биохимического анализов крови, а также регистрацию всех нежелательных явлений, возникших в ходе исследования (характер, выраженность и частота).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Зарегистрированные в рамках этого исследования данные и измеренные параметры сравнивали и оценивали с использованием классических описательных статистических показателей: среднего значения, стандартного отклонения (для количественных переменных) и по частотным показателям (качественные переменные).

Результаты исследования были проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 6 (Statsoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К исследованию были приняты 30 пациентов (мужчин – 22, женщин – 8).

Средний возраст составил $50,1 \pm 9,3$ лет. Основную массу пациентов составили больные циррозом печени класса А по Чайльд – Пью (23 пациента), у 7 имел место хронический алкогольный стеатогепатит средней степени тяжести. Длительность заболевания в среднем составляла $4,1 \pm 4,9$ года (от 0 до 20 лет). Всем больным проводилась дезинтоксикационная терапия, витаминотерапия, у пациентов с циррозом печени использовали верошпирон.

Оценка влияния препарата на биохимические показатели представлена в *таблице 1*.

Представленные в *таблице 2* данные свидетельствуют о достоверной положительной динамике ферментов цитолиза и холестаза, а также уровня прямого и общего билирубина. Достоверных изменений холестерина и триглицеридов у исследуемых пациентов не наблюдали.

Оценка влияния препарата на клинические проявления заболевания при курсовой терапии представлена в *таблице 2*.

● **Таблица 1.** Динамика биохимических показателей до и после лечения

● **Table 1.** Dynamics of biochemical parameters before and after treatment

Показатели, норма	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)
АЛТ, Е/л (0–35)	54,6 ± 7,2	36,5 ± 4,4*
АСТ, Е/л (0–35)	75,9 ± 6,9	42,7 ± 4,0*
ГГТ, Е/л (0–55)	330,5 ± 100,3	155,1 ± 36,4*
ЩФ, Е/л (30–120)	144,1 ± 9,4	123,0 ± 8,9*
Билирубин общ., ммоль/л (1,1–21,14)	50,0 ± 6,4	33,6 ± 4,4*
Билирубин пр., ммоль/л (0,2–5,1)	21,9 ± 1,2	11,4 ± 0,4*
Холестерин общий, ммоль/л (2–5,1)	6,8 ± 2,3	6,6 ± 1,9
Триглицериды, ммоль/л (0,5–1,7)	2,5 ± 1,8	2,7 ± 2,1

* Различия по сравнению с уровнем до лечения достоверны.

Как видно из *таблицы 2*, наблюдалась полная редукция желтухи, отеков и депрессивного настроения, существенное уменьшение количества больных с кожным зудом и повышенной утомляемостью. Таким образом, проводимая терапия позволяет эффективно купировать симптомы у больных с алкогольной болезнью печени.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПО ДАННЫМ ОПРОСНИКА SF-36 ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Для оценки динамики качества жизни был использован опросник SF-36 (*табл. 3*).

Как видно из *таблицы 3*, наблюдалось достоверное улучшение по всем шкалам и суммарным показателям – психологическому и физическому компоненту здоровья.

● **Таблица 3.** Динамика показателей качества жизни по данным опросника SF-36

● **Table 3.** Dynamics of quality of life indicators according to the results of the SF-36 questionnaire

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкоксона, (Z, p)
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	70,2 ± 18,6	90,2 ± 8,8 *	4,19; 0,000027
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	17,5 ± 26,4	88,3 ± 19,4*	5,2; 0,000000
Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	84,2 ± 19,8	98,5 ± 5,8 *	3,5; 0,0005
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	38,6 ± 11,4	56,9 ± 14,2 *	5,2; 0,000000
Жизненная активность (Vitality – VT)	34,5 ± 14,6	69,5 ± 10,5 *	5,2; 0,000000
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	72,9 ± 19,7	96,6 ± 10,3*	4,3; 0,000018
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional Functioning – RE)	32,2 ± 36,6	86,6 ± 28,5*	4,2; 0,000030
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	47,5 ± 13,9	71,5 ± 10,3*	4,9; 0,000001
Физический компонент здоровья (Physical Health – PH)	52,7 ± 6,2	56,7 ± 3,7*	3,5; 0,0005
Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)	35,6 ± 7,1	50,7 ± 4,8 *	4,6; 0,000005

* Различия по сравнению с исходными показателями достоверны.

Психический компонент здоровья (Mental Health – MH) состоит из шкал: психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования, жизненной активности. Он характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Физический компонент здоровья (Physical health – PH) состоит из шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья. Представленные данные свидетельствуют о существенном росте качества жизни у пациентов с алкогольной болезнью печени при лечении препаратом Самеликс.

Оценка безопасности включала изучение клинического и биохимического анализов крови, а также регистрацию всех нежелательных явлений, возникших в ходе исследования (характер, выраженность и частота). Показатели клинического анализа крови достоверных

● **Таблица 2.** Основные жалобы пациентов и их динамика на фоне лечения

● **Table 2.** Chief complaints of patients and dynamics of complaints during treatment

Жалобы	До лечения (n, %)	После лечения (n, %)
Желтушность кожных покровов	12 (40%)	0 (0%)
Кожный зуд	21 (70%)	3 (10%)
Повышенная утомляемость	29 (97%)	12 (40%)
Депрессивное настроение	18 (60%)	0 (0%)
Увеличение живота в объеме	12 (40%)	4 (13,3%)
Отеки нижних конечностей	5 (17%)	0 (0%)

● **Таблица 4.** Оценка эффективности терапии
 ● **Table 4.** Evaluation of the effectiveness of therapy

Оценка эффективности	Количество больных
Плохая	2 (6,7%)
Удовлетворительная	5 (16,7%)
Хорошая	9 (30%)
Отличная	14 (46,7%)

изменений не имели, наблюдалась тенденция к росту эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов. У 2 пациентов наблюдали незначительное повышение показателей цитолиза и холестаза к концу лечения. Наиболее вероятной причиной повышения ферментов может быть злоупотребление алкоголем на амбулаторном этапе лечения. У одной пациентки с исходно нормальным стулом – оформленным, с частотой 1 раз в день наблюдали изменение консистенции стула, который стал жидким, частота стула оставалась прежней. Лечение было продолжено без какой-либо коррекции.

После окончания терапии консистенция стула нормализовалась.

Результаты эффективности лечения по описанным выше критериям представлены в *таблице 4*.

Представленные в *таблице 4* данные свидетельствуют о том, что хорошие и отличные результаты терапии наблюдали в 76,7% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Самеликс (адеметионин, производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) эффективен в лечении больных с хронической алкогольной болезнью печени (стеатогепатит легкого и среднетяжелого течения, цирроз печени класса А по Чайльд – Пью) с синдромом холестаза. Его эффективность подтверждается достоверной положительной динамикой биохимических показателей и клинических проявлений заболевания, существенным ростом качества жизни. Препарат безопасен и хорошо переносится.



Поступила / Received: 10.09.2019
 Отрецензирована / Review: 24.09.2019
 Принята в печать / Accepted: 25.09.2019

Список литературы / References

1. Лазебник Л.Б., Фирсова Л.Д. Алкогольная болезнь печени; психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(3):130-136. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15216445>. Lazebnik L.B., Firsova L.D. Alcoholic liver disease; mental and behavioral disorders due to alcohol use. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2009;(3):130-136. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15216445>.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi: 10.1002/hep.25762.
3. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2012;57(2):399-420. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.004.
4. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease. ACG Practice guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):14-32. doi: 10.1038/ajg.2009.593.
5. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002235. doi: 10.1002/14651858.CD002235.pub2.
6. Кононова А.Г. *Алкогольная болезнь печени: практические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей)*. Тверь; 2007. 46 с. Режим доступа: <https://gigabaza.ru/doc/153591.html>. Kononova A.G. *Alcoholic liver disease: practical guidelines for general practitioners (family doctors)*. Tver; 2007. 46 c. (In Russ.) Available at: <https://gigabaza.ru/doc/153591.html>.

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Буланова Мария Игоревна, клинический ординатор кафедры гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Шапошникова Ольга Федоровна, врач отделения ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Gastroenterology, Federal State Budget Institution of Continuing Professional Education, Central State Medical Academy under Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budget Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital No. 51 of Moscow Healthcare Department»; 7/33, Alyabeva St., Moscow, 121309, Russia

Leonid V. Maslovsky, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Gastroenterology, Federal State Budget Institution of Continuing Professional Education, Central State Medical Academy under Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budget Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital No. 51 of Moscow Healthcare Department»; 7/33, Alyabeva St., Moscow, 121309, Russia

Mariya I. Bulanova, Resident Medical Practitioner of Chair for Gastroenterology, Federal State Budget Institution of Continuing Professional Education, Central State Medical Academy under Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; State Budget Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital No. 51 of Moscow Healthcare Department»; 7/33, Alyabeva St., Moscow, 121309, Russia

Olga F. Shaposhnikova, Physician of Department of Ultrasound Diagnostics; State Budget Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital No. 51 of Moscow Healthcare Department»; 7/33, Alyabeva St., Moscow, 121309, Russia

Новости

ЯБЛОКО СОДЕРЖИТ БОЛЕЕ 100 МЛН БАКТЕРИЙ, КОТОРЫЕ СПОСОБНЫ ВЛИЯТЬ НА МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

«Яблоко в день – и доктор не нужен», – гласит английская поговорка. Яблоки содержат много витаминов, микроэлементов, минералов и клетчатки. Пектины в плодах помогают предотвращать тяжелые сердечно-сосудистые заболевания.

«Сырые фрукты и овощи являются важным источником полезных кишечных микробов. Хотя их грибковое содержание уже изучено, о бактериях в яблоках известно мало», – объясняет Г. Берг из Грацкого технического университета (Technische Universität Graz – TUG).

Г. Берг и ее коллеги внимательно рассмотрели микробиом яблока. Они проанализировали сорт «арле» и изучили стебли, кожуру, семена и мякоть по отдельности. «По нашим оценкам, в среднем в 240 граммах яблок содержится около 114 миллионов бактерий», – сообщает Берг. Интересно, что большая часть

микробов находится в семечках. Остальные встречаются в основном в мякоти, а кожура лишь незначительно заселена микроорганизмами. Насколько полезен яблочный микробиом для здоровья, во многом зависит от метода выращивания. Анализы показали, что органические яблоки содержат гораздо более разнообразное и сбалансированное бактериальное сообщество. Такие яблоки могут предотвратить распространение патогенных видов микроорганизмов. Они содержат больше полезных и менее вредных бактерий, чем обычные фрукты. *Escherichia-shigella* – группа бактерий, которая также включает известные патогены, была обнаружена в большинстве обычных образцов яблок, но не в органических плодах. Органические фрукты также могут иметь вкусовое преимущество. Так называемые «метилбактерии» встречаются в органических яблоках гораздо чаще. Микробы, как известно, усиливают биосинтез сладких молекул в яблоке.

Чтобы узнать больше о бактериальном сообществе популярного фрукта, исследовательская группа изучит и другие сорта яблок.



Функциональная активность фагоцитов крови у больных описторхозом

Е.Г. Горчилова², e-mail: yourself.15@mail.ru
 О.А. Коленчукова¹, e-mail: kalina-chyikova@mail.ru
 И.И. Гвоздев¹, e-mail: leshman-mult@mail.ru
 А.А. Савченко¹, e-mail: aasavchenko@yandex.ru
 А.В. Васютин¹, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
 Ю.Л. Тонких¹, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru
 А.Г. Борисов¹, e-mail: 2410454@mail.ru
 О.С. Ржавичева², e-mail: ros315@yandex.ru
 В.В. Цуканов³, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@impn.ru

¹ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47

Резюме

Введение. Актуальность проблемы описторхоза продиктована длительным клиническим течением заболевания с возможностью формирования гепатобилиарной патологии, включая онкологические заболевания.

Цель. Изучить особенности выработки активных форм кислорода фагоцитов крови у больных описторхозом.

Материал и методы. Всего было обследовано 42 больных хроническим описторхозом (22 мужчины и 20 женщин) и 35 практически здоровых пациентов (18 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 24 до 45 лет. Диагностика описторхоза проводилась тремя методами: микроскопическое исследование дуоденальной желчи, копроовоскопия и серологический метод. Контрольная группа набиралась из здоровых лиц, проходивших плановый медицинский осмотр, включавший биохимический анализ крови, определение маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхам. Культуру нейтрофилов и моноцитов крови выделяли путем фракционирования клеток на фиколле с последующей очисткой от прилипающих клеток. Функциональная активность нейтрофилов и моноцитов крови оценивалась хемилюминесцентным методом по выработке активных форм кислорода: базовой и после индукции зимозаном.

Результаты. У больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами в нейтрофильных гранулоцитах было зарегистрировано снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода и увеличение времени выхода на максимум выработки активных форм кислорода как в спонтанной, так и в зимозан-индуцированной реакциях в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. В моноцитах при исследовании спонтанной реакции было обнаружено снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода в люминол- и люцигенин-зависимых процессах и увеличение времени выхода на максимум выработки активных форм кислорода в люминол-зависимом процессе у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. При изучении зимозан-индуцированной реакции в моноцитах было зарегистрировано снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода в обеих реакциях и увеличение времени выхода на максимум выработки активных форм кислорода в люминол-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о низкой функциональной активности фагоцитов крови у больных хроническим описторхозом в сравнении со здоровыми лицами.

Ключевые слова: описторхоз, фагоцитоз, нейтрофилы, моноциты, активные формы кислорода

Для цитирования: Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г., Ржавичева О.С., Цуканов В.В. Функциональная активность фагоцитов крови у больных описторхозом. *Медицинский совет.* 2019;(14):58-63. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-58-63.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional activity of blood phagocytes in opisthorchiasis patients

Ekaterina G. Gorchilova², e-mail: yourself.15@mail.ru
 Oksana A. Kolenchukova¹, e-mail: kalina-chyikova@mail.ru
 Ivan I. Gvozdev¹, e-mail: leshman-mult@mail.ru
 Andrey A. Savchenko¹, e-mail: aasavchenko@yandex.ru
 Aleksandr V. Vasyutin¹, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
 Yuliya L. Tonkikh¹, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru
 Aleksandr G. Borisov¹, e-mail: 2410454@mail.ru

Ol'ga S. Rzhavicheva², e-mail: ros315@yandex.ru
 Vladislav V. Tsukanov^{✉1}, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@imprn.ru

¹ Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Clinical Hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk; 47, Lomonosova Street, Krasnoyarsk, 660058, Russia

Abstract

Introduction. The urgency of the problem of opisthorchiasis is dictated by the long clinical course of the disease with the possibility of formation of hepatobiliary pathology, including cancer.

Aim. To study the peculiarities of the production of active oxygen forms of blood phagocytes in patients with opisthorchiasis.

Material and methods. A total of 42 patients with chronic opisthorchiasis (22 men and 20 women) and 35 apparently healthy patients (18 men and 17 women) between the ages of 24 and 45 were examined. Opisthorchiasis was diagnosed by three methods: microscopic examination of duodenal bile, coproovoscopy and serological method. The control group was composed of healthy individuals who underwent routine medical examinations, which included biochemical blood tests, identification of markers for viral hepatitis and antibodies to opisthorchs. The culture of neutrophils and blood monocytes was isolated by fractionation of cells on the ficoll with subsequent cleaning from adhering cells. Functional activity of neutrophils and blood monocytes was estimated by chemiluminescence method on production of active oxygen species: basic and after induction with zymosan.

Results. In patients with opisthorchiasis in comparison with healthy people, in neutrophil granulocytes, the maximum intensity of active oxygen species production decreased and the time to reach the maximum of active oxygen species production was increased both in spontaneous and zymosan-induced reactions in luminol- and lucigenin-dependent processes. In monocytes during spontaneous reaction study it was discovered that the maximum intensity of oxygen production in luminol- and lucigenin-dependent processes decreased and the time of reaching the maximum of oxygen production in luminol-dependent process increased in opisthorchiasis patients in comparison with healthy people. When studying the zymosan-induced reaction in monocytes, a decrease in the maximum intensity of active oxygen species production in both reactions and an increase in the time to reach the maximum output of active oxygen species in the luminol-dependent process was registered in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy people.

Conclusion. The data obtained indicate low functional activity of blood phagocytes in patients with chronic opisthorchiasis in comparison with healthy people.

Keywords: opisthorchiasis, phagocytosis, neutrophils, monocytes, active oxygen forms

For citation: Gorchilova E.G., Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., YU.L. Tonkikh, A.G. Borisov, Rzhavicheva O.S., Tsukanov V.V. Functional activity of blood phagocytes in patients with opisthorchiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(14):58-63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-58-63.

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

ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения у жителей Сибири [1]. В эндемичных регионах до 10–15% населения имеют эту патологию [2]. Хроническое течение заболевания нередко приводит к развитию холециститов, гепатитов и далее холангиокарциномы [3–6]. Наряду с уже установленными региональными особенностями ассоциации заболеваний органов пищеварения с инфекционными факторами это обуславливает актуальность исследования [7, 8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск» и клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Всего обследовано 42 больных хроническим описторхозом (22 мужчины и 20 женщин) и 35 практически здоровых пациентов (18 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 24 до 45 лет.

Диагностика описторхоза проводилась тремя методами: микроскопическое исследование дуоденальной

желчи, копроовоскопия и серологический метод. Всем пациентам проводился клинический осмотр, развернутый и биохимический анализ крови, УЗИ и эластометрия печени. Оценка фиброза печени проводилась по системе METAVIR [9].

Контрольная группа набиралась из здоровых лиц, проходивших плановый медицинский осмотр, включавший биохимический анализ крови, определение маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхам.

Забор крови для исследования фагоцитов проводили утром натощак. Выделение общей фракции моноцитов и нейтрофилов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фиколл-верографина с последующей очисткой от прилипающих клеток.

Исследование интенсивности выработки АФК моноцитами и нейтрофильными гранулоцитами крови осуществляли через определение активности люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Хемилюминесцентное определение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови базировалось на определении базовой активности и резервных возможностей клеток при воз-

действию на них неспецифического индуктора в виде зимозана. Хемилюминесцентная активность оценивалась в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия). Определяли следующие характеристики фагоцитарной активности: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax).

Описание выборки проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей (Q₂₅ и Q₇₅). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ медицинских проблем Севера. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Работа выполнена в рамках проекта «Иммуно-биохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (код заявки: 2019051404996).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иннатурная иммунная система является первой линией защиты против повреждающих агентов окружающей среды и инфекционных факторов. Важнейшую роль в иммунной защите печени играют нейтрофилы [10]. В большинстве случаев развитие бактериальной инфекции является результатом нейтропении или снижения функциональной активности нейтрофилов [11]. Высокий уровень циркулирующего бактериального липополисахарида приводит к активной выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α, интерлейкин-8), что в свою очередь детерминирует рекрутирование нейтрофилов и сопровождается активной выработкой медиаторов воспаления и АФК. В конечном итоге это обуславливает элиминацию инфекционного агента или развитие повреждения печени [12]. В нашем исследовании мы сосредоточили внимание на определении выработки АФК методом

хемилюминесцентного анализа, характеризующего функциональную активность нейтрофилов и моноцитов.

В нейтрофильных гранулоцитах у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами определялось значительное снижение максимальной интенсивности выработки АФК (Imax) в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции. Люминол-зависимая спонтанная реакция позволяет определить продукцию всего пула АФК в состоянии относительного покоя. Аналогичные закономерности регистрировались для Imax в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции. Люцигенин-зависимая спонтанная реакция позволяет определить продукцию супероксид-анион радикала ферментом НАДФН-оксидазой на внешней мембране нейтрофильных гранулоцитов в состоянии относительного покоя. Фермент НАДФН-оксидаза способствует выработке супероксид-анион радикала на стадии киллинга в процессе фагоцитоза нейтрофилами. Время выхода на максимум выработки АФК (Tmax) в спонтанной реакции существенно увеличивалось у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Данные закономерности прослеживались и в люминол-зависимом, и в люцигенин-зависимом процессах (табл. 1).

Мы применяли стимуляцию нейтрофилов зимозаном для оценки их способности отвечать на дополнительную антигенную нагрузку. Imax в люминол- и люцигенин-зависимых процессах зимозан-индуцированной реакции была значительно снижена у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Время выхода на максимум в зимозан-индуцированной реакции (Tmax) было выше у больных с описторхозом, чем у здоровых лиц, как в люминол-зависимом, так и в люцигенин-зависимом процессах (табл. 2).

Нами была изучена фагоцитарная активность моноцитов в крови аналогичным методом. В спонтанной реакции наблюдалось значительное снижение максимальной интенсивности выработки АФК как в люминол-зависимом, так и в люцигенин-зависимом процессах у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Однако достоверное повышение времени выхода на максимум в спонтанной реакции было зарегистрировано только в люминол-зависимом процессе (табл. 3).

● **Таблица 1.** Характеристики фагоцитарной активности нейтрофилов в спонтанной реакции
● **Table 1.** Characteristics of phagocytic activity of neutrophils in spontaneous response

Показатель	Пациенты с описторхозом Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Здоровые лица Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	P
Imax нейтрофилов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	10538 (2360–20838)	24851 (7520–46134)	=0,02
Imax нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	3137 (768–5987)	11243 (3786–21482)	=0,01
Tmax нейтрофилов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	886 (405–2125)	558 (197–1257)	=0,04
Tmax нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	1257 (917–2286)	915 (402–1189)	=0,03

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.
Imax – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; Tmax – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

● **Таблица 2.** Характеристики фагоцитарной активности нейтрофилов в зимозан-индуцированной реакции

● **Table 2.** Characteristics of phagocytic activity of neutrophils in zymosan-induced reaction

Показатель	Пациенты с описторхозом Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Здоровые лица Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p
I _{max} нейтрофилов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	23832 (6836–50316)	75990 (21237–113484)	=0,01
I _{max} нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	5448 (614–7830)	18495 (6863–38417)	=0,002
T _{max} нейтрофилов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (с)	930 (554–1528)	653 (487–1161)	=0,04
T _{max} нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (с)	1201,5 (1069–1554)	648 (311–1130)	=0,008

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

● **Таблица 3.** Характеристики фагоцитарной активности моноцитов в спонтанной реакции

● **Table 3.** Characteristics of phagocytic activity of monocytes in spontaneous reaction

Показатель	Пациенты с описторхозом Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Здоровые лица Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p
I _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	139 (74–343)	631,5 (173–4190)	=0,02
I _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	83 (56–147)	194 (157–2030)	=0,01
T _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	1600 (573–4112)	255 (51–636)	=0,002
T _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	860 (484–2603)	407 (306–1018)	=0,1

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

● **Таблица 4.** Характеристики фагоцитарной активности моноцитов в зимозан-индуцированной реакции

● **Table 4.** Characteristics of phagocytic activity of monocytes in zymosan-induced reaction

Показатель	Пациенты с описторхозом Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Здоровые лица Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	p
I _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	241 (103–3144)	2157 (412–6447)	=0,04
I _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	167 (60–246)	1032,5 (199–2122)	=0,02
T _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (с)	1676 (1037–4753)	961 (676–1280)	=0,01
T _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (с)	1784 (814–2048)	1235 (901–1928)	=0,4

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

При изучении активности моноцитов крови в зимозан-индуцированной реакции было обнаружено, что у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами была снижена I_{max} в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. Время выхода на максимум продукции АФК в зимозан-индуцированной реакции имело достоверные отличия при сравнении пациентов с описторхозом со здоровыми лицами в люминол-зависимом процессе (табл. 4).

Исследование функциональной активности нейтрофилов и моноцитов при заболеваниях органов пищева-

рения в настоящее время активно развивается. В одной из работ были обнаружены выраженные изменения продукции АФК нейтрофилами крови у больных гнойным перитонитом [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами в нейтрофильных гранулоцитах крови было обнаружено снижение максимальной интенсивности выработки АФК и увеличение времени выхода на макси-

мум выработки АФК как в спонтанной, так и в зимозан- индуцированной реакциях в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. В моноцитах крови были зарегистрированы аналогичные, но менее выраженные закономерности. Это свидетельствует о снижении функциональной актив-

ности фагоцитов крови и может способствовать развитию патологического процесса у больных описторхозом. 

Поступила / Received: 09.09.2019
Отрецензирована / Review: 23.09.2019
Принята в печать / Accepted: 27.09.2019

Благодарности / Acknowledgements

Проект «Иммуно-биохимическая модель прогнозирования выраженности предракловых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» проведен при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (код заявки: 2019051404996).

Project «Immuno-biochemical model for predicting the severity of precancerous changes in the liver in patients with chronic opisthorchiasis» was carried out with the support of the Krasnoyarsk Regional Support Fund scientific and scientific-technical activity (application code: 2019051404996)

Список литературы / References

1. Yurlova N.I., Yadrenkina E.N., Rastyazhenko N.M., Serbina E.A., Glupov V.V. Opisthorchiasis in Western Siberia: Epidemiology and distribution in human, fish, snail, and animal populations. *Parasitol Int.* 2017;66(4):355-364. doi: 10.1016/j.parint.2016.11.017.
2. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I., Filimonov A.V., Dmitrieva A.I., Kudyakov L.A., Saltykova I.V., Odermatt P., Ogorodova L.M. Opisthorchis felinus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol Int.* 2017;66(4):365-371. doi: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
3. Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P.J. Update on Pathogenesis of Opisthorchiasis and Cholangiocarcinoma. *Adv Parasitol.* 2018;(102):97-113. doi: 10.1016/bs.apar.2018.10.001.
4. Edwards S.W., Spofford E.M., Price C., Wright H.L., Salao K., Suttiprapa S., Sripa B. Opisthorchiasis-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer. *Adv Parasitol.* 2018;(101):149-176. doi: 10.1016/bs.apar.2018.05.006.
5. Mairiang E. Ultrasonographic features of hepatobiliary pathology in opisthorchiasis and opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma. *Parasitol Int.* 2017;66(4):378-382. doi: 10.1016/j.parint.2016.12.005.
6. Yongvanit P., Piniator S., Bartsch H. Oxidative and nitrate DNA damage: key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis. *Parasitol Int.* 2012;61(1):130-135. doi: 10.1016/j.parint.2011.06.011.
7. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A., Goodman K.J., Tsukanov V., Mulvad G., Borresen M.L., Sacco F., Barrett D., Westby S., Parkinson A.J. The diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect.* 2016;144(2):225-233. doi: 10.1017/S0950268815001181
8. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация Cag A и Vac A штаммов Helicobacter pylori и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004;14(2):84-87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20446998>.
9. Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Association of Sag A and Vac A strains of Helicobacter pylori and peptic ulcer disease in an organized population of Abakan city. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2004;14(2):84-87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20446998>.
9. Poynard T., Bedossa P., Polon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-832. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
10. Kekkili M., Tanoglu A., Sakin Y.S., Kurt M., Ocal S., Bagci S. Is the neutrophil to lymphocyte ratio associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B? *World J Gastroenterol.* 2015;21(18):5575-5581. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5575.
11. Yilmaz H., Yalcin K.S., Namuslu M., Celik H.T., Sozen M., Inan O., Nadir I., Turkay C., Akcay A., Kosar A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Could Be Better Predictor than C-reactive Protein (CRP) for Liver Fibrosis in Non-alcoholic Steatohepatitis(NASH). *Ann Clin Lab Sci.* 2015;45(3):278-286. Available at: <http://www.annclinlabsci.org/content/45/3/278.long>.
12. Xu R., Huang H., Zhang Z., Wang F.S. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(3):224-231. doi: 10.1038/cmi.2014.2.
13. Савченко А.А., Гвоздев И.И., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода. *Инфекция и иммунитет.* 2017;7(1):51-60. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-51-60.

Информация об авторах:

Горчилова Екатерина Германовна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; e-mail: yourself.15@mail.ru
Коленчукова Оксана Александровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Гвоздев Иван Игоревич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: leshman-mult@mail.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт

медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: tjulia@bk.ru

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: 2410454@mail.ru

Ржавичева Ольга Сергеевна, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; e-mail: gastro@impn.ru

Information about the authors:

Ekaterina G. Gorchilova, Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Clinical Hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk; 47, Lomonosova Street, Krasnoyarsk, 660058, Russia, e-mail: yourself.15@mail.ru

Oksana A. Kolenchukova, Dr. of Sci. (Bio), leading researcher of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Ivan I. Gvozdev, Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: leshman-mult@mail.ru

Andrey A. Savchenko, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Aleksandr V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: alexander@kraslan.ru

Yuliya L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: tjulia@bk.ru

Aleksandr G. Borisov, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: 2410454@mail.ru

Ol'ga S. Rzhavicheva, Cand. of Sci. (Med), Head of the Department of Gastroenterology, Clinical Hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk; 47, Lomonosova Street, Krasnoyarsk, 660058, Russia

Vladislav V. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Clinical Department of Pathology of the Digestive System of Adults and Children, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS»; 3g, «Partizana Zheleznyaka» street, Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: gastro@impn.ru

Новости

ИССЛЕДОВАНИЕ QUEEN'S ВЫЯВИЛО, ЧТО ПЛОХОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОЛОСТИ РТА СВЯЗАНО С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Гепатоцеллюлярная карцинома – шестая наиболее распространенная злокачественная опухоль в Европейском союзе, уносящая жизни почти 60 000 человек в год. Пятилетняя выживаемость в Европе составляет всего 11%. Подсчитано, что до 50% случаев гепатоцеллюлярной карциномы можно предотвратить, а факторы риска часто связаны с образом жизни – ожирением, курением и злоупотреблением алкоголя. Заболеваемость в западных странах неуклонно растет в последние годы, что связано с ростом вирусного хронического гепатита, постоянным высоким потреблением алкоголя и большим количеством людей с патологическим жировым перерождением печени. В исследовании Queen's приняли участие 469 628 человек. Из них 4 069 заболели раком желудочно-кишечного тракта в течение (среднего) периода наблюде-

ния в 6 лет. В 13% случаях пациенты сообщили о плохом здоровье полости рта. Участники с плохим состоянием полости рта чаще были женщинами, живущими в неблагополучных социально-экономических районах и потребляющими менее двух порций фруктов и овощей в день. Биологические механизмы, посредством которых плохое состояние полости рта в большей степени связано с гепатоцеллюлярной карциномой, чем с другими видами рака пищеварительной системы, все еще остаются неопределенными. Одно из объяснений – потенциальная роль микробиома полости рта и кишечника в развитии заболевания. Печень способствует выведению бактерий из организма человека. «Когда печень поражена такими заболеваниями, как гепатит, цирроз или рак, ее функция снижается, а бактерии живут дольше и, следовательно, могут причинять больше вреда. Одна бактерия, *Fusobacterium nucleatum*, происходит из полости рта, но ее роль в развитии рака печени неясна. Поэтому срочно необходимы дальнейшие исследования связи микробиома и гепатоцеллюлярной карциномы», – объясняет автор исследования Х. Джордан из Королевского университета в Белфасте.



Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение

Р.Г. Мязин[✉], ORCID: 0000-0002-2375-517X, e-mail: naclo@mail.ru

Д.Н. Емельянов, ORCID: 0000-0003-0716-9020, e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Резюме

Алкоголь является одним из ведущих этиологических факторов поражения печени. При алкогольной болезни печени (АБП) происходит формирование гипоксии вследствие дисбаланса между потребностью гепатоцитов в энергии и продукцией энергии в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Диагностика АБП включает в себя сбор анамнеза, анкетирование пациентов, данные клинического обследования, лабораторное и инструментальное исследование.

Для лечения АБП применяются средства, защищающие клеточные мембраны от факторов оксидативного стресса и восстанавливающие энергетический потенциал клеток в условиях тканевой гипоксии. Одним из таких инфузионных гепатотропных препаратов является Ремаксол® – оригинальный полиионный сукцинат-метиониновый комплекс на основе янтарной кислоты.

Цель: рассмотреть эффекты использования инфузионного препарата Ремаксол® у группы больных АБП.

Материалы и методы: проведено лечение 40 пациентов (мужского пола) с АБП, у всех по данным анамнеза четко прослеживалась взаимосвязь заболевания с регулярным и длительным злоупотреблением алкоголем. Продолжительность болезни в группе составляла $4,8 \pm 0,7$ года.

Исходно у всех пациентов отмечалось усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), депрессия антиоксидантной защиты (АОЗ), а также выраженные признаки цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Пациентам в группе было проведено лечение препаратом Ремаксол®. Курс лечения составил от 5 до 10 ежедневных внутривенных капельных инфузий. После лечения в сыворотке крови больных вновь были исследованы показатели ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), ферменты АОЗ – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), маркеры цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Результаты: положительный эффект после монотерапии Ремаксолом был отмечен у 34 больных, что составило 85% от группы. У них зафиксировано достоверное снижение уровня ПОЛ и компенсаторное возрастание ферментов АОЗ. Достоверно уменьшились показатели синдромов цитолиза и холестаза, восстанавливался липидный обмен, улучшался субъективный статус пациентов. Побочных эффектов при проведении лечения препаратом Ремаксол® в группе пациентов с АБП отмечено не было.

Выводы: отмечено, что терапия препаратом Ремаксол® вызвала положительную лабораторную динамику у 34 больных, что составило 85% от всех пролеченных пациентов с АБП. Препарат Ремаксол® является эффективным методом лечения алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, диагностика, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, цитолиз, холестаз, лечение, Ремаксол®

Для цитирования: Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение. *Медицинский совет.* 2019;(14):64-71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-64-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Alcoholic liver disease: a modern look at diagnosis and treatment

Roman G. Myazin[✉], ORCID: 0000-0002-2375-517X, e-mail: naclo@mail.ru

Dmitriy N. Emel'yanov, ORCID: 0000-0003-0716-9020, e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Volgograd State Medical University; 1, area of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Alcohol is one of the leading etiological factors in liver damage. In alcoholic liver disease (ALD), hypoxia occurs due to an imbalance between the energy requirement of hepatocytes and energy production in the mitochondrial oxidative phosphorylation system. Diagnosis of ALD includes the taking of an anamnesis, questioning of patients, clinical examination data, laboratory and instrumental study.

For the treatment of ALD, agents are used that protect cell membranes from oxidative stress factors and restore the energy potential of cells under conditions of tissue hypoxia. One such hepatotropic infusion is Remaxol®, the original polyionic succinate-methionine complex based on succinic acid.

Aim of the study: to consider the effects of using Remaxol® infusion drug in the group of ALD patients.

Materials and methods: treatment of 40 patients (male) with ALD was carried out, all of whom had a distinct history of the disease with regular and prolonged alcohol abuse. The duration of the disease in the group was 4.8 ± 0.7 years.

Initially, all of them showed increased lipid peroxidation, depression of antioxidant protection, as well as pronounced signs of cytolysis, cholestasis and lipid metabolism.

Then, all patients in the group were treated with Remaxol®. The course of treatment ranged from 5 to 10 daily intravenous drip infusions. After treatment, the parameters of lipid peroxidation - malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), enzymes of antioxidant system - catalase (Cat), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP), markers of cytolysis, cholestasis and lipid metabolism were again investigated in the serum of patients.

Results of the study: a positive effect after monotherapy with Remaxol® was observed in 34 patients, which amounted to 85% of the group. They recorded a significant decrease in lipid peroxidation and a compensatory increase in antioxidant system enzymes. The indicators of cytolysis and cholestasis syndromes significantly decreased, lipid metabolism was restored, and the subjective status of patients improved. There were no side effects during the treatment with Remaxol® in the group of patients with ALD.

Conclusions: It was noted that therapy with Remaxol® caused positive laboratory dynamics in 34 patients, which amounted to 85% of all treated patients with ALD. Thus, it has been shown that therapy with Remaxol® is an effective method of treating alcoholic liver disease.

Keywords: alcoholic liver disease, diagnosis, lipid peroxidation, antioxidant system, cytolysis, cholestasis, lipid metabolism, treatment, Remaxol®

For citation: Myazin R.G., Emel'yanov D.N. Alcoholic liver disease: a modern look at diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):64-71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-64-71.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной стабильно высокого уровня токсического поражения печени в Российской Федерации является употребление алкоголя и его суррогатов [1, 2]. Алкоголь является одним из ведущих этиологических факторов поражения печени [3]. Официальная заболеваемость алкоголизмом в России в 2017 г. составила 1 304,6 тыс. человек. Однако точные масштабы распространенности алкоголизма оценить крайне трудно. Показано, что алкогольная болезнь печени (АБП) развивается у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [4].

Методы выявления АБП и ее лечение на современном этапе

Больной может не подозревать о наличии у себя патологии из-за отсутствия выраженных симптомов на ранних стадиях заболевания. Четко определенной дозы, при которой организму будет нанесен ущерб, не существует. Гепатотоксичной считается доза алкоголя, равная 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин и 20 г – для женщин [5]. Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта в сутки [6].

При АБП происходит формирование гипоксии вследствие дисбаланса между потребностью гепатоцитов в энергии и продукцией энергии в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [7]. При развитии тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой является митохондриальная дисфункция, включается компенсаторное звено активации сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи. Им является ФАД-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот, более устойчивое к гипоксии, чем НАД-зависимые оксидазы. Данный компенсаторный механизм способен длительное время поддерживать продукцию энергии в клетке при достаточном количестве в митохондриях субстрата окисления – янтарной кислоты [8]. При прогрессировании митохондриальной дисфункции гепатоцитов происходят выраженные изменения не только структуры митохондрий (набухание, изменение размера и формы), но и их функций.

Этанол запускает элементы тканевой гипоксии в печени за счет формирования дефицита кислорода в гепатоцитах при его активном расходовании в процессе детоксикации. Метаболизм алкоголя сопровождается быстрым истощением пула НАД+ при участии алкоголь- и ацетальдегид-дегидрогеназ. Поступление алкоголя также вызывает повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождающееся увеличением поступления бактериальных эндотоксинов в кровь. Это провоцирует иммунный ответ, увеличивает активность гепатоцитов и непаренхимных клеток печени с сопутствующим повышением потребления ими кислорода. Способность митохондрий к образованию АТФ при этом значительно снижается [9, 10].

Диагностика АБП должна включать в себя сбор анамнеза, данные клинического обследования, лабораторное и инструментальное исследование, при необходимости – биопсию печени. При сборе анамнеза у пациентов с АБП учитывают склонность больных к неадекватной оценке своего состояния и стремление скрыть злоупотребление спиртными напитками. Для работы с пациентами, страдающими АБП, используются анкеты-опросники. В качестве опросника первой линии рекомендован тест «CAGE» (ключевые слова вопросов на английском языке – Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (табл. 1).

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается 1 балл; 2 набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю (чувствительность

● Таблица 1. Тест CAGE

● Table 1. CAGE test

1. Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
2. Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если окружающие (друзья, родственники) говорили Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
3. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
4. Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

теста – 66%, специфичность – 91,4%) [11]. При выявлении положительного результата опросника CAGE рекомендуется проведение международного стандартизованного теста AUDIT (Alcohol use disorders identification test) [12].

У пациентов с АБП отмечается нутритивная недостаточность, что ухудшает прогноз заболевания [13]. Таким образом, адекватное поступление питательных веществ является важным элементом их коррекции. Энергетическая ценность диеты при АБП должна быть не менее 2000 ккал/сут, с достаточным количеством витаминов и белков в диете. Рекомендуются липотропные продукты, способствующие оттоку желчи, исключаются тугоплавкие жиры и легкоусвояемые углеводы [14].

Для лечения АБП рекомендовано применение пентоксифиллина, метадоксина, адеметионина, эссенциальных фосфолипидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты и растительных гепатопротекторов на основе расторопши, а также глюкокортикостероидов, являющихся препаратами выбора при тяжелом течении АБП [15–20].

Для патогенетического лечения АБП используются средства, восстанавливающие энергетический потенциал клеток в условиях тканевой гипоксии и защищающие клеточные мембраны от факторов оксидативного стресса [21]. Применение препаратов антиоксидантного действия восстанавливает функциональную активность гепатоцитов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени за счет нормализации метаболизма клеток.

Современные инфузионные средства (антигипоксанты, антиоксиданты) содержат фармакологически активные субстраты метаболизма. Одним из таких инфузионных гепатотропных препаратов является Ремаксол® – оригинальный полиионный сукцинат-метиониновый комплекс на основе янтарной кислоты [22].

В состав Ремаксола, помимо янтарной кислоты, входят такие активные компоненты, как метионин, N-метилглюкамин (меглумин), инозин (рибоксин), никотинамид и электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид.

Янтарная кислота – универсальный энергетический субстрат, входящий в цикл Кребса. Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакций цикла трикарбоновых кислот. Анион янтарной кислоты – сукцинат, используется как синоним янтарной кислоты. Система продукции энергии с использованием сукцината в сотни раз превосходит по мощности все другие виды образования энергии в организме человека. Преимущества сукцината наиболее выражены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимое клеточное дыхание угнетено. Янтарная кислота участвует в энергообеспечении и восстанавливает НАД-зависимое клеточное дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями и повышая устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению. Предполагается, что поврежденные гепатоциты выделяют янтарную кислоту при ишемии, которая выступает как паракринный агент и через рецепторы SUCNR1 активирует клетки Ито печени, обеспечивающие синтез компонентов внеклеточного матрикса и участвующие в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы. Ремаксол® увеличивает скорость анаэробного гликолиза, обеспечи-

вая поставку готового НАД+, что уменьшает проявления жировой дистрофии гепатоцитов [23, 24].

Незаменимая аминокислота – метионин в составе Ремаксола обеспечивает гепатотропные эффекты, синтезируя структурные, функциональные и сократительные белки. Метионин под влиянием метионинаденозилтрансферазы (MAT) превращается в S-аденозилметионин (SAM), который активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Экспериментальные данные показали, что под влиянием Ремаксола происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах [25]. Кроме этого, метионин обладает непрямым антиоксидантным действием, подавляя липополисахарид-зависимые воспалительные процессы.

Еще один структурный компонент Ремаксола – N-метилглюкамин (меглумин) подавляет аутоиммунные реакции, повышает неспецифическую резистентность организма, оказывает противовоспалительное, обезболивающее, иммуномодулирующее действие. Эффекты меглумина обусловлены индукцией выработки интерферона T- и B-лимфоцитами и макрофагами, повышая содержание интерферона в тканях. Меглумин нормализует баланс между субпопуляциями T-клеток и активирует стволовые клетки [22].

Инозин (рибоксин) является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ) и стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Инозин увеличивает содержание пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза макроэргов (АТФ, ГТФ) и нуклеиновых кислот. Инозин активирует аденозиновые A2A-рецепторы и повышает устойчивость клеток печени к гипоксии [22].

Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, благодаря чему запускается репаративная регенерация гепатоцитов. Являясь субстратом для синтеза НАД и никотин-аденин-динуклеотидфосфата, в качестве акцептора и переносчика протонов в дыхательной цепи никотинамид участвует в окислительно-восстановительных реакциях, поддержании энергетического баланса, образовании ферментов, активации всех видов обмена веществ. Никотинамид предотвращает окислительные и воспалительные изменения, вызванные высоким потреблением углеводов, замедляет формирование стеатоза печени.

Ремаксол® оказывает ярко выраженное действие на проявления токсемии, цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени (рис. 1) [23].

Таким образом, Ремаксол® является энергокорректором (благодаря сукцинату, никотинамиду и инозину) и позволяет гепатоцитам функционировать в стрессовых условиях (гипоксия, интоксикация, перекисное окисление липидов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция). Кроме этого, Ремаксол® благодаря метионину является донором метионинового цикла, обеспечивая синтез эндогенного белка, поддержание пула глутатиона, таурина и фосфолипидов. Ремаксол® снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов (ЩФ, ГТГП), способствует окислению холестерина до желчных кислот. Перечисленные эффекты Ремаксола имеют важное значение для реализации антиоксидантного, антихолестатического действия.

● **Рисунок 1.** Механизм действия препарата Ремаксол® [22]
 ● **Figure 1.** Mechanism of action of Remaxol® [22]



Применение Ремаксола способствует уменьшению выраженности клинических проявлений и улучшению прогноза при отравлениях этанолом благодаря не только его гепатотропному действию, но и участию в коррекции метаболических расстройств.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ® У ПАЦИЕНТОВ С АБП

Цели: рассмотреть эффекты использования инфузионного препарата Ремаксол® у группы больных АБП.

Материалы и методы: проведено лечение 40 пациентов (мужского пола) с АБП, у кого по данным анамнеза четко прослеживалась взаимосвязь заболевания с регулярным и длительным злоупотреблением алкоголем. Продолжительность болезни в группе составляла $4,8 \pm 0,7$ года.

У пациентов на первичном приеме часто присутствовали жалобы на слабость, отсутствие аппетита, тошноту (иногда рвоту), нарушение режима сна и бодрствования. Нередко присутствовали анорексия, дискомфорт и тупая боль в правом подреберье или в эпигастрии, желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом, субфебрилитет. При пальпации печень была увеличена, с закругленным краем. По данным ультразвукового исследования у всех больных выявлялась гиперэхогенная структура паренхимы печени.

У 4 пациентов с АБП диагноз был подтвержден данными пункционной биопсии печени (стеатоз или алкогольная жировая дистрофия), еще у 12 больных методом эластографии выявлена стадия фиброза F2, и у 5 больных – стадия фиброза F3 (по шкале METAVIR).

Пациентам, согласно шифрам МКБ-10, выставлялись диагнозы:

- K70.0 – Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз 60–90% от общего числа больных АБП);
- K70.1 – Алкогольный гепатит;
- K70.2 – Алкогольный фиброз и склероз печени.

Раствор Ремаксола назначался всем пациентам внутривенно капельно в суточной дозе 400 мл в локтевую вену со скоростью 40–60 кап/мин в качестве монотерапии. На курс лечения проводилось от 5 до 10 ежедневных инфузий в зависимости от тяжести АБП. Ряду пациентов дополнительно назначалась лишь симптоматическая терапия по показаниям (β -блокаторы, диуретики).

До и после курса лечения у пациентов с АБП проводилась лабораторная диагностика. В сыворотке крови у них исследовались показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК), ферменты антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели синдрома цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной урочаниназы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – аланинаминотрансферазой (АЛТ) и аспаратаминотрансферазой (АСТ), показатели синдрома холестаза – гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин. Кроме этого, проводилась оценка липидного обмена (общий холестерин).

Лабораторная диагностика проводилась на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Министерства здравоохранения РФ (ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в лаборатории ГБУЗ: «Волгоградская областная клиническая больница №1» (трансаминазы, билирубин, ГГТП, ЩФ, общий холестерин).

Результаты: исходно, до начала лечения, у пациентов с АБП наблюдалось повышение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ). Концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови превышала контрольные значения практически вдвое – на 98,5% ($p < 0,05$). Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови превышала контроль на 71,1% ($p < 0,05$). Это сопровождалось недостоверным повышением активности ферментов антиоксидантной защиты печени (АОЗ) – каталазы (Кат) на 9,2% ($p > 0,05$), супероксиддисмутазы (СОД) – на 7,0% ($p > 0,05$) и достоверным компенсаторным подъемом активности глутатионпероксидазы (ГП) на 83,2% ($p < 0,05$), направленным на инактивацию гидроперекисей липидов.

Для оценки выраженности синдрома цитолиза нами проводилось исследование уровней печеночно-специфических ферментов печени – сывороточной урочаниназы (СУ), сывороточной гистидазы (СГ), а также трансаминаз сыворотки крови. Отмечено достоверное возрастание всех данных проб. В частности, активность АЛТ и АСТ значительно превысила контрольные значения для этих ферментов: АЛТ – на 150,7% ($p < 0,05$); АСТ – на 147,8% ($p < 0,05$). Отмечено достоверное повышение активности и печеночно-специфических ферментов: СУ до 1,16 ед. ($p < 0,05$), СГ до 1,09 ед. ($p < 0,05$) соответственно.

Показатели синдрома холестаза также исходно превышали норму. Отмечено резкое увеличение уровня ГГТП на 413,8% по сравнению с нормальными значениями ($p < 0,05$), увеличение ЩФ на 69,8% ($p < 0,05$). Общий билирубин достоверно превышал контрольные значения на 67,6% ($p < 0,05$).

Показатель липидного обмена – уровень общего холестерина исходно составлял $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л, достоверно превышая нормальные значения на 30,9% ($p < 0,05$).

После проведения полного клинико-лабораторного исследования больных все пациенты с АБП были пролечены препаратом Ремаксол® по вышеизложенной схеме¹.

Затем мы повторно исследовали весь комплекс лабораторных данных у всех пациентов в группе. Полученная динамика лабораторных показателей до и после лечения отражена в *таблице 2*. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, а m – стандартная ошибка.

Выводы: отмечено, что терапия препаратом Ремаксол® вызвала положительную лабораторную динамику у 34 больных, что составило 85% от всех пролеченных пациентов с АБП.

Субъективно почти все пациенты отметили улучшение самочувствия, у них в процессе лечения прекращалась тошнота, нормализовалась температура тела, восстанавливался сон и аппетит, улучшилось настроение по данным визуально-аналоговой шкалы. Побочных эффектов при проведении лечения препаратом Ремаксол® ни у кого из пациентов с АБП отмечено не было.

Согласно полученным данным, после курсового лечения Ремаксолом у пациентов с АБП происходит достоверное снижение уровня показателей ПОЛ: МДА – на 27,7% ($p < 0,05$) и ДК – на 43,5% ($p < 0,05$). При этом

отмечено, что уровень диеновых конъюгатов (ДК) возвращался к нормальным показателям здоровых лиц – 0,87 ед/мл (*рис. 2*).

Активность ферментов АОЗ при этом достоверно возросла. Уровни Кат, СОД и ГП повышались, соответственно, на 20,5% ($p < 0,05$), 22,4% ($p < 0,05$) и 27,9% ($p < 0,05$) (*рис. 3*).

Таким образом, применение Ремаксола у пациентов с АБП приводит к достоверному уменьшению уровня продуктов ПОЛ вплоть до их нормализации. Параллельно с этим наблюдается достоверная стимуляция активности антиоксидантной системы, что указывает на активацию

● **Рисунок 2.** Оценка уровня активности маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК, ед/мл) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 2.** Evaluation of activity level of lipid peroxidation (LP) marker - diene conjugates (DC, unit/ml) before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD



¹ Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю. Опыт использования препарата Ремаксол при лечении алкогольной болезни печени. Росс. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол. 2018;2(28); прил. 51. Раздел: «Алкогольная болезнь печени». С. 7.

● **Таблица 2.** Показатели ПОЛ, АОЗ, синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления и холестаза у пациентов с АБП до и после курса терапии препаратом Ремаксол®

● **Table 2.** Parameters of LP, AD, cytolysis syndromes, mesenchymal inflammation and cholestasis in patients with ALD before and after Remaxol® therapy

Показатель	Данные здоровых лиц (норма) $M \pm m$	Пациенты с АБП (n = 40)		Динамика показателя %	Коэффициент Стьюдента р
		до терапии Ремаксолом $M \pm m$	после терапии Ремаксолом $M \pm m$		
МДА, мкмоль/л	$5,98 \pm 1,71$	$11,87 \pm 1,2$	$8,58 \pm 0,7$	↓ 27,7*	$p < 0,05$
ДК, ед/мл	$0,9 \pm 0,1$	$1,54 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,12$	↓ 43,5*	$p < 0,05$
Кат, кмоль/мл/мин	$16,8 \pm 6,16$	$18,34 \pm 1,06$	$22,1 \pm 0,9$	↑ 20,5*	$p < 0,05$
СОД, у.е/мл	$2,13 \pm 0,26$	$2,28 \pm 0,19$	$2,79 \pm 0,26$	↑ 22,4*	$p < 0,05$
ГП, мкмоль/мл/мин	$1,84 \pm 0,18$	$3,37 \pm 0,36$	$4,31 \pm 0,4$	↑ 27,9*	$p < 0,05$
СУ, ед.	0	$1,16 \pm 0,23$	$0,28 \pm 0,06$	↓ 75,9*	$p < 0,05$
СГ, ед.	0	$1,09 \pm 0,3$	$0,22 \pm 0,08$	↓ 79,8*	$p < 0,05$
АЛТ, Ед/л	<41,0	$102,8 \pm 6,1$	$53,7 \pm 5,8$	↓ 47,8*	$p < 0,05$
АСТ, Ед/л	<40,0	$99,1 \pm 7,6$	$48,0 \pm 6,2$	↓ 51,6*	$p < 0,05$
ГГТП, Ед/л	$40,5 \pm 30,5$	$208,1 \pm 32,3$	$156,2 \pm 18,4$	↓ 24,9*	$p < 0,05$
ЩФ, Ед/л	$85,0 \pm 45,0$	$144,3 \pm 32,0$	$89,3 \pm 34,5$	↓ 38,1*	$p < 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$14,5 \pm 6,5$	$24,3 \pm 4,4$	$13,8 \pm 5,9$	↓ 43,2*	$p < 0,05$
Холестерин общий, ммоль/л	$4,05 \pm 1,15$	$5,3 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,6$	↓ 13,2*	$p < 0,05$

* $p < 0,05$.

● **Рисунок 3.** Оценка уровня активности маркера системы антиоксидантной защиты печени (АОЗ) – глутатионпероксидазы (ГП, мкмоль/мл/мин) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 3.** Evaluation of the activity level of the marker of the antioxidant liver protection system (ALPS) – glutathione peroxidase (GP, $\mu\text{mol/ml/min}$) before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD

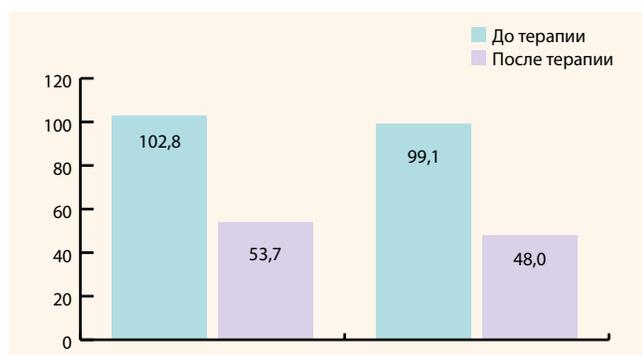


резервных механизмов антиоксидантной защиты печени, направленных на снижение избыточного накопления гидроперекисей липидов.

После курса терапии препаратом Ремаксол® у больных в группе отмечалось уменьшение выраженности синдрома цитолиза. У них наблюдалось значительное и достоверное снижение активности АЛТ на 47,8% ($p < 0,05$) и АСТ на 51,6% ($p < 0,05$). Показатели печеночно-специфических ферментов также достоверно уменьшались: СУ – на 75,9% ($p < 0,05$), СГ – на 79,8% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

● **Рисунок 4.** Оценка уровня активности маркеров цитолиза – трансаминаз (АЛТ и АСТ, Ед/л) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 4.** Evaluation of the activity level of cytolysis markers - transaminases (ALT and AST, U/l) before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD

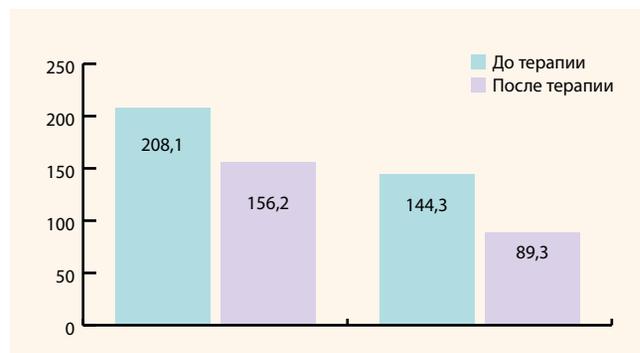


У пациентов с АБП под влиянием Ремаксола значительно уменьшается цитолитический синдром, что нашло проявление в выраженном снижении активности трансаминаз и печеночно-специфических ферментов.

После курса терапии Ремаксолом у пациентов с АБП отмечено достоверное снижение маркеров холестаза – уровня ГГТП на 24,9% ($p < 0,05$), достоверное снижение уровня ЩФ на 38,1% ($p < 0,05$) до нормы 89,3 Ед/л,

● **Рисунок 5.** Оценка уровня активности маркеров холестаза – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, Ед/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ, Ед/л) до и после курсового лечения препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП

● **Figure 5.** Evaluation of cholestasis markers – gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP, U/l) and alkaline phosphatase (ALP, U/l) activity level before and after course treatment with Remaxol® in patients with ALD



а также нормализация уровня общего билирубина – 13,8 мкмоль/л при достоверном уменьшении его на 43,2% ($p < 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, у группы пациентов с АБП под влиянием терапии Ремаксолом наблюдается эффективная коррекция синдрома холестаза.

При изучении показателей липидного обмена в группе с использованием Ремаксола, начиная с 5-х суток лечения, отмечалось снижение уровня общего холестерина, что нашло подтверждение и в литературных данных [1]. После курсовой терапии Ремаксолом уровень общего холестерина составлял $4,6 \pm 0,6$ ммоль/л, достоверно снижаясь на 13,2% до нормы ($p < 0,05$).

Следовательно, под влиянием терапии Ремаксолом у пациентов с АБП наблюдалось восстановление липидного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У исследованной нами группы пациентов с АБП исходно отмечено выраженное достоверное усиление процессов ПОЛ, что сопровождалось незначительной и недостоверной стимуляцией антиоксидантной системы печени. Также у данной группы больных были выявлены выраженные признаки цитолиза, холестаза и липидного обмена.

Применение курсовой терапии препаратом Ремаксол® у пациентов с АБП привело к значительному снижению уровня ПОЛ, восстановлению системы АОЗ, уменьшению проявлений цитолиза, холестаза и восстановлению липидного обмена, а также улучшило субъективное состояние пациентов.

Таким образом, было показано, что терапия АБП препаратом Ремаксол® является эффективным методом лечения и не вызывает побочных эффектов. 

Поступила / Received: 09.08.2019
Отрецензирована / Review: 27.08.2019
Принята в печать / Accepted: 29.08.2019

Список литературы

1. Шилов В.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления (запоев). *РМЖ*. 2010;(18):1141. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/narkologiya/Osobennosti_farmakologicheskoy_korrekcii_toksicheskoy_gepatopatii_pri_tyaghelyh_formah_ostryh_otravleniy_alkogolem_na_fone_dlitelnogo_zloupotrebleniya_zapoev/.
2. Вангородская С.А. Российская модель потребления алкоголя: особенности и влияние на смертность населения. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Философия. Социология. Право*. 2018;(1):28-36. doi: 10.18413/2075-4566-2018-43-1-28-36.
3. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2016;(3):177-182. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Alkogolnyy_gepatit_sovremennyye_algoritmydiagnostiki_i_lecheniya/.
4. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;(4):108-116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
5. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Усенко К.Ю. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;(2):1-12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/mediko-sotsialnye-i-ekonomicheskie-posledstviya-zloupotrebleniya-alkogolem-v-rossii>.
6. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*. 2018;(69):154-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
7. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч. 1. *Архив внутренней медицины*. 2016;(2):16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
8. Байкова И.Е., Никитин И.Г., Гогова Л.М. Алкогольная болезнь печени. *РМЖ*. 2011;(17):1067. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Alkogolynaya_bolezny_pecheni_1/.
9. Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol – related liver pathology. *Alcohol Research & Health*. 2003;27(4):291-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540800>.
10. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;(58):395-398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.018>.
11. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Лусина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):24-35. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
12. Staufner K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3725-3734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3725.
13. Fiolla A.D., Israelsen M., Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis and alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35:2072-2078. doi: 10.1111/liv.12798.
14. Suk K.T., Kim M.Y., Baik S.K. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12934-12944. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12934.
15. Tilg H., Day C.P. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2007;4(1):24-34. doi:10.1038/ncpgasthep0683.
16. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А., Шапошникова О.Ф. Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени. *РМЖ/ Медицинское обозрение. Гастроэнтерология*. 2013;(19):968. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Metadoksil_u_bolnyh_alkogolnym_cirrozm_pecheni/.
17. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск*. 2014;1(7):22-28. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezny_pecheni_v_praktike_terapevta.html.
18. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников П.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40. Режим доступа: http://rsls.ru/files/ABP_rec.pdf.
19. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2012;(6(8)):50-54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezny-pecheni-chast-1>.
20. Широких А.В., Вялов С.С. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2013;(1):21-27. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2013/alkogolnyy_steatoz_i_khronicheskij_alkogolnyy_gepatit_osobennosti_patogeneza_i_taktika_lecheniya/.
21. Мязин Р.Г., Смигур Г.Л., Емельянов Д.Н., Чернышова М.В. Фармакологическая коррекция экспериментального острого токсического гепатита. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;(1):49-54. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-49-54.
22. Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(11):82-87. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotekornaya_i_infuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelnyimi_zabolevaniyami_pecheni/.
23. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;10(2):67-72. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/10/downloads/ru031997-729820121030>.
24. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016;(14):52-57. doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-52-57.
25. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;(5-6):41-52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotropnaya-terapiya-v-lechenii-porazheniy-pecheni>.

References

1. Shilov V.V., Vasiliev S.A., Shikalova I.A., Butotsyrenov B.V. Features of the pharmacological correction of toxic hepatopathy in severe forms of acute alcohol poisoning against the background of prolonged abuse (binges). *RMZH = RMJ*. 2010;(18):1141. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/narkologiya/Osobennosti_farmakologicheskoy_korrekcii_toksicheskoy_gepatopatii_pri_tyaghelyh_formah_ostryh_otravleniy_alkogolem_na_fone_dlitelnogo_zloupotrebleniya_zapoev/.
2. Vangorodskaya S.A. The Russian model of alcohol consumption: features and impact on population. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya. Sotsiologiya. Pravo = Scientific reports of Belgorod State University. Series: Philosophy. Sociology. Right*. 2018;(1):28-36. (In Russ.) doi: 10.18413/2075-4566-2018-43-1-28-36.
3. Kostyukevich O.I. Alcoholic hepatitis: modern diagnostic and treatment algorithms. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ Medical Review*. 2016;(3):177-182. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Alkogolnyy_gepatit_sovremennyye_algoritmydiagnostiki_i_lecheniya/.
4. Mayev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic archive*. 2014;(4):108-116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
5. Koshkina E.A., Pavlovskaya N.N., Yagudina R.I., Kutikov A.Yu., Usenko K.Yu. Health and social and also economic consequences of alcohol abuse in the Russian Federation. *Sotsialnye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health*. 2010;(2):1-12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/mediko-sotsialnye-i-ekonomicheskie-posledstviya-zloupotrebleniya-alkogolem-v-rossii>.
6. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*. 2018;(69):154-181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
7. Ilchenko L.Yu., Okovity S.B. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part 1. *Arhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine*. (In Russ.) 2016;(6(2)):16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
8. Baykova I.E., Nikitin I.G., Gogova L.M. Alcoholic Liver Disease. *RMZH = RMJ*. (In Russ.) 2011;(17):1067. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Alkogolynaya_bolezny_pecheni_1/.
9. Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy availability and alcohol – related liver pathology. *Alcohol Research & Health*. 2003;27(4):291-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540800>.
10. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;(58):395-398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.018>.
11. Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lysina Y.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiiskij zhurnal gas-*

- traënterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):24-35. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
12. Stauer K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(14):3725–3734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3725.
 13. Fialla A.D., Israelsen M., Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35:2072–2078. doi: 10.1111/liv.12798.
 14. Suk K.T., Kim M.Y., Baik S.K. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12934–12944. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12934.
 15. Tilg H., Day C.P. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* 2007;4(1):24–34. doi:10.1038/ncpgasthep0683.
 16. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Frolova A.A., Shaposhnikova O.F. The experience of using the drug Metadoxil in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie. Gastroehnterologiya = RMJ Medical Review. Gastroehnterologiya = RMJ Medical Review.* 2013;(19):968. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroehnterologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Metadoksil_u_bolnyh_alkogolynym_cirrozmom_pecheni/.
 17. Vinnitskaya E.V., Kiseleva A.V. Alcoholic liver disease in practice of general practitioner. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroehnterologiya. Spetsvypusk = Effective pharmacotherapy. Gastroenterology. Special issue.* 2014;1(7):22–28. (In Russ.) Available at: http://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_v_praktike_terapevta_.html.
 18. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: http://rsls.ru/files/ABP_rec.pdf.
 19. Eremina E.Yu. Alcoholic liver disease. Part 1. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny = Archive of internal medicine.* 2012;6(8):50–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezn-pecheni-chast-1>.
 20. Shirokikh A.V., Vyalov S.S. Alcoholic steatosis and chronic alcoholic hepatitis: features of pathogenesis and treatment tactics. *Consilium Medicum. Gastroehnterologiya = Consilium Medicum. Gastroehnterology. (Adj.)* 2013;(1):21–27. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gastroehnterology/gastroehnterology-01-2013/alkogolnyy_steatoz_i_khronicheskiy_alkogolnyy_gepatit_osobennosti_patogeneza_i_taktika_lecheniya/.
 21. Myazin R.G., Snigur G.L., Emel'yanov D.N., Chernyshova M.V. Pharmacological Correction of Experimental Acute Toxic Hepatitis. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019;(1):49–54. (In Russ.) doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-49-54.
 22. Maximov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. Hepatoprotective and infusion therapy in patients with inflammatory liver diseases. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ Medical Review.* 2018;7(11):82–87. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroehnterologiya/Gepatoprotekornaya_i_infuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelnyymi_zabolevaniyami_pecheni/.
 23. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Bukshuk A.A. The use of hepatic protectors in clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;10(2):67–72. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/10/downloads/ru/031997-729820121030>.
 24. Minushkin O.N. Hepatoprotectors in the therapy of some hepatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(14):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-52-57>.
 25. Sukhanov D.S., Okovityi S.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy.* (In Russ.). 2012;(5-6):41–52. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotropnaya-terapiya-v-lechenii-porzheniy-pecheni>.

Информация об авторах:

Мязин Роман Геннадиевич, к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: nacl@mail.ru

Емельянов Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Roman G. Myazin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, department of propaedeutics of internal diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, area of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: nacl@mail.ru

Dmitriy N. Emelianov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the department of propaedeutics of internal diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, area of the Fallen Fighters, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: dnemelyanov@yandex.ru

Синдром холестаза у коморбидного пациента: трудности диагностики

Е.В. Винницкая✉, ORCID: 0000-0002-0344-8375, e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru
Т.Ю. Хайменова, ORCID: 0000-0002-4599-4040, e-mail: fortatiana@list.ru
К.Г. Салиев, ORCID: 0000-0002-4581-7052, e-mail: k.saliev@inbox.ru
Е.С. Сбикина, ORCID: 0000-0003-2195-9643, e-mail: esbikina@gmail.com
К.Г. Абсандзе, ORCID: 0000-0002-8094-660X
Ю.Г. Сандлер, ORCID: 0000-0003-4291-812X, e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Цель обзорной статьи – продемонстрировать обобщенные представления по вопросам классификации и диагностики синдрома холестаза различной этиологии, рассмотреть возможности применения лабораторных и инструментальных методов исследования в реальной клинической практике у коморбидного пациента.

Основные положения. По механизму развития холестаза условно подразделяют на внутripеченочный и внепеченочный, а также смешанного типа. Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутripеченочных протоков. Внутripеченочный холестаз – в результате целого ряда заболеваний, таких как острый вирусный гепатит, первичный билиарный холангит, лекарственное повреждение печени, амилоидоз печени. В реальной клинической практике у коморбидного пациента возможно сочетание нескольких этиологических факторов, приводящих к развитию холестаза. Приводится клиническое наблюдение, когда у пациента с желчнокаменной болезнью, меланомой и язвенным колитом после исключения целого ряда возможных причин, вызывающих холестаз, диагностирован аутоиммунный перекрестный синдром – аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), что позволило приступить к иммуносупрессивной терапии кортикостероидами (метипред 48 мг/сут) и препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Эксхол в дозе 1500 мг/сут. Вне зависимости от причины внутripеченочного холестаза препаратом терапии холестатических поражений первой линии остается УДХК.

Заключение. Только последовательный методический подход с учетом всех возможных причин холестаза может привести к правильному диагнозу и своевременному проведению адекватной терапии в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: внепеченочный и внутripеченочный холестаз, биопсия печени, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), Эксхол

Для цитирования: Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Салиев К.Г., Сбикина Е.С., Абсандзе К.Г., Сандлер Ю.Г. Синдром холестаза у коморбидного пациента: трудности диагностики. *Медицинский совет.* 2019;(14):73-79. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-73-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cholestasis syndrome in a comorbid patient: diagnostic difficulties

Elena V. Vinnitskaya✉, ORCID: 0000-0002-0344-8375, e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru
Tatyana Yu. Khaymenova, ORCID: 0000-0002-4599-4040, e-mail: fortatiana@list.ru
Kirill G. Saliev, ORCID: 0000-0002-4581-7052, e-mail: k.saliev@inbox.ru
Evgeniya S. Skibkina, ORCID: 0000-0003-2195-9643, e-mail: esbikina@gmail.com
Ketovan G. Absandze, ORCID: 0000-0002-8094-660X
Yuliya G. Sandler, ORCID: 0000-0003-4291-812X, e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov Department of Health of Moscow; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Abstract

The purpose of the review article is to demonstrate generalized ideas on the classification and diagnosis of cholestasis syndrome of various etiologies, to consider the possibility of using laboratory and instrumental research methods in real clinical practice in a comorbid patient.

The main provisions. According to the mechanism of development, cholestasis is conditionally divided into intrahepatic and extrahepatic, as well as a mixed type. Extrahepatic cholestasis develops with mechanical obstruction of the main extrahepatic or main intrahepatic ducts. Intrahepatic cholestasis - as a result of a number of diseases, such as acute viral hepatitis, primary biliary cholangitis, drug damage to the liver, amyloidosis of the liver. In real clinical practice, a combination of several etiological factors leading to the development of cholestasis is possible in a comorbid patient. A clinical observation is given when, in a patient with gallstone

disease, melanoma and ulcerative colitis, after excluding a number of possible causes of cholestasis, autoimmune cross syndrome, autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis (PSC), was diagnosed, which allowed the initiation of immunosuppressive therapy with 48 mg corticosteroid (per day) and the preparation of ursodeoxycholic acid (UDCA) exhol at a dose of 1500 mg per day. Regardless of the cause of intrahepatic cholestasis, UDCA remains the drug for the treatment of first-line cholestatic lesions.

Conclusion. Only a consistent methodological approach, taking into account all the possible causes of cholestasis, can lead to a correct diagnosis and timely adequate treatment in each case.

Keywords: extrahepatic and intrahepatic cholestasis, liver biopsy, ursodeoxycholic acid (UDCA), Exhol

For citation: E.V. Vinnitskaya, T.Yu. Khaymenova, K.G. Saliev, E.S. Sbikina, K.G. Absandze, Yu.G. Sandler. Cholestasis syndrome in a comorbid patient: diagnostic difficulties. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):73-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-73-79.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холестаз – (chole – желчь + stasis – стояние) – нарушение формирования желчи и/или желчного оттока через желчные протоки в двенадцатиперстную кишку.

Клинико-лабораторная характеристика и особенности терапии

Клинические проявления холестаза, вне зависимости от его причины, включают слабость, кожный зуд, сухость и гиперпигментацию кожных покровов с наличием следов расчесов, появление ксантелазм и ксантом. Холестаз часто приводит к конъюгированной гипербилирубинемии и желтухе, появлению светлоокрашенного стула. Наличие болевого абдоминального синдрома зависит от основной причины заболевания.

Стеаторея и кожные проявления во многом обусловлены снижением поступления желчных кислот в просвет кишечника, обеспечивающих всасывание жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. Недостаточность витамина D приводит к печеночной остеодистрофии и может проявляться спонтанными переломами, болевым синдромом в позвоночнике. Выделяют так называемый лабораторный синдром холестаза, оценка которого является удобным инструментом в определении состояния пациента.

Лабораторный синдром холестаза включает повышение:

- щелочной фосфатазы (ЩФ);
- γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- других экскреторных ферментов (лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы и др.);
- гиперхолестеринемии;
- повышение содержания фосфолипидов, β-липопротеидов, желчных кислот;
- гипербилирубинемии (преимущественно за счет повышения концентрации прямого (синонимы – свободно-го или конъюгированного) билирубина).

Повышенный уровень ЩФ не является строго специфичным для холестаза, она может повышаться в пределах до 3 норм при многих заболеваниях печени, кроме того, умеренное повышение возможно рассматривать как физиологическое изменение у пожилых пациентов, беременных женщин (изофермент плаценты) и подростков (из-за быстрого роста костей). Изолированное повышение ЩФ без гипербилирубинемии или гипертрансаминаземии может наблюдаться в случаях раннего холестаза или у

пациентов при инфильтрации опухолью, или при гранулематозном поражении, например при саркоидозе¹ [1, 2].

По механизму развития условно холестаза подразделяют на внутриспеченочный, внепеченочный и смешанного типа, по срокам развития – на острый и хронический, клинически – на желтушный и безжелтушный варианты.

Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутриспеченочных протоков (*табл. 1*).

● **Таблица 1.** Наиболее частые причины внепеченочной формы холестаза

● **Table 1.** The most common causes of extrahepatic cholestasis

Характер обтурации	Причина обтурации
Поражение стенки и/или просвета желчных протоков	Холангиокарцинома Холедохолитиаз Первичный или вторичный склерозирующий холангит IgG4-склерозирующий холангит Доброкачественные билиарные стриктуры Кисты холедоха Паразитарное поражение
Сдавление желчных протоков извне другими органами и тканями	Рак поджелудочной железы Панкреатические псевдокисты Псевдотуморозный хронический панкреатит Рак желчного пузыря Увеличение лимфатических узлов в области гепатодуоденальной связки
Обструкция большого дуоденального соска	Дуоденальный дивертикул Ампулярная карцинома Стриктура Полип
Облитерация желчных протоков	Билиарная атрезия Болезнь Кароли

Опухолевые образования достаточно часто приводят к билиарной обструкции: это рак поджелудочной железы, желчного пузыря, холангиокарцинома, злокачественная опухоль тонкой кишки или метастазы в печень. Нарушение проходимости желчевыводящих путей неопухолевой природы выявляется у 45–55% пациентов – это послеоперационные стриктуры, острый и хронический панкреатит, аутоиммунный холангит, ПСХ, холедохолитиаз, врожденные аномалии. Из них наиболее частой причиной

¹ Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М.: Анахарсис, 2005; с. 176.

внепеченочного холестаза является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (73,6%), реже – стеноз большого дуоденального соска (БДС), панкреатит, стриктуры желчных путей, паразитарные инвазии [3–7].

Внутрипеченочный холестаз развивается в результате целого ряда заболеваний, таких как острый вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, холангит, лекарственное повреждение печени, амилоидоз печени (табл. 2) [3, 8, 9].

- Таблица 2. Этиология внутрипеченочного холестаза [3, 8, 9]
- Table 2. Etiology of intrahepatic cholestasis [3, 8, 9]

Характер повреждения	Нозологические формы
Внутрипеченочный холестаз	
а) преимущественно каналикулярный	Первичный билиарный холангит Первичный склерозирующий холангит малых протоков
б) преимущественно гепатоцеллюлярный	Аутоиммунный гепатит Острый вирусный гепатит Лекарственно-индуцированный гепатит Алкогольный гепатит
В результате инфильтрации внутрипеченочных протоков	Саркоидоз Лимфома Туберкулез Амилоидоз
Системные нарушения	Сепсис Парентеральное питание Миелодиспластический синдром
Внутрипеченочные объемные поражения	Абсцессы Паразитарные кисты Первичные или вторичные злокачественные образования
Наследственные синдромы холестаза	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
Холестаз беременных	Холестатические повреждения печени у беременных

Клинически картину, вызванную внутрипеченочным холестазом, часто трудно отличить от желтухи, вызванной внепеченочной билиарной обструкцией. Однако в 90% случаев при тщательном клиническом обследовании с использованием лабораторных тестов задача может быть успешно решена.

Первым этапом при обследовании пациента с проявлениями т.н. лабораторного синдрома холестаза является исключение вирусных гепатитов А, Е, В, С, D.

В качестве скрининга для исключения внепеченочной формы холестаза проводится ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет выявить расширение диаметра внутрипеченочных протоков, общего печеночного и общего желчного протоков, неоднородность ткани печени, увеличение размеров и структуры ткани поджелудочной железы. К преимуществам метода относится доступность, неинвазивность, безвредность, что и позволяет использовать его в качестве скрининга. Считается, что нормальный диаметр общего желчного протока по данным УЗИ 5 мм, плюс по 1 мм на каждые 10 лет в возрасте после 50 лет. Расширенный общий желчный проток определяется у больных, перенесших холецистэктомию.

Характерный ультразвуковой критерий «двустволки» и конкременты не всегда удается визуализировать, но дилатация общего желчного протока в соответствующем клиническом контексте позволяет косвенно диагностировать билиарную гипертензию. Недостатком метода считается низкая чувствительность, трудности диагностики при ожирении, метеоризме, затрудняющим визуализацию.

В качестве уточняющего метода в оценке билиарного тракта рекомендуется проведение магнитно-резонансной холангиографии (МРТ-ХГ), а также МРТ с контрастированием (для выявления очагового поражения печени). МРТ-ХГ обладает высокой чувствительностью до 95% и специфичностью до 92% в выявлении обструкции желчных путей. Эндоскопическая ретроградная холепанкреатография (ЭРХПГ) проводится только в условиях, где имеется хирургическое отделение, и только по строгим показаниям в связи с высоким риском осложнений в виде острого панкреатита [9–12].

Важным диагностическим этапом обследования является оценка состояния большого дуоденального соска (БДС), для чего проводится дуоденоскопия. При сохраняющемся подозрении на внепеченочный холестаз показано проведение эндосонографии, позволяющей провести осмотр не только БДС, но и интрапанкреатической части поджелудочной железы, ткани головки поджелудочной железы.

Определение признаков билиарной гипертензии позволяет направить пациента на консультацию к хирургу или онкологу для определения дальнейшей тактики лечения.

При исключении внепеченочного холестаза вторым этапом обследования служит углубленная диагностика и определение причины внутрипеченочного холестаза.

В случае преобладания признаков гепатоканаликулярного холестаза проводится дифференциальный диагноз между первичным билиарным холангитом (ПБХ), первичным склерозирующим холангитом малых протоков (ПСХмпр), токсическим гепатитом. Важным диагностическим шагом является исследование антимитохондриальных антител (АМА). Диагноз достоверен при наличии АМА-M2 (антитела к E2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса) в диагностическом титре $\geq 1:40$ и холестатического профиля печеночных ферментов (при отсутствии других причин). У 90% больных ПБХ выявляются АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$, их специфичность составляет более 95%. У 30% больных ПБХ обнаруживают неспецифические антиядерные антитела (ANA). Антитела anti-sp100 и anti-gp210 обладают специфичностью более 95% для ПБХ, эти антитела могут использоваться в качестве маркеров ПБЦ в случае отсутствия АМА, однако чувствительность этих антител ниже их специфичности.

Острый холестаз описывается при применении препаратов разных фармакологических групп, в том числе эстрогенов, анаболических стероидов, тамоксифена, нейролептиков (хлорпромазин), статинов, антибиотиков (эритромицин, оксипенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), антиагрегантов (тиклопидин), антигистаминных (терфенадин) и противогрибковых средств (тербинафин), НПВП (нимесулид, ибупрофен), гипотензивных (ирбесартан) и антиаритмических препаратов (пропафенон) и др. [13, 14]. Изолированный гепатоцеллюлярный холестаз чаще

наблюдается при применении половых гормонов и анаболических стероидов. Лекарственно-индуцированная холангиопатия может протекать остро и саморазрешаться после отмены препарата или принимать затяжное течение, приводя к дуктопении, а иногда к билиарному циррозу [15]. Билиарная гипертензия служит одним из противопоказаний для проведения пункционной биопсии печени.

Биопсия печени. Гистологическое исследование печени имеет решающее значение в диагностике аутоиммунных перекрестных синдромов ПБХ и ПСХ с аутоиммунным гепатитом, когда установленный диагноз позволяет начать адекватную кортикостероидную терапию и улучшить прогноз заболевания, а также в диагностике ПСХ малых протоков (ПСХмпр). В случае AMA-M2 позитивного ПБХ проведение морфологического исследования печени не является обязательным [8, 9].

Препаратом первой линии терапии холестатических поражений является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК). Остальные препараты, предлагаемые для лечения ПБХ, не имеют прочной доказательной базы. УДХК – желчная кислота, синтезируется в результате бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. Благодаря высокой гидрофильности и слабому мицеллообразованию УДХК практически не токсична. Около 50–70% препарата выводится с желчью в виде литохолевой кислоты. УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний по ряду направлений [8, 9].

Холангиоцитопротективный эффект обеспечивает защиту от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот в результате конкурентного захвата УДХК рецепторами в подвздошной кишке, стимуляцией экзоцитоза в гепатоцитах, активацией Са-зависимой а-протеинкиназы, а также усилением билиарной секреции гидрофобных желчных кислот и других токсических веществ.

Антиапоптотический эффект обеспечивается снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает секрецию цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов [16].

Иммунomodулирующий эффект УДХК за счет снижения экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах и подавление продукции цитокинов противовоспалительной направленности [17].

УДХК имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами и может взаимодействовать с ядерными рецепторами глюкокортикоидов, влияя на их активность, имитируя в какой-то мере действие глюкокортикоидных гормонов [18].

Проблема диагностики и лечения заболеваний печени, протекающих с холестазом, по-прежнему вызывают большие трудности, иллюстрацией этого положения служит следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Е. 54 лет обратился с жалобами на кожный зуд, желтуху, слабость.

Из анамнеза: умеренное употребление алкоголя не отрицает, абстиненция с 2017 г. В 2003 г. перенес холецист-

эктомиию по поводу калькулезного холецистита. В 2014 г. впервые диагностирована меланома кожи левого плеча, проведено хирургическое лечение с последующей химиотерапией (ПХТ). На фоне ПХТ отмечал повышение трансаминаз (до 2,5 норм), принимал гепатотропные препараты (адеметионин в/в), с положительным эффектом. В 2016 г. установлен диагноз язвенный колит, левостороннее поражение, принимал препараты 5-АСК (в настоящее время не принимает). Неоднократно госпитализирован в гастроэнтерологический стационар по м/ж.

В январе 2019 г. появились жалобы на кожный зуд, пожелтение кожных покровов и склер. Самостоятельно принимал отвар кукурузных рылец в течение 1 месяца, после чего при амбулаторном обследовании отмечено повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) – 339,6 Ед/л (верхняя граница нормы (ВГН) 35), АСТ 249,2 Ед/л (ВГН 40,0), билирубина до 234 мкмоль/л (прямая фракция – 170 мкмоль/л); уровень холестерина – 8,3 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансферазы до 1210 Ед/л (ВГН 50); щелочная фосфатаза 1121,6 (ВГН – 120,0) Ед/л. По данным фиброэластометрии печени эластичность печени соответствовала циррозу печени – F4 по METAVIR (14,5 КПа).

По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) в марте 2019 г. выявлены признаки диффузных изменений паренхимы печени (фиброзные изменения), портальной гипертензии: расширение воротной вены, спленомегалия. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлено варикозное расширение вен пищевода 1-й степени по Soehendra.

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Сознание ясное, ориентация в пространстве, времени, собственной личности сохранена, на вопросы отвечает правильно. Грудная клетка: при пальпации безболезненная. При аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыханий – 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Число сердечных сокращений 78 в мин. Слизистая полости рта розовая, чистая. Зев чистый. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Стул регулярно, оформленный. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицателен с обеих сторон.

Дальнейшее обследование было направлено на решение следующих диагностических задач:

- I. Какова этиология заболевания печени?
- II. Каковы темпы прогрессирования заболевания, т.е. активность заболевания?
- III. На какой стадии прогрессирования находится болезнь, имеет ли место гепатит или уже сформировался цирроз печени?

Данные предшествующего обследования позволили диагностировать цирроз печени на основании ультразвуковых и эндоскопических признаков портальной гипертензии, а также результатов фиброэластометрии печени (F4 по METAVIR).

Высокая активность воспалительного процесса в печени была определена по степени цитолиза (превы-

шение нормы в 9–10 раз). На первом этапе обследования были исключены гепатиты вирусной этиологии (HBs-антиген, анти-HCV – не обнаружены).

Таким образом, был сделан вывод о том, что у пациента имеет место цирроз печени высокой активности с холестазом, этиологию которого требовалось определить. С учетом клинической картины и характера течения заболевания дифференциальный диагностический ряд представлялся весьма широким.

1. Прежде всего нельзя было исключить внепеченочную форму холестаза, т. к. в анамнезе у пациента имелась желчнокаменная болезнь, и можно допустить бессимптомный характер течения холедохолитиаза.
2. Наличие злокачественного заболевания в анамнезе (меланома) не позволяло исключить сдавление протоков увеличенными лимфатическими узлами, не исключалось и метастатическое поражение печени.
3. Холестаз смешанного генеза мог быть вызван также ПСХ, поскольку у пациента задолго до этого был диагностирован язвенный колит, который, как известно, часто протекает в ассоциации с ПСХ.
4. Рассматривался также вопрос о токсическом гепатите – смешанном гепатоцеллюлярном и каналикулярном варианте течения холестаза (химиотерапия в анамнезе, прием желчегонных трав).
5. Высокий уровень трансаминазной активности не позволял исключить также аутоиммунный гепатит или перекрестный синдром.
6. Выявленные положительные АМА-M2 в сочетании с холестазом позволяли думать о первичном билиарном холангите (ПБХ).

Проведено МРТ с контрастированием – очаговых изменений не выявлено, внутрибрюшные л/узлы не увеличены. При МР-ХПГ – печень увеличена в размерах (ККР – 186 мм), с четкими неровными (мелкобугристыми) контурами, без очаговых изменений. Селезенка резко увеличена. Диаметр воротной вены 17 мм. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, деформированы, контуры подчеркнуты, просветы с участками сужений и расширений, стенки утолщены. Конфлюенс по типу бифуркации. Долевые желчные протоки четко прослеживаются: правый и левый диаметром до 2,5–3 мм. Общий печеночный проток диаметром 4 мм, с четкими неровными контурами, стенки несколько утолщены. Общий желчный проток не расширен, диаметром до 4 мм, с четкими неровными контурами, стенки несколько утолщены, просвет свободный. Желчный пузырь удален. Главный панкреатический проток прослеживается фрагментарно, на видимых участках, не расширен – 1 мм в диаметре. Заключение: МР-картина структурных изменений внутри- и внепеченочных желчных протоков может соответствовать ПСХ. Гепатоспленомегалия.

Таким образом, на этом этапе был диагностирован цирроз печени в исходе ПСХ, ассоциированного с ЯК. Высокий уровень АЛТ и АСТ требовал исключения аутоиммунного гепатита.

Было выявлено исследование атинуклеарного фактора – HEp2, который оказался положительным в высоком

титре -1/1280, тип свечения – цитоплазматический + ядерный крапчатый (cut+sp AC21+AC5), что позволило сделать вывод об аутоиммунном характере поражения печени. АМА-M2 также в высоком титре и синдром холестаза заставили проводить дифференциальный диагноз с циррозом печени в исходе аутоиммунного перекрестного синдрома: АИГ, ПСХ и, возможно, ПБХ, в связи с этим была проведена биопсия печени.

Морфологическое заключение по результатам биопсии печени: архитектура печени нарушена. Соединительнотканые септы различной ширины разделяют большие группы гепатоцитов с формированием ложных долек. В состав септ входят пучки коллагеновых волокон, кровеносные сосуды различного калибра, гиперплазированные желчные протоки, клетки воспалительного инфильтрата, представленные в основном лимфоцитами с примесью плазмоцитов. Между клетками протоков часто встречаются лимфоциты. Клетки воспалительного инфильтрата распространяются между гепатоцитами. Внутридольковые некрозы гепатоцитов и лимфоидные инфильтраты различного размера без четких границ. Эмпириоплез отдельных гепатоцитов. Выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. Индекс стеатоза – 0. METAVIR A3 F4. Заключение: Активный цирроз печени, вероятно, аутоиммунной этиологии.

Морфологических признаков ПБХ не получено, что подтверждает данные о том, что в ряде случаев АМА-M2 могут повышаться при ПСХ.

Таким образом, на основе обобщения полученных данных был установлен следующий диагноз: *цирроз печени в исходе синдрома аутоиммунного перекреста: первичный склерозирующий холангит + аутоиммунный гепатит, класс В (7 баллов) по Child-Pugh, MELD 13 высокой биохимической активности. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 1 см. (по Soehendra). Расширение селезеночной вены. Спленомегалия. Гиперспленизм.*

Сопутствующие заболевания. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, минимальная активность. Желчнокаменная болезнь: холецистэктомия в 2003 году. Меланома кожи левого плеча: хирургическое лечение + 6 курсов ПХТ в 2014 г., ремиссия.

Пациенту назначена комбинированная терапия – метипред в дозе 60 мг в сутки с постепенным снижением до поддерживающей (от назначения азатиоприна в связи с выраженным холестазом решено воздержаться) и препарат УДХК (Эксхол) в дозе 1500 мг в сутки. Дальнейшее наблюдение отражает положительную динамику, снижение уровня АЛТ до 70 ед/мл, выраженности холестаза (ЩФ до 500 ед/л). Ведется дальнейшее наблюдение.

Выводы

Таким образом, методический последовательный подход к дифференциальной диагностике холестаза позволил в краткие сроки установить правильный диагноз и начать своевременную адекватную терапию. 

Поступила / Received: 09.09.2019
Отрецензирована / Review: 23.09.2019
Принята в печать / Accepted: 24.09.2019

Список литературы

1. Подымова С.Д. *Болезни печени: Руководство для врачей*. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 984 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0008638.pdf>.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шутьпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(2):24-42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2015;18(4):197-200. doi: 10.1053/j.tvir.2015.07.002.
4. Шамсиев Ж.Э., Эгамбердиев А.А. Современное состояние вопросов диагностики и лечения механической желтухи (обзор литературы). *Научные исследования*. 2018;(4):69-72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-voprosov-diagnostiki-i-lecheniya-mehchanicheskoy-zheltuhi-obzor-literatury>.
5. Курбаньязов З.Б., Махмудов Т.Б., Сулаймонов С.У., Давлатов С.С. Хирургическое лечение больных с синдромом Мирizzi. *Врач-аспирант*. 2012;(2.1):135-138. Режим доступа: <http://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>.
6. Buyukasik K., Toros A.B., Bektas H., Ari A., Deniz M.M. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol*. 2013;2013:191729. doi: 10.1155/2013/191729.
7. Lan Cheong Wah D., Christophi C., Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg*. 2017;87(7-8):554-559. doi: 10.1111/ans.13981.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
10. Miura F., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Wada K., Hirota M., Nagino M., Tsuyuguchi T., Mayumi T., Yoshida M., Strasberg S.M., Pitt H.A., Belghiti J., de Santibanes E., Gadacz T.R., Gouma D.J., Fan S.T., Chen M.F., Padbury R.T., Bornman P.C., Kim S.W., Liau K.H., Belli G., Dervenis C. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and treatment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):27-34. doi: 10.1007/s00534-006-1152-y.
11. Romagnuolo J., Bardou M., Rahme E., Joseph L., Reinhold C., Barkun A.N. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003;139(7):547-57. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006.
12. Giadás T., Cabada L., Sarría Octavio de Toledo M.T., Martínez-Berganza Asensio R., Cozcolluela Cabrejas I., Alberdi Ibáñez A., Alvarez López, García-Asensio S. Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of choledocholithiasis. *Abdom Imaging*. 2002;27(1):61-70. doi: 10.1007/s00261-001-0043-6.
13. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana. ACG Clinical Guide: the diagnosis and management of idiopathic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
14. Wen Z., Wang K., Li H., Shi V. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget*. 2015;6(19):17031-17038. doi: 10.18632/oncotarget.4400.
15. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterol*. 2013;144(7):1419-1425.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
16. Solá S., Amaral J.D., Castro R.E., Ramalho R.M., Borratho P.M., Kren B.T., Tanaka H., Steer C.J., Rodrigues C. M. P. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2005;42:925-934. doi: 10.1002/hep.20870.
17. Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C., Fan G., Kren B.T., Steer C.J. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation. *Cell Death Differ*. 1999;6(9):842-854. doi: 10.1038/sj.cdd.4400560.
18. Jacquemin E., Hermans D., Myara A., Habes D., Debray D., Hadchouel M., Sokal E.M., Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997;25:519-523. doi: 10.1002/hep.510250303.

References

1. Podymova S.D. *Liver diseases: Manual*. Ed. 5th, revised and supplemented. Moscow: Medical Informational Agency, 2018. 984 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0008638.pdf>.
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(2):24-42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2015;18(4):197-200. doi: 10.1053/j.tvir.2015.07.002.
4. Shamsiev J.Z., Egamberdiev A.A. Current status of diagnosis and treatment of obstructive jaundice (review of literature). *Nauchnye issledovaniya = Scientific Research*. 2018;(4):69-72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-voprosov-diagnostiki-i-lecheniya-mehchanicheskoy-zheltuhi-obzor-literatury>.
5. Kurbanianiyazov Z.B., Makhmudov T.B., Sulaymonov S.U., Davlatov S.S. Surgical treatment of patients with Mirizzi syndrome. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*. 2012;(2.1):135-138. (In Russ.) Available at: <http://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>.
6. Buyukasik K., Toros A.B., Bektas H., Ari A., Deniz M.M. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol*. 2013;2013:191729. doi: 10.1155/2013/191729.
7. Lan Cheong Wah D., Christophi C., Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg*. 2017;87(7-8):554-559. doi: 10.1111/ans.13981.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
10. Miura F., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Wada K., Hirota M., Nagino M., Tsuyuguchi T., Mayumi T., Yoshida M., Strasberg S.M., Pitt H.A., Belghiti J., de Santibanes E., Gadacz T.R., Gouma D.J., Fan S.T., Chen M.F., Padbury R.T., Bornman P.C., Kim S.W., Liau K.H., Belli G., Dervenis C. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):27-34. doi: 10.1007/s00534-006-1152-y.
11. Romagnuolo J., Bardou M., Rahme E., Joseph L., Reinhold C., Barkun A.N. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003;139(7):547-57. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006.
12. Giadás T., Cabada L., Sarría Octavio de Toledo M.T., Martínez-Berganza Asensio R., Cozcolluela Cabrejas I., Alberdi Ibáñez A., Alvarez López, García-Asensio S. Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of choledocholithiasis. *Abdom Imaging*. 2002;27(1):61-70. doi: 10.1007/s00261-001-0043-6.
13. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana. ACG Clinical Guide: the diagnosis and management of idiopathic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
14. Wen Z., Wang K., Li H., Shi V. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget*. 2015;6(19):17031-17038. doi: 10.18632/oncotarget.4400.
15. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterol*. 2013;144(7):1419-1425.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
16. Solá S., Amaral J.D., Castro R.E., Ramalho R.M., Borratho P.M., Kren B.T., Tanaka H.,

- Steer C.J., Rodrigues C. M. P. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2005;42:925–934. doi: 10.1002/hep.20870.
17. Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C., Fan G., Kren B.T., Steer C.J. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation. *Cell Death Differ*. 1999;6(9):842–854. doi: 10.1038/sj.cdd.4400560.
18. Jacquemin E., Hermans D., Myara A., Habes D., Debray D., Hadchouel M., Sokal E.M., Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997;25:519–523. doi: org/10.1002/hep.510250303.

Информация об авторах:

Винницкая Елена Владимировна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Хайменова Татьяна Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением заболеваний печени, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: fortatiana@list.ru

Салиев Кирилл Германович, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: k.saliev@inbox.ru

Сбикина Евгения Сергеевна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: esbikina@gmail.com

Абсандзе Кетован Гелаевна, аспирант научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Сандлер Юлия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Vinnitskaya, Dr. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Tatyana Yu. Khaumenova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: fortatiana@list.ru

Kirill G. Saliev, Dr. of Sci. (Med.), Research Assistant of Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: k.saliev@inbox.ru

Evgeniya S. Sbukina, Junior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: esbukina@gmail.com

Ketovan G. Absandze, a postgraduate student, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail:

Yuliya G. Sandler, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике

О.В. Князев, e-mail: oleg7@bk.ru
А.В. Каграманова, e-mail: kagramanova@me.com
А.А. Лищинская , e-mail: lalbina@inbox.ru
А.И. Парфенов, e-mail: asfold@mail.ru

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Цель исследования. Сравнить эффективность лечения больных язвенным колитом (ЯК) средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих эквивалентные дозы месалазинов – Месакол и Салофальк. **Материалы и методы.** Включено 90 больных ЯК средней степени тяжести, получавших месалазин Салофальк (1-я группа), из них 41 (45,5%) мужчина и 49 (54,5%) женщин, средний возраст $35,8 \pm 2,5$ лет, и 96 пациентов ЯК средней степени тяжести, получавших месалазин Месакол (2-я группа), из них 42 (43,75%) мужчины и 54 (56,25%) женщины, средний возраст $37,1 \pm 3,1$ лет. Время наблюдения за пациентами составило 12 недель. Эффективность терапии оценивали, учитывая: 1) ответ на терапию через 2 недели от начала терапии; 2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 недель после начала терапии. **Результаты и обсуждения.** Через 2 недели 78 (86,7%) пациентов 1-й группы ответили на терапию месалазином Салофальк (сократилась частота стула до 4–6 р/сут, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ). У 12 пациентов (13,3%) не было должного ответа на терапию. Во 2-й группе пациентов, получающих месалазин Месакол, 80 (83,4%) из 96 пациентов ответили на терапию, а 16 пациентов (16,6%) не ответили. Через 12 недель у 78 (86,7%) из 90 больных ЯК 1-й группы, ответивших на терапию месалазином Салофальк, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,98 \pm 0,11$ до $2,9 \pm 0,24$ балла. Среди больных ЯК 2-й группы (n = 96) через 12 недель у 80 пациентов (83,4%), ответивших на терапию месалазином Месакол, также сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо во 2-й группе в среднем снизился с $7,8 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,25$ балла. Через год от начала терапии месалазином Салофальк клиническая ремиссия сохранялась у 76 (84,4%) больных ЯК из 90, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов. Во второй группе больных ЯК, получавших Месакол, клиническая ремиссия сохранялась у 78 (82,0%) больных из 96, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов с ЯК. При сравнении продолжительности ремиссии среди пациентов с ЯК, получавших месалазин Салофальк, и пациентов, получавших месалазин Месакол, статистически достоверной разницы не было ($p = 0,45$). **Заключение.** Месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина >2 г/день в сочетании с местным месалазином. Длительный непрерывный прием месалазинов Месакол и Салофальк в течение года сопоставим по своей эффективности.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, индекс Мейо, месалазин, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Парфенов А.И. Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2019;(14):80-86. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-80-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice

Oleg V. Knyazev, e-mail: oleg7@bk.ru
Anna V. Kagramanova, e-mail: kagramanova@me.com
Albina A. Lishchinskaya , e-mail: lalbina@inbox.ru
Asfol'd I. Parfenov, e-mail: asfold@mail.ru

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Aim of the study. To compare the efficacy of treatment of patients with moderate left-sided and overall affection ulcerative colitis (UC) receiving equivalent doses of mesalazines – Mesacol and Salofalk.

Materials and methods. 90 UC patients of medium severity who received mesalazine Salofalk (group 1) were included, of which 41 (45.5%) were males and 49 (54.5%) females, mean age 35.8 ± 2.5 years, and 96 UC patients of medium severity who received mesalazine Mesacol (group 2), of whom 42 (43.75%) were males and 54 (56.25%) females, mean age 37.1 ± 3.1 years. Patient follow-up time

was 12 weeks. The efficacy of the therapy was assessed taking into account 1) response to therapy in 2 weeks from the beginning of therapy; 2) achievement and maintenance of clinical remission (persistent remission) within 12 weeks after the beginning of therapy.

Results and discussions. After 2 weeks 78 (86,7%) patients of the 1st group responded to the therapy with mesalazine Salofalk (stool frequency decreased to 4–6 t/day, presence of pathological impurities in the stool decreased, according to laboratory indices anemia and leukocytosis decreased, and the level of CRP and ESR decreased). Twelve patients (13,3%) did not have a proper response to therapy. In the 2nd group of patients receiving Mesacol mesalazine, 80 (83,4%) out of 96 patients responded to the therapy, and 16 patients (16,6%) did not respond. After 12 weeks, 78 (86,7%) of the 90 UC Group 1 patients who responded to mesalazine Salofalk treatment still had clinical remission. The Mayo index in the group decreased from an average of 7.98 ± 0.11 to 2.9 ± 0.24 points. After 12 weeks, in group 2 UC patients ($n = 96$), 80 patients (83,4%) who responded to Mesalazine Mesacol therapy also had clinical remission. The Mayo Index in Group 2 decreased on average from 7.8 ± 0.1 to 2.8 ± 0.25 points. One year after the start of Salofalk mesalazine therapy, clinical remission remained in 76 (84,4%) of the 90 UC patients who responded to therapy, of whom 32 (35,5%) had clinical endoscopic remission. In the second group of UC patients receiving Mesacol, clinical remission remained in 78 (82,0%) out of 96 patients who responded to therapy, clinical endoscopic remission - in 32 (35,5%) patients with UC. When comparing the duration of remission among UC patients receiving mesalazine Salofalk and patients receiving mesalazine Mesacol, there was no statistically significant difference ($p = 0.45$).

Conclusion. Mesalazines remain the first line of treatment for mild and moderate UC patients. Treatment of moderately active UC should start with oral mesalazine >2 g/day in combination with local mesalazine. Prolonged continuous use of Mesacol and Salofalk mesalazines for a year is comparable in efficacy.

Keywords: inflammatory bowel disease, Mayo index, mesalazine, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lishchinskaya A.A., Parfenov A.I. The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):80-86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-80-86.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, распространяющимся от прямой кишки в проксимальном направлении, и внекишечными (системными) проявлениями. ЯК относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля по причине рецидивирующего течения, частых осложнений, иногда требующих хирургического вмешательства, и сомнительного прогноза [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК в последние десятилетия. В экономически развитых странах она составляет до 30 человек на 100 000 населения, причем пик приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [2].

Выбор консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Для сохранения длительной ремиссии больной ЯК должен оставаться на постоянной противорецидивной терапии [3, 4]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется лишь у 1/4 больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у 1/5 из них. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20% больных переносят колэктомия в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [5].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повлияло на продолжительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений ЯК. Внедрение их в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормонозависимость ЯК, увеличить продолжительность безрецидивного периода, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств и улучшить качество жизни больных [6]. Однако традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм ЯК для купирования обострения, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [7]. В многочисленных клинических исследованиях доказана клиническая эффективность и безопасность препаратов 5-АСК. Систематические обзоры продемонстрировали, что пероральный прием 5-АСК в дозах более 2 г в день эффективнее, чем плацебо [8–11].

Механизм действия аминосалицилатов обусловлен ингибированием медиаторов воспаления (производных арахидоновой кислоты и провоспалительных цитокинов), участвующих в реализации межклеточных взаимодействий и развитии воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Высокие дозы 5-АСК и сульфасалазина подавляют продукцию простагландинов, а низкие могут ее стимулировать [8], так как простагландины при ВЗК играют такую же протективную роль для слизистой оболочки кишечника, как и для слизистой оболочки желудка при язвенной болезни.

Существуют различные формы препаратов 5-АСК для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным

поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия терапии при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: замедленного (пролонгированного) и немедленного (непролонгированного) высвобождения 5-АСК; покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (высвобождение 5-АСК во времени) [12]. Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т.к. достижение и поддержание ремиссии ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) [13]. К непролонгированным формам 5-АСК относятся таблетки Салофальк, Асакол и Месакол. Во избежание потери месалазина в верхних отделах ЖКТ эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Таблетки Салофальк покрыты защитной кишечнорастворимой оболочкой из эудрагита L – смолы, которая растворяется при pH выше 6,0 [14, 15]. Месакол имеет специальное кишечнорастворимое покрытие оболочки эудрагита L-100-55 (высвобождение при pH>5,5) и эудрагита S-100 (высвобождение при pH>7), что обеспечивает высокую внутрикишечную концентрацию месалазина [16].

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [4] при первой легкой атаке левостороннего или тотального колита назначают препараты месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазин 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель, при ответе на лечение терапия продолжается до 6–8 недель. В случае отсутствия эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС (клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг до 1–2 раз в сутки). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина не менее 1,5 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т. н. терапия выходного дня) увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. При среднетяжелой атаке левостороннего или тотального колита назначают препараты месалазина в таблетках в дозе 4–5 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут, ответ на проводимую терапию оценивают в течение 2 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5–2 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю. При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных стероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона, в сочетании с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. При достижении

ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

Однако работа по выбору наиболее рациональных схем терапии ЯК продолжается. Новые данные клинических исследований по эффективности и безопасности современных методов фармакотерапии в дополнение к данным по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике должны помогать врачебному сообществу разрабатывать наиболее оптимальные стратегии лечения с учетом клинических и социально-экономических факторов [17]. С учетом эффективности и безопасности каждого из этих препаратов можно прогнозировать частоту перевода больных на более интенсивную терапию системными ГКС и ГИБП.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕСАЛАЗИНАМИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель работы: сравнить эффективность лечения больных ЯК средней степени тяжести левостороннего и тотального поражения, получающих эквивалентные дозы месалазинов Месакол и Салофальк.

Материалы и методы. В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ мы провели сравнительный клинический анализ результатов лечения больных ЯК средней степени тяжести, получающих месалазин Месакол, содержащий метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер тип С (Эудрагит L-100) и метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер тип В (Эудрагит S-100), и месалазин Салофальк, содержащий метакриловой кислоты метилметакрилата сополимер (Эудрагит L-100).

Диагноз «ЯК» подтвержден с помощью колоноскопии, ирригографии, гистологического исследования.

Было обследовано и проанализировано 90 больных ЯК, получавших месалазин Салофальк (1-я группа), из них 41 (45,5%) мужчина и 49 (54,5%) женщин. Возраст больных составил от 18 до 66 лет, в среднем $35,8 \pm 2,5$ лет. Эффективность терапии в 1-й группе больных сравнили с 96 пациентами с ЯК, получавших месалазин Месакол (2-я группа). Вторая группа состояла из 42 (43,75%) мужчин и 54 (56,25%) женщин. Возраст больных составил от 18 до 68 лет, в среднем $37,1 \pm 3,1$ лет.

Пациенты, помимо приема месалазинов per os, получали месалазины местно в виде микроклизм, суппозитивов или ректальной пены в соответствии с клиническими рекомендациями.

Все больные ЯК обеих групп – 186 (100,0%), включенные в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания согласно критериям Truelove-Witts:

- частота стула ≥ 4 раз в сутки;
- пульс ≤ 90 уд/мин;
- температура тела $\leq 37,5$ °C;
- уровень Hb ≥ 105 г/л;
- СОЭ ≤ 30 мм/ч ч;
- уровень С-реактивного белка не выше 30 мг/л.

Основные демографические, клинические и лабораторные характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *таблицах 1 и 2*.

Лечебные мероприятия включали в себя назначение лекарственных препаратов, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений [1]. Эффективность терапии оценивали по ответу на терапию месалазинами, необходимости назначения глюкокортикостероидов, по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, С-РБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина через 12 недель от начала терапии (*табл. 3*) [18]. Исходные показатели индекса Мейо и основных лабораторных показателей обеих

● **Таблица 1.** Клинические и демографические характеристики больных ЯК 1-й группы и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of UC patients of the 1st group and average values of the main indicators of inflammatory process activity

Показатели	п, %, М ± м
Пол (м/ж), п (%)	41 (45,5%)/49 (54,5%)
Возраст (лет)	35,8 ± 1,1 (18–66)
Длительность заболевания (годы)*	5,4 ± 0,6 (2–8)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, п (%)	23 (25,5%)
Хроническое рецидивирующее течение, п (%)	67 (74,5%)
Распространенность поражения	
Левосторонний колит, п (%)	38 (42,2%)
Тотальный колит, п (%)	52 (57,8%)
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	7,98 ± 0,11
Гемоглобин, г/л	112,8 ± 0,85
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 0,3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	445,4 ± 9,7
СОЭ, мм/ч	21,95 ± 0,66
СРБ, мг/л	15,7 ± 0,7
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 0,3
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1169,3 ± 49,5

* Средняя ± ошибка среднего.

групп пациентов, представленные в *таблицах 1 и 2*, были сопоставимы ($p > 0,05$). Время наблюдения за пациентами составило 12 недель.

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии, были использованы: 1) ответ на терапию через 2 недели от начала терапии; 2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 12 недель после начала терапии. Клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. Через 2 недели от начала терапии месалазином Салофальк (1-я группа) большинство пациентов – 78 (86,7%) ответили на проводимую терапию препаратом месалазина. У пациентов сократилась частота стула до 4–6 р/сут, уменьшилось наличие патологических примесей в кале, по лабораторным показателям уменьшилась анемия, лейкоцитоз, снизился уровень СРБ, СОЭ. У 12 пациентов (13,3%) не было должного ответа на терапию. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию: сохраняющейся или незначитель-

● **Таблица 2.** Клинические и демографические характеристики больных ЯК 2-й группы и средние значения основных показателей активности воспалительного процесса

● **Table 2.** Clinical and demographic characteristics of UC patients of the 2nd group and average values of the main indicators of inflammatory process activity

Показатели	п, %, М ± м
Пол (м/ж), п (%)	42 (43,75%)/54 (56,25%)
Возраст (лет)	37,1 ± 1,26 (18–68)
Длительность заболевания (годы)*	4,0 ± 0,2 (2–14)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, п (%)	41 (42,7%)
Хроническое рецидивирующее течение, п (%)	54 (57,3%)
Распространенность поражения	
Левосторонний колит, п (%)	30 (31,25%)
Тотальный колит, п (%)	66 (68,75%)
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	7,8 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	113,2 ± 0,8
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,4 ± 0,3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	462,9 ± 9,1
СОЭ, мм/ч	21,7 ± 0,64
СРБ, мг/л	15,8 ± 0,7
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,4 ± 0,3
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1152,6 ± 48,5

* Средняя ± стандартное отклонение.

● **Таблица 3.** Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)
 ● **Table 3.** Severity of attack according to the UC activity index (Mayo index)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2 дня больше обычной	На 3–4 дня больше обычной	на 5 дней больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Примечание. Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [19] применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

но уменьшившейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ, прокальцитонина и фекального кальпротектина – пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [3, 4]. Во второй группе пациентов, которым была назначена терапия месалазином Месакол, не ответили на терапию 16 пациентов (16,6%), которым потребовалось назначение топических и системных ГКС. 80 (83,4%) из 96 пациентов ответили на терапию месалазином Месакол и продолжили лечение препаратом в комбинации с микроклизмами и суппозиториями месалазина в дозах, рекомендуемых Национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных ЯК.

Через 12 недель у 78 (86,7%) из 90 больных ЯК 1-й группы, ответивших на терапию месалазином Салофальк, сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,98 \pm 0,11$ до $2,9 \pm 0,24$ балла. Среди больных ЯК 2-й группы (n = 96) через 12 недель у 80 пациентов (83,4%), ответивших на терапию месалазином Месакол, также сохранялась клиническая ремиссия. Индекс Мейо во 2-й группе в среднем снизился с $7,8 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,25$ балла. Динамика основных лабораторных показателей представлена в таблице 4. При достижении ремиссии в 1-й группе проводилась поддерживающая терапия месалазином Салофальк в дозе 4 г/сут + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю; во 2-й группе – месалазином Месакол 4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю.

Через 26 недель мы провели интегрированный анализ исследования противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Поддерживающая фаза следовала сразу через 12 недель после противорецидивной терапии. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в среднем на уровне 2,2–2,3 балла. Проанализировано количество больных ЯК с заживлением слизистой оболочки толстой кишки. В 1-й группе их количество составило 32 (35,5%) пациента, во 2-й – 35 (36,45%). Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута более чем у 35% больных ЯК как в 1-й группе, так и во 2-й. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений (табл. 4).

Через 10 месяцев от начала терапии месалазином Салофальк у двух пациентов (2,2%), достигших клинической ремиссии ЯК, произошел рецидив заболевания: индекс Мейо повысился до 11 и 10 баллов, частота стула увеличилась до 10–12 р/сут с примесью крови, гемоглобин снизился до 98 и 102 г/л, уровень лейкоцитов повысился до 19×10^9 /л и $16,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – до 568×10^9 /л и 488×10^9 /л, СОЭ – до 56 и 44 мм/ч, СРБ – до 81 и 65 мг/л, уровень сывороточного железа снизился до 6,8 и 8,0 мкмоль/л соответственно, уровень фекального кальпротектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/г. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах.

Во 2-й группе пациентов в период между 7-м и 10-м месяцами наблюдения рецидив произошел также у двух больных ЯК (2,1%), достигших клинической ремиссии ЯК. Индекс Мейо повысился до 10 и 12 баллов, частота стула до 8–12 р/сут с примесью крови, гемоглобин снизился до 111 и 98 г/л, лейкоциты – 18×10^9 /л и 21×10^9 /л, тромбоциты 431×10^9 /л и 580×10^9 /л, СОЭ – 36 и 55 мм/ч, СРБ –

● **Таблица 4.** Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных язвенным колитом через 12 недель от начала терапии
 ● **Table 4.** Dynamics of clinical and laboratory indices in groups of patients with ulcerative colitis in 12 weeks from the beginning of therapy

№ п/п	Показатели	12 недель		p
		1-я группа (n = 90)	2-я группа (n = 96)	
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	$2,9 \pm 0,24$	$2,8 \pm 0,25$	p>0,05
2	Гемоглобин, г/л	$119,6 \pm 1,05$	$120,2 \pm 1,01$	p>0,05
3	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$8,6 \pm 0,26$	$8,4 \pm 0,3$	p>0,05
4	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$312,26 \pm 10,5$	$312,3 \pm 10,6$	p>0,05
5	СОЭ, мм/ч	$16,1 \pm 0,6$	$15,9 \pm 0,6$	p>0,05
6	СРБ, мг/л	$8,04 \pm 0,6$	$8,0 \pm 0,56$	p>0,05
7	Сывороточное железо, мкмоль/л	$13,3 \pm 0,5$	$13,2 \pm 0,5$	p>0,05
8	Фекальный кальпротектин, мкг/г	$409,3 \pm 44,85$	$435,5 \pm 47,3$	p>0,05

24 и 52 мг/л соответственно, уровень фекального каль-протектина составил в обоих случаях > 1800 мкг/г. Одному больному назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, второму – терапия ГИБП.

Таким образом, через год от начала терапии месалазином Салофальк клиническая ремиссия сохранялась у 76 (84,4%) больных ЯК из 90, ответивших на терапию, из них клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов. Во второй группе больных ЯК, получавших Месакол, клиническая ремиссия сохранялась у 78 (82,0%) больных из 96, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 32 (35,5%) пациентов с ЯК. При сравнении продолжительности ремиссии среди пациентов с ЯК, получавших месалазин Салофальк, и пациентов, получавших месалазин Месакол, статистически достоверной разницы не было ($p = 0,45$).

За год наблюдения в обеих группах больных, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Безопасность и переносимость являются важными аспектами поддерживающей терапии. Приведенный нами анализ также продемонстрировал, что оба месалазина Салофальк и Месакол хорошо переносятся у пациентов с ЯК обеих групп, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают, что месалазины остаются препаратами первой линии лечения больных ЯК легкой и средней степени тяжести. Лечение активного ЯК умеренной степени тяжести должно начинаться с перорального месалазина > 2 г/день в сочетании с местным месалазином. Длительный непрерывный прием месалазинов Месакол и Салофальк в течение года в качестве терапии ЯК сопоставим по своей эффективности.

В нашем исследовании в анализируемые группы были включены больные ЯК, которые достигли полной клинико-эндоскопической ремиссии, а также, возможно, и те, у кого не было достигнуто полного заживления слизистой оболочки кишки. Чтобы подтвердить наши выводы о сопоставимости терапии месалазином Салофальк с месалазином Месакол, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования.

Следует отметить, что работы, оценивающие эффективность месалазинов в период обострения заболевания и для поддержания ремиссии, весьма противоречивы, несмотря на большой клинический опыт применения данной группы препаратов.



Поступила / Received: 02.09.2019
Отрецензирована / Review 19.09.2019
Принята в печать / Accepted 23.09.2019

Список литературы

- Парфенов А.И. *Энтерология. Руководство для врачей*. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2009, 875 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19546916>.
- M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;(6):33-47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
- Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.-F., Allez M., D'Haens G., D'Hoore A., Mantzaris G., Novacek G., Öresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., Assche G.V. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуицких Е.Ю., Ваданая А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимебулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;(1):6-30. Режим доступа: https://gastroe.ru/files/rekomendatsii_yazvennyi_kolit_2017.pdf.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л. *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника*. М.: Миклош, 2008. 400 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/437299/>
- Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;(2):17-23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22471915>.
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Щодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013;(2):42-46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911742>.
- Sutherland L., May G., Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993;(118):540-549. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009.
- Sutherland L.R., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub2.
- Sutherland L.R., Roth D.E., Beck P.L. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-asa in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282747>.
- Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
- Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017;(15):44-50. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-44-50.
- D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturmiolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665-5670. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5665.
- Myers B., Evans D.N., Rhodes J., Evans B.K., Hughes B.R., Lee M.G., Richens A., Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196-200. doi: 10.1136/gut.28.2.196.
- Hardy J.G., Healey J.N.C., Reynolds J.R. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987;1(4):273-280. doi: 10.1111/j.1365-2036.1987.tb00627.x.
- Dew M.J., Harries A.D., Evans N., Evans B.K. and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6384):23-24. doi: 10.1136/bmj.287.6384.23.
- Балунов П.А. Фармакоэкономическая оценка применения 5-АСК при легком и среднетяжелом распространном (рецидивирующем) язвенном колите. *Медицинский совет*. 2017;(15):122-129. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-122-129.
- D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., Lémann M., Marteau P., Rutgeerts P., Schömerich J., Sutherland L.R. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
- Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.

References

1. Parfenov A.I. *Enterologiya. Rukovodstvo dlya vrachey = Enterology. Manual for physicians*. 2nd edition, supplemented and revised. Moscow: Medical Information Agency, 2009, 875 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19546916>.
2. M'Koma A.E. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33-47. doi: 10.4137/CGast.S12731.
3. Dignass A., Lindsay J. O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.-F., Allez M., D'Haens G., D'Hoore A., Mantzaris G., Novacek G., Öresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., Assche G.V. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
4. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Bolikhov K.V., Valuisikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Grigorev E.G., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Kostenko N.V., Kulyapin A.V., Morozova N.A., Muravev A.V., Nizov A.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Potapov A.S., Rumyantsev V.G., Svetlova I.O., Sitkin S.I., Timerbulatov V.M., Tkachev A.V., Tkachenko E.I., Frolov S.A., Khubezov D.A., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Shchukina O.B., Yakovlev A.A. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Koloproktologia*. 2017;1(1):6-30. (In Russ.) Available at: https://gastroe.ru/files/rekomendatsii_yazvennyi_kolit_2017.pdf.
5. Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel disease. Moscow: Miklosh, 2008; 400 c. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/437299/>
6. Knyazev O.V., Churikova A.A. Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence-based gastroenterology*. 2014;(2):17-23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22471915>.
7. Belousova E.A., Nikitina N.V., TSodikova O.M. Treatment of ulcerative colitis of light and moderate heavy current. *Farmateka = Pharmateca*. 2013;(2):42-46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18911742>.
8. Sutherland L., May G., Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993;(118):540-549. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009.
9. Sutherland L., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub2.
10. Sutherland L.R., Roth D.E., Beck P.L. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-asa in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(2):65-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23282747>.
11. Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
12. Shapina M.V., Khalif I.L. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):44-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-44-50.
13. D'Incà R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., Giron M.C., Sturniolo G.C. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5665-5670. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5665.
14. Myers B., Evans D.N., Rhodes J., Evans B.K., Hughes B.R., Lee M.G., Richens A., Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196-200. doi: 10.1136/gut.28.2.196.
15. Hardy J.G., Healey J.N.C., Reynolds J.R. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987;1(4):273-280. doi: 10.1111/j.1365-2036.1987.tb00627.x.
16. Dew M.J., Harries A.D., Evans N., Evans B.K., and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6384):23-24. doi: 10.1136/bmj.287.6384.23.
17. Balunov P.A. Pharmacoeconomic evaluation of 5-asa application in light and medium grave disseminated (recurring) ulcerative colitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):122-129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-122-129.
18. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., Lémann M., Marteau P., Rutgeerts P., Schölmerich J., Sutherland L.R. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
19. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лечения воспалительных заболеваний кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: kagramanova@me.com

Лицинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник лечения воспалительных заболеваний кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: lalbina@inbox.ru

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: asfold@mail.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Treatment of Inflammatory Diseases of the Intestines, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia; e-mail: oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Treatment of Inflammatory Diseases of the Intestines, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia; e-mail: kagramanova@me.com

Albina A. Lischinskaya, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Treatment of Inflammatory Diseases of the Intestines, Moscow State Budget Institution of Healthcare «Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov» of the Department of Healthcare of Moscow; 111123, Russia, Moscow, Entuziastov highway, 86; e-mail: lalbina@inbox.ru

Asfold I. Parfenov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Intestinal Pathology Department, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 86, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia; e-mail: asfold@mail.ru

Сложный пациент. Ведение больных с резистентными запорами

Е.И. Сас^{✉1,2}, ORCID: 0000-0002-8445-8363, e-mail: doctorsas@rambler.ru

В.Б. Гриневич¹, ORCID: 0000-0002-1095-8787, e-mail: grinevich_vb@mail.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Запор, как и подавляющее большинство заболеваний, в настоящее время ассоциируется с цивилизацией и урбанизацией. Согласно эпидемиологическим данным, этой нозологией страдают до 30% взрослого населения экономически развитых стран, среди которых преобладают женщины. Известно, что только один из четырех пациентов, страдающих задержкой стула, обращается к специалисту. Остальные ограничиваются советами знакомых, чтением популярной медицинской литературы либо консультацией фармацевта в аптеке. Таким образом, лишь 25% наших пациентов получают врачебную помощь (мы не можем говорить о качестве, тем не менее она врачебная), а 75%, как правило, лишь периодически пытаются компенсировать это состояние. Запор опасен развитием осложнений: вторичного колита, проктосигмоидита, геморроя, анальных трещин, парапроктита и самого грозного заболевания – колоректального рака. Терапия запора должна в первую очередь начинаться с изменения образа жизни. Наиболее часто употребляемыми являются препараты, раздражающие средства, усиливающие секрецию, потому что они очень быстро и надежно достигают эффекта. Так, препараты пикосульфата натрия (Регулакс®) являются одними из наиболее часто употребляемых и эффективных.

Ключевые слова: запор, терапия, нарушения двигательной функции кишечника, пикосульфат натрия

Для цитирования: Сас Е.И., Гриневич В.Б. Сложный пациент. Ведение больных с резистентными запорами. *Медицинский совет.* 2019;(14):88-92. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-88-92.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficult patient. Management of resistant constipation

Evgeny I. Sas^{✉1,2}, ORCID: 0000-0002-8445-8363, e-mail: doctorsas@rambler.ru

Vladimir B. Grinevich¹, ORCID: 0000-0002-1095-8787, e-mail: grinevich_vb@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 194100, Russia, Saint-Petersburg, 2, Litovskaya St.

Abstract

Just like the vast majority of diseases, constipation is now associated with civilization and urbanization. According to epidemiological data, up to 30% of the adult population of economically developed countries suffer from this nosology, among which women predominate. It is known that only one of four patients suffering from stool retention visit a specialist. The rest confine themselves to the advice of friends, reading of popular medical literature or consulting a pharmacist at the pharmacy. Thus, only 25% of our patients receive medical care (we cannot talk about quality, nevertheless, the care is medical), and 75%, as a rule, only periodically try to set off this condition. Constipation is dangerous as it may cause the development of complications: secondary colitis, proctosigmoiditis, hemorrhoids, anal fissures, paraproctitis and the most threatening disease – colorectal cancer. Therapy for constipation should first begin with lifestyle changes. The irritating agents that enhance secretion are the drugs that are most frequently used, because they very quickly and reliably achieve the effect. Thus, among the most commonly used and effective ones are sodium picosulfate (Regulax®) preparations.

Keywords: constipation, therapy, intestinal motor dysfunction, sodium picosulfate

For citing: Sas E.I., Grinevich V.B. Difficult patient. Management of resistant constipation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(14):88-92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-88-92.

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

ВВЕДЕНИЕ

Запор, как и подавляющее большинство заболеваний, в настоящее время ассоциируется с цивилизацией и урбанизацией. Согласно эпидемиологическим данным, этой нозологией страдают до 30% взрослого населения экономически развитых стран, среди которых преобладают женщины [1, 2]. В промышленно развитых странах задержкой стула страдает 2–6% населения молодого возраста, 18–24% – среднего и более 30% населения пожилого возраста. В Германии запор отмечается у каждого третьего взрослого жителя, в Великобритании – уже у более половины всех взрослых. Возникновению рассматриваемой патологии способствует ряд факторов, таких как изменение рациона питания, ограниченное поступление с пищей клетчатки, гиподинамия, применение ряда лекарственных средств [1, 3].

ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

Одной из причин превращения запора в болезнь цивилизации является как раз не вполне адекватное отношение общества к этой проблеме.

Запор не считается достаточным поводом для обращения к врачу, не является заболеванием, которое принято обсуждать с друзьями. Известно, что только один из четырех пациентов, страдающих задержкой стула, обращается к специалисту. Остальные ограничиваются советами знакомых, чтением популярной медицинской литературы либо консультацией фармацевта в аптеке. Таким образом, лишь 25% наших пациентов получают врачебную помощь (мы не можем говорить о качестве, тем не менее она врачебная), а 75%, как правило, лишь периодически пытаются компенсировать это состояние [4, 5].

Стоит отметить, что понимание термина «запор» пациентом и врачом не всегда сходится. Запор – это задержка опорожнения кишечника реже 3 раз в неделю, затрудненная дефекация, ощущение неполного опорожнения, твердый скудный стул (масса фекалий менее 35 г/сут). Но чаще для врача существует довольно четкий и простой критерий: стул реже 3 раз в неделю. Однако для пациента понятие «запор» может оцениваться как дефекация, сопровождаемая натуживанием, чувством неполного опорожнения или появлением дискомфорта (болезненности) во время или после дефекации, не только уменьшением количества опорожнений, но и изменением стула в сторону твердости и сухости¹. С этим связано введение так называемой Бристольской шкалы, которая позволяет провести оценку стула от водянистого при диарее до бобовидного при запорах [6].

Существует несколько классификаций запора как по признаку продолжительности заболевания, так и в зави-

симости от механизма развития. Первичный (собственно запор) возникает на фоне повышенной активности сегментарных сокращений, нарушения пропульсивной активности толстой кишки (инертная толстая кишка) или диссинергии тазового дна.

Вторичный запор является следствием какого-либо заболевания. Это могут быть опухоли, полипы кишки, заболевания других органов. Классическим примером в данном случае служит гипотиреоз, который всегда сопровождается снижением моторики [7].

Весьма распространена классификация по этиологическому принципу, включающая от 15 до 20 вариантов запоров: алиментарные, неврогенные, дискинетические, воспалительные, медикаментозные, эндокринные и т. д. В этой связи отдельно хочется выделить медикаментозные запоры [8]. Нередко терапия, которую мы предлагаем нашим пациентам в связи с другими заболеваниями, вызывает развитие запоров в качестве побочного эффекта. Невозможность отменить препараты, назначенные по жизненным показаниям, приводят нас к сложным ситуациям, когда надо одновременно лечить пациента и компенсировать побочные явления.

Весьма важной для выработки тактики лечения представляется следующая классификация: кологенные (с гипермоторной дискинезией или с гипомоторной дискинезией) и проктогенные запоры. При кологенных с гипермоторной активностью возникает спазм, который мешает функциональной активности. В этом случае лечение должно заключаться в применении мощных спазмолитиков. Прямо противоположное состояние – гипомоторная дискинезия кишки, когда ее недостаточная активность приводит к запорам. Применение спазмолитиков в данной ситуации может лишь усугубить процесс и привести к осложнениям. Проктогенные запоры возникают вследствие заболеваний органов тазового дна, которые рефлекторно влияют на моторику, например при обострении геморроя, трещинах прямой кишки, гинекологических заболеваниях. Воспалительная реакция передается на кишечную стенку, в значительной степени из-за болевых ощущений тормозится моторика верхних отделов кишечника [9].

По стадии компенсации выделяют компенсированные, субкомпенсированные, декомпенсированные запоры. До недавнего времени к субкомпенсированным относились запоры с частотой стула не реже одного раза в 10 дней, сейчас критерий пересмотрен, и к этой категории относят пациентов, имеющих стул не реже, чем раз в 7 дней. Пересмотр критериев был выявлен с помощью сильной корреляционной связи между запором и последующим развитием колоректального рака [10].

Для решения практических задач терапии полезными являются дополнительные классификации. Так, существует понятие эпизодического запора, длящегося эпизодами в течение 3 мес. Наверное, с ним сталкивался каждый человек в своей жизни. Например, во время

¹ Tack J., Mueller-Lissner S., Dubois D., Schenck F. Only 27% of European patients with chronic constipation are satisfied with current treatment options. UEGW/WCOG: *Gut*. 2009;58(II).

путешествия, когда изменение условий проживания и характера питания могут вызвать задержку стула. Помимо этого, причинами эпизодического запора могут быть стрессовые ситуации, повышенный объем работы. Как правило, с исчезновением провоцирующего фактора нивелируется и запор. Тем не менее эпизодические запоры требуют терапевтического вмешательства в виде симптоматических слабительных средств, которые разрешают ситуацию. Хронические запоры продолжаются более 3 мес. и являются следствием каких-либо патологических процессов в организме человека или постоянного воздействия негативных внешних факторов [10, 11].

При запоре, как правило, изменяются все три функции толстой кишки: моторная, абсорбционная и секреторная. Первая – это, безусловно, моторная. Выделяют 4 основных типа сокращений толстой кишки: сегментирующие, перистальтические, масс-сокращения и антиперистальтические. В норме они присутствуют в определенной пропорции, при запоре начинают преобладать непропульсивные сегментирующие и антиперистальтические сокращения, снижается пропульсивная активность и повышается тонус сфинктеров [12].

Одна из основных функций толстой кишки – обратное всасывание воды. В организме секретируется около 1,5–2 л сока поджелудочной железы, 3–4 л желудочного сока, желчь, т.е. в просвет кишки выделяется большое количество воды и микролитов, которые не должны быть потеряны. Кишка продолжает выполнять свою абсорбционную функцию даже в условиях замедления продвижения каловых масс, и это приводит к их высыханию, изменению свойств, уменьшению объема. А объем каловых масс – основной раздражающий фактор для сокращений кишки. Кишечник никогда не будет «гонять воздух», он работает только на объем содержимого. Таким образом, замыкается патологический круг – снижение перистальтики – уменьшение объема – усугубление запора. Третья функция – секреторная. На фоне стаза нарушается секреция, изменяется пристеночная микрофлора, нарушается состояние микробно-тканевого комплекса. Микрофлора активно влияет на эпителий, а от степени кровоснабжения слоев кишечной трубки, скорости поступления питательных веществ, качества секретируемой слизи – места обитания микроорганизмов – зависит состав микрофлоры. Поэтому сейчас уже говорят не просто о кишечной микрофлоре, а о микробно-тканевом комплексе, который включает и микробы, и пристеночную слизь, и эпителиоциты, и подслизистые слои. Как только на фоне запора изменяется его состояние, изменяется и секреторная активность кишки, что также приводит к прогрессированию запора.

Таким образом, можно сказать, что запоры возникают вследствие нарушения моторной функции кишечной стенки, высыхания каловых масс и несоответствия объемов толстой кишки и кишечного содержимого.

Также весьма актуальной в настоящее время представляется связь запоров с психологическим состоянием пациента. Широко обсуждается такая проблема, как синдром раздраженного кишечника (СРК), балансирующий на тонкой грани между психосоматическим заболеванием и соматическим проявлением психического заболевания. Без стресса в принципе жизнь невозможна. Как говорил Селье, «стресс – это вкус и запах жизни», только вся эта гамма чувств и ощущений позволяет нам приходить в отчаяние и восторг. Но когда амплитуда чересчур велика, некоторые люди не выдерживают, и это приводит к срывам с развитием психосоматического заболевания, в данном случае СРК. Именно здесь может быть точка применения симптоматической терапии – слабительных препаратов. Вовремя принятые средства приводят к разрыву патологической цепочки, не формируется доминанта заболевания, что позволяет на этом этапе прервать формирование заболевания либо отсрочить его.

Запор опасен развитием осложнений: вторичного колита, проктосигмоидита, геморроя, анальных трещин, парапроктита и самого грозного заболевания – колоректального рака [13]. Следует отдельно отметить, что проблемы со стулом могут негативно сказываться и на состоянии всего организма: запоры способствуют активации условно-патогенной микрофлоры, нарушению функционального состояния микробно-тканевого комплекса и в дальнейшем – изменению иммунной системы организма и липидно-углеводного метаболизма. В настоящее время установлено, что бактериальный липополисахарид, поступающий из кишечника, индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к формированию первичной инсулинорезистентности, а это основа метаболического синдрома – первого шага к атерогенезу и, соответственно, к цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.

Терапия запора должна в первую очередь начинаться с изменения образа жизни. Есть четкая связь гиподинамией и развития запора; даже для молодых людей проведение более 8 часов в сидячем положении является фактором развития запора. Человек должен в норме проходить в сутки от 8 до 10 км, это его нормальная функциональная активность, которая должна сопровождаться активностью кишечника. Изменение внутрибрюшного давления на фоне слабости мышц пресса тоже способствует формированию запоров. Таким образом, необходима достаточная физическая активность днем и глубокий сон. Необходимость полноценного сна обусловлена тем, что ночь – время активности парасимпатической нервной системы, которая способствует синхронизации работы органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и кишечника.

Следующее – это, безусловно, питание. Существует ряд продуктов, которые способствуют нормализации моторно-эвакуаторных свойств кишечника: овощи, сухофрукты, отруби, натуральные минеральные воды, кисломолочные продукты. Анализ питания в настоя-

щее время показал, что подавляющее большинство людей потребляет много жиров, и содержание их в суточном рационе превышает 40% при норме не более 25%. Кроме того, резко снизилось потребление пищевых волокон, содержание которых в суточном рационе должно быть не менее 30–40 г, в то время как современный человек потребляет не более 15–20 г. Соленья и маринады стимулируют моторику, но противопоказаны при большинстве гастроэнтерологических заболеваний. Жиры, которые стимулируют выделение желчи и моторику кишечника, могут рассматриваться с большими ограничениями, поскольку их употребление ограничивается при хроническом панкреатите и холецистите. Белые сухие натуральные вина могут стимулировать моторику кишечника, но при их употреблении часто возникают трудности с дозировкой.

В лечении запоров активно применяется медикаментозная терапия.

Все слабительные препараты подразделяются на 4 группы. Первая – раздражающие средства, усиливающие секрецию, влияющие на эпителиальные, гладкомышечные, нервные клетки. Сюда относятся препараты антрахинона и производные диметилметана. Вторая группа – осмотические вещества, которые за счет повышения осмотического давления в кишечнике стимулируют выход воды в просвет кишки и увеличивают объем каловых масс. Третья – средства, увеличивающие объем кишечного содержимого, – отруби и семя подорожника и, наконец, четвертая группа – размягчающие каловые массы средства – минеральные масла.

Наиболее часто употребляемыми являются препараты первой группы, потому что они очень быстро и надежно достигают эффекта. Так, препараты пикосульфата натрия (Регулак®) являются одними из наиболее часто употребляемых и эффективных. Регулак® является пролекарством и метаболизируется кишечной микрофлорой с отщеплением молекулы пикосульфатного радикала и образованием активного дифенола, который обладает раздражающим эффектом на слизистую оболочку, проявляющимся увеличением секреторной активности, увеличением кишечного содержимого и стимуляцией моторики кишечника. Прием Регулак® позволяет воздействовать на моторику и нормализовать ее активность независимо от этиологии запоров [14]. Преимуществом препарата является, прежде всего, управляемость эффектом, который наступает в течение 10–12 ч и который можно модулировать изменением дозировки. Второе – это безопасность приема, препарат разрешен для приема детям с 4 лет, не были отмечены побочные эффекты у беременных, но в инструкции указывается на необходимость консультации со специалистом в первом триместре. Регулак® не всасывается в системный кровоток, поэтому комбинация с другими препаратами является эффективной и безопасной. Эффекты препарата локализуются преимущественно на уровне толстой кишки [15].

Показаниями для приема Регулак® являются гипотония толстой кишки у пациентов пожилого возраста и, что очень важно, запоры у лежачих больных. Этот же препарат может применяться для нормализации стула при обострении геморроя, проктита, анальных трещин, при подготовке к инструментальным и рентгенологическим исследованиям в комбинации с препаратами, которые устраняют явления метеоризма и повышенного газообразования.

Однако одной из наиболее частых ошибок пациентов при лечении запоров является игнорирование необходимости модификации жизни. Достаточное количество воды и клетчатки, двигательная активность (от дыхательных упражнений до занятий йогой) являются фундаментальной основой для полноценной реализации лечебными препаратами своего терапевтического потенциала. Следующей ошибкой является отсутствие адекватной терапии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Так, заболевания билиарной системы, сопровождающиеся нарушением выделения желчи (билиарной недостаточности), являются мощным триггером развития запоров. Изменения микробиоты кишечника могут стать причиной развития как диареи, так и запоров. Поэтому часто терапия запоров должна носить комплексный характер, а зачастую и персонализированный. Не менее значимый характер носит длительность терапии: формирование запора носит длительный характер – сопоставимым должна быть по длительности и его терапия. Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта требует времени, а нарушение рекомендуемой длительности терапии приводит к быстрому рецидиву и формированию ложного образа «резистентного запора».

Применение метода обратной связи (biofeedback) хорошо зарекомендовало себя лишь в тех случаях, когда запор связан с нарушениями акта дефекации (диссинергией мышц тазового дна). Значительно меньший эффект дает этот метод в тех случаях, когда запор обусловлен замедленным транзитом. Кроме того, данный способ лечения предполагает наличие специальной аппаратуры и участие опытного психотерапевта, что делает проблематичным его широкое применение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффективность терапии хронического запора будет определяться реализацией терапевтического воздействия на основные звенья патогенеза, а также строгостью соблюдения пациентом медицинских рекомендаций. Нарушение, частичное соблюдение рекомендуемых мероприятий, равно как и сокращение длительности терапии, приводит к ложному формированию образа «резистентного запора».



Поступила / Received: 08.07.2019
Отрецензирована / Review: 27.07.2019
Принята в печать / Accepted: 15.08.2019

Список литературы

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Обстипационный синдром. *Медицинский вестник МВД*. 2012;(4):42–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17861889>.
2. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:130. doi: 10.1186/s12876-015-0366-3.
3. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Березутская О.Е., Головкина Н.Л., Гуртовенко И.Ю. *К вопросу о лечении запора у пожилых пациентов*. Москва; 2012: 95–101. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21254438>.
4. Lembo A., Camilieri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1360–1368. doi: 10.1056/NEJMra020995.
5. Johanson I.F. Review of the Treatment Options for Chronic Constipation. *MedGenMed*. 2007;9(2):25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955081>.
6. Cash B.D., Chey W.D. The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005;22:1047–1060. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02696.x
7. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
8. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480–1491. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
9. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(Suppl 1):S1-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50613_1.x.
10. Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(1):4-10. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00835.x.
11. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920-924. doi: 10.3109/00365529709011203.
12. Velio P., Bassotti G. Chronic idiopathic constipation: pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22(3):190-196. doi: 10.1097/00004836-199604000-00008.
13. Tack J., Müller-Lissner S., Stanghellini V., Boeckxstaens G., Kamm M.A., Simren M., Galmiche J.P., Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Aug;23(8):697-710. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
14. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. doi: 10.1136/gut.2010.227132.
15. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(10):736–749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358085/>

References

1. Mayev I., Samsonov A., Dicheva D., Andreyev D. Obstipation syndrome. *Meditsinskiy vestnik MVD = MIA Medical Bulletin*. 2012;(4):42–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17861889>.
2. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:130. doi: 10.1186/s12876-015-0366-3.
3. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Berезутская O.E., Golovkina N.L., Gurtovenko I.Yu. Towards the treatment of constipation in elderly patients. Moscow; 2012: 95–101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21254438>.
4. Lembo A., Camilieri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1360–1368. doi: 10.1056/NEJMra020995.
5. Johanson I.F. Review of the Treatment Options for Chronic Constipation. *MedGenMed*. 2007;9(2):25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955081>.
6. Cash B.D., Chey W.D. The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005;22:1047–1060. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02696.x
7. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
8. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480–1491. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
9. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(Suppl 1):S1-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50613_1.x.
10. Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(1):4-10. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00835.x.
11. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920-924. doi: 10.3109/00365529709011203.
12. Velio P., Bassotti G. Chronic idiopathic constipation: pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22(3):190-196. doi: 10.1097/00004836-199604000-00008.
13. Tack J., Müller-Lissner S., Stanghellini V., Boeckxstaens G., Kamm M.A., Simren M., Galmiche J.P., Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Aug;23(8):697-710. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
14. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. doi: 10.1136/gut.2010.227132.
15. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(10):736–749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358085/>

Информация об авторах:

Сас Евгений Иванович – д.м.н., профессор 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7(904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru

Гриневич Владимир Борисович – д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) – президент Панкреатического клуба; тел.: + 7(921) 439-15-58

Information about the authors:

Sas Evgeny Ivanovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, the 2nd Chair for Therapy (Continuing Medical Education), Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7(904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru

Grinevich Vladimir Borisovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Colonel of Military Medical Service, Head of the 2nd Chair for Therapy (Continuing Medical Education), Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; Vice-President Gastroenterological Scientific Society of Russia (NOGR) – President of Pancreatic Club; tel.: + 7(921) 439-15-58

Клинический опыт применения кишечного антибиотика рифаксимин при целиакии

Л.С. Орешко , ORCID: 0000-0002-2726-9996, e-mail: oreshkol@yandex.ru

Е.А. Семенова, ORCID: 0000-0001-7606-2556, e-mail: kynardy@yandex.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Статья посвящена новым возможностям в лечении наследственных заболеваний кишечника, сопровождающихся снижением кинетической активности или отсутствием энтеральных ферментов, включая целиакию. Несмотря на строгое соблюдение элиминационной диеты, у части пациентов возникают СРК-подобные симптомы (синдром раздраженного кишечника), причиной которых может быть нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Дисбиотические расстройства играют определенную роль в патогенезе появления СРК-подобной симптоматики и осложняют течение целиакии, что требует использования антибактериальных препаратов. Наличие побочных эффектов при использовании системных антибактериальных препаратов ограничивает их применение. В связи с этим поиск путей коррекции кишечной микрофлоры, как и изучение различных подходов к поддержанию микроэкологии кишечника в состоянии физиологического равновесия у больных целиакией, является актуальным для медицинской науки.

В статье представлен клинический пример успешного и безопасного применения препарата с низкой всасываемостью, высокой антибактериальной активностью – рифаксимины у больной целиакией для коррекции дисбиотических нарушений.

Ключевые слова: целиакия, дисбиоз, СИБР, рифаксимин, безглютеновая диета

Для цитирования: Орешко Л.С., Семенова Е.А. Клинический опыт применения кишечного антибиотика рифаксимин при целиакии. *Медицинский совет*. 2019;(14):94-98. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-94-98.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical experience with the use of the intestinal antibiotic Rifaximin for celiac disease.

Ludmila S. Oreshko , ORCID: 0000-0002-2726-9996, e-mail: oreshkol@yandex.ru

Elena A. Semenova, ORCID: 0000-0001-7606-2556, e-mail: kynardy@yandex.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstracts

The article is devoted to new possibilities in the treatment of hereditary intestinal diseases, accompanied by a decrease in kinetic activity or the absence of enteric enzymes, including celiac disease. Despite strict adherence to the elimination diet, some patients develop IBS-like symptoms, which may be caused by a violation of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora. Dysbiotic disorders play a role in the pathogenesis of the appearance of IBS-like symptoms and complicate the course of celiac disease, which requires the use of antibacterial drugs. The presence of side effects when using systemic antibacterial drugs limits their use. In this regard, the search for ways to correct the intestinal microflora, as well as the study of various approaches to maintaining the intestinal microecology in a state of physiological equilibrium in patients with celiac disease, are relevant for medical science. The article presents a clinical example of the successful and safe use of a drug with low absorption, high antibacterial activity – rifaximin in a patient with celiac disease to correct dysbiotic disorders.

Keywords: celiac disease, disbiosis, small bowel bacterial overgrowth, rifaximin gluten-free diet

For citation: Oreshko L.S., Semenova E.A. Clinical experience with the use of the intestinal antibiotic Rifaximin for celiac disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):94-98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-94-98.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире растет заболеваемость, обусловленная дисрегуляцией и нарушением функций (энзиматических) ферментных систем организма, которые приводят к нарушению пищеварения, ферментации и всасывания нутриентов. Регулирование ферментативной активности тонкой кишки, в частности мембранное пищеварение,

сопровождается присутствием ферментов на поверхности щеточной каймы энтероцитов, которые осуществляют гидролитические функции на мембране микроворсинок [1]. Мембранный гидролиз является функцией энтероцитов, детерминируется на молекулярном уровне и зависит от совокупности фермент-мембранных комплексов. Работами А.М. Уголева (1972) показано, что щеточная кайма представляет собой многофункциональную структу-

ру, включающую микроворсинки и фермент-мембранные комплексы, и выполняет роль специального бактериального фильтра. Ультрапористость структуры щеточной каймы, фермент-мембранные комплексы и гликокаликс имеют большое физиологическое значение в процессе многоступенчатой адсорбции, гидролиза, а главное, все стадии гидролиза и начальные этапы транспорта нутриентов протекают в стерильных условиях, что является важной функциональной характеристикой мембранного пищеварения.

Заболевания кишечника, сопровождающиеся снижением кинетической активности или отсутствием энтеральных ферментов, включают целиакию и другие ферментопатии. Такая патология характеризуется рецидивирующим течением, хроническим иммунным воспалением пищеварительного тракта, развитием атрофического процесса слизистой оболочки (СО) и дисбиотическими расстройствами [2]. Несостоятельность кишечных пептидаз обеспечивает резистентность пептидов к кишечному протеолизу, ослабление межклеточных контактов, что способствует нарушению проницаемости мембраны и проникновению нерасщепленных пептидов в собственную пластинку СО тонкой кишки. Развитие синдрома мальдигестии и накопление негидролизированных субстратов в зоне щеточной каймы является условием и предрасполагающим фактором возникновения дисбиотических нарушений, проявляющихся дефицитом симбиотной флоры и повышенным ростом различной условно-патогенной флоры (УПФ). Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке вызывает дезинтеграцию энтероцитов, оказывает прямое повреждающее воздействие микробных токсинов на структуру и активность мембранных ферментов щеточной каймы, а снижение ферментативной активности приводит к вторичному нарушению мембранного пищеварения [3].

Велико значение микрoэкологической системы: нормальная микрофлора кишечника участвует в сдерживании роста и размножения условно-патогенных микроорганизмов и обладает универсальным иммуномодулирующим эффектом. Бифидо- и лактобактерии отличаются антагонистической активностью в отношении патогенных бактерий, регулируют количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, замедляют рост и размножение в нем патогенных и условно-патогенных микробов. Дисбиотические расстройства служат механизмом возникновения разнообразных патологических процессов и являются общим звеном в патогенезе различных гастроэнтерологических заболеваний, приводящих к дестабилизации гомеостаза и развитию метаболических нарушений [2–4].

ВТОРИЧНЫЙ ДИСБИОЗ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ

Классическим примером хронического детерминированного кишечного расстройства принято считать целиакию – аутоиммунное заболевание с повреждением СО тонкой кишки на уровне щеточной каймы [4–6]. Это наследственная патология, при которой происходит нарушение мембранного гидролиза белка злаков, накопление

нерасщепленных субстратов и развитие дисбиотических нарушений макроорганизма.

Основными факторами при целиакии, способствующими развитию дисбиоза, является поступление в тонкую кишку негидролизированных субстратов в результате неполного гидролиза белка клейковины, вызывающих изменения моторной и секреторной функций различных отделов пищеварительного тракта. Основная роль в формировании дисбиотических расстройств при целиакии принадлежит нарушению симбиотического равновесия (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов) между размножающейся УПФ и защитными факторами макроорганизма [3, 7]. На формирование равновесия микробиоценоза проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта влияет морфо-функциональное состояние тонкой кишки и иммунокомпетентных образований, ассоциированных с СО кишечника. Условно-патогенные бактерии, колонизирующие СО кишечника, вызывают нарушение всасывания углеводов, жирных кислот, аминокислот, азота, витаминов, конкурируют с микроорганизмами полезной флоры за участие в ферментации и усвоении питательных веществ, поступающих с пищей. Продукты метаболизма, такие как индол, скатол, сероводород, токсины, продуцируемые условно-патогенными бактериями, усугубляют симптомы интоксикации, подавляют регенерацию СО, угнетают перистальтику и обуславливают развитие диспепсического синдрома [8, 9]. Основным в терапии целиакии является пожизненное исключение продуктов, содержащих глютен. В случае соблюдения патогенетических диетических рекомендаций в клиническом течении болезни происходит постепенное исчезновение клинических проявлений болезни и функциональное восстановление энтероцитов. В случае соблюдения патогенетических диетических рекомендаций в клиническом течении целиакии происходит уменьшение и исчезновение клинических проявлений болезни на фоне функционального восстановления энтероцитов щеточной каймы, ремиссии. Однако, несмотря на строгое соблюдение элиминационной диеты, у части пациентов возникают СРК-подобные симптомы, такие как вздутие, нарушение консистенции стула, причиной которых может быть нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [3, 10–14]. Дисбиотические расстройства играют определенную роль в патогенезе появления СРК-подобной симптоматики и осложняют течение целиакии, что требует использования антибактериальных препаратов. Аргументом в пользу дисбиоза является то, что использование антибактериальных препаратов при лечении целиакии часто бывает эффективным.

Однако наличие побочных эффектов при использовании системных антибактериальных препаратов ограничивает их применение. В связи с этим поиск путей коррекции кишечной микрофлоры, как и изучение различных подходов к поддержанию микрoэкологии кишечника в состоянии физиологического равновесия у больных целиакией, является актуальным для медицинской науки [10, 14].

Одним из патогенетически обоснованных методов лечения целиакии является использование препарата с низкой всасываемостью, высокой антибактериальной активностью – рифаксимина [15–20].

Рифаксимин относится к агонистам специфического человеческого прегнан-Х-рецептора, который необратимо связывает бета-субъединицей фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и ингибирует синтез РНК и белков бактерий. Клинические исследования использования при целиакии доказали положительное влияние рифаксимины, направленного на коррекцию нарушенного кишечного микробиоценоза [19, 21]. Учитывая высокую антибактериальную активность рифаксимины, свойства антигенной стимуляции при генетически обусловленных дефектах в иммунорегуляции СО пищеварительного тракта, приводим *клинический случай* применения данного препарата у пациентки с целиакией [16, 18, 19].

На приеме пациентка Я. 45 лет, библиотечкарь. Обратилась за консультацией гастроэнтеролога в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в ноябре 2013 г. с жалобами на периодическое вздутие, урчание живота и послабление стула в течение 2 лет на фоне соблюдения строгой безглютеновой диеты (БГД). Из анамнеза известно, что с 1996 г. пациентку беспокоила диарея, в связи с чем неоднократно проводилось обследование у инфекциониста и гастроэнтеролога. Инфекционная патология была исключена, по данным УЗИ брюшной аорты и ее ветвей выявлен гемодинамически значимый стеноз чревного ствола до 70%, по поводу которого в 1997 г. проведено оперативное лечение (декомпрессия чревного ствола). Однако после лечения симптомы кишечной диспепсии сохранялись, пациентка отметила снижение массы тела на 6 кг за 3 месяца, боли в области костей предплечий. По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение ЩФ до 400 МЕ/л и снижение уровня витамина Д до 15 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), соответствующее умеренной степени гиповитаминоза. По результатам денситометрии выявлена недостаточность минеральной плотности костной ткани лучевой кости на 34% от возрастной нормы костей предплечий и кистей рук, что и было расценено как вторичный остеопороз на фоне синдрома мальабсорбции [22].

В связи с сохраняющейся кишечной симптоматикой с признаками системных нарушений диагностический путь обследования был направлен на скрининг генетической патологии органов пищеварения – целиакии. По совокупности данных клинической картины и результатов гистологического исследования биоптатов залуковичного отдела СО двенадцатиперстной кишки (1-я стадия, лимфоцитарная инфильтрация), генетического тестирования (HLA-DQ2 и HLA-DQ8) в 2001 г. пациентке установлен диагноз целиакии, осложненной остеопорозом и вторичным дефицитом витамина Д, что послужило поводом инициации патогенетической диетотерапии в комбинации с препаратами кальция и витамина Д [2, 7, 23]. На фоне терапии пациентка отмечала уменьшение частоты диареи, появление оформленного стула, по результатам контрольной денситометрии в 2002 г. выявлено частичное купирование дефицита минеральной плотности костей до 24% от возрастной нормы на фоне нормализации уровня витамина Д в крови.

Однако с весны 2011 г. отметила появление симптомов кишечной диспепсии. В рамках обследования прово-

дился поиск ферментативной недостаточности поджелудочной железы (эластаза выше 250 ед, биохимические маркеры в пределах референсных значений), нарушений билиарной системы (УЗИ органов брюшной полости: признаки перегиба в области дна желчного пузыря без изменения его функции), органической патологии толстой кишки (фиброколоноскопия – признаки умеренного катарального колита, гистологически без признаков атрофии и нозологической принадлежности). При исследовании кала выявлены признаки колитического синдрома и дисбиоза 1-й степени. Проводилась терапия препаратами пробиотического ряда с кратковременным положительным эффектом в виде непродолжительного купирования диарейного синдрома и тенденции к увеличению представителей нормальной микрофлоры толстой кишки. Однако признаки повышенного газообразования сохранялись в течение всего периода лечения, что явилось поводом ограничений в объеме питания и исключения ряда продуктов.

При объективном обследовании – пониженного питания, рост 170, вес 46,7 кг, ИМТ 16,2 кг/см², нарушение осанки, кожные покровы обычной окраски, чистые, сухие. Границы сердца в норме, тоны сердца ритмичные, аускультативные признаки пролапса митрального клапана, звучные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык обложен налетом белого цвета по всей поверхности. Живот мягкий, безболезненный, вздут. Край печени не выступает из-под реберной дуги, не пальпируется. Размеры печени по Курлову 10 * 9 * 7 см. Пузырные симптомы отрицательные.

Для оценки динамики атрофических изменений СО на фоне БГД выполнена контрольная эзофагогастродуоденоскопия с гистоморфологическим исследованием биоптатов, результаты которого подтвердили ремиссию основного заболевания с восстановлением ультраструктуры кишечной стенки. Таким образом, в виде основной причины клинической симптоматики рассматривалось наличие дисбиоза 3-й степени вследствие длительного соблюдения БГД на фоне дефицита пищевых волокон [10, 12, 24, 25]. Учитывая, что предыдущая диагностика дисбиоза основывалась на посевах кала, позволяющих оценить лишь микрофлору дистальных отделов толстой кишки, рекомендовано проведение полимеразной цепной реакции фекалий в режиме реального времени, обладающей большей диагностической точностью и чувствительностью. По полученным данным, у пациентки определялась 3-я степень дисбиотических нарушений, характеризующаяся выраженным дефицитом бифидобактерий, лактобацилл, дисбалансом в количестве и качестве кишечных палочек (увеличение лактозонегативных вариантов), сопровождающаяся ростом транзитной микрофлоры – плазмокоагулирующих стафилококков.

С учетом представленных данных, диагноз был модифицирован:

Осн.: «Целиакия, типичный вариант. DQ2/DQ8 – позитивная форма».

Соп.: «Дисфункциональное расстройство желчного пузыря. Аномалия желчного пузыря».

Осложнения: «Дисбиоз кишечника 3-й степени. Синдром нарушенного всасывания. Белково-калорийная недостаточность 2-й степени. Вторичный остеопороз».

Терапией выбора дисбиоза кишечника в данном случае явился рифаксимин – кишечный антибиотик с широким спектром действия (Грам(+), Грам(-)-анаэробная и аэробная флора), обладающий низким риском развития осложнений и бактериальной устойчивости. Режим дозирования и длительность приема выбраны согласно официальной инструкции: 200 мг по 2 таблетки x 2 раза – 7 дней. Для восполнения нормальной микрофлоры в схему лечения включен препарат пробиотического ряда Энтерол по 1 капсуле 2 раза в день – 14 дней. После окончания курса терапии пациентка отметила положительный клинический ответ, что сопровождалось исчезновением избыточного количества УПФ и тенденцией к росту представителей нормальной флоры по результатам контрольного исследования кала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под маской целиакии в клиническом течении скрываются и СРК-подобные симптомы, причиной которых являются дисбиотические расстройства. Следует отметить, что нарушение состава микрофлоры кишечника носит как первичный характер, так и возникает вследствие дефицита пищевых волокон в рационе на фоне длительного соблюдения БГД. Данный клинический пример иллюстрирует успешное и безопасное применение рифаксимины у большой целиакией, осложненной вторичным дисбиозом с дефицитом лакто- и бифидофлоры и ростом УПФ, что позволяет использовать его для коррекции дисбиотических нарушений.



Поступила / Received 02.09.2019
Оценена / Review 16.09.2019
Принята в печать / Accepted 19.09.2019

Список литературы

- Sahoo S., Thiele I. Predicting the impact of diet and enzymopathies on human small intestinal epithelial cells. *Hum Mol Genet.* 2013;22(13):2705–2722. doi:10.1093/hmg/ddt119.
- Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Крумс Л.М., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ревнова М.Ф., Мухина Ю.Г., Шербаков П.Л., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Хомерики С.Г., Ротин Д.Л., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухликова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джулай Г.С., Тетраушвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Сайфутдинов Р.Г., Ливзан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017;89(3):94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394-107.
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Комличенко Е.В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(01):8–30. Режим доступа: <http://www.nogr.org/index.php/2017r/01-137>.
- Лазебник Л.Б., Немцов В.И., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Осипенко М.Ф., Радченко П.Г., Селиверстов П.В., Соловьева Е.А., Шабанова А.А., Журавлева М.С., Карпов А.А., Федоров Е.Д. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(5):4–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-podiagnostike-i-lecheniyu-tseliakii-vzroslykh>.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac disease. 2016. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceeliac-disease>.
- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. *Медицинский совет.* 2016;(14):88–95. doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-88-95.
- Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M. High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Celiac Patients With Persistence of Gastrointestinal Symptoms After Gluten Withdrawal. *American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(4):839–843. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x.
- Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.* 2019. pii: nmz080. doi: 10.1093/advances/nmz080.
- Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):150–162. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
- Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A., Lahr B.D., Wu T.-T., Murray J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–1420. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
- Krauss N., Schuppner D. RETRACTED: Monitoring Nonresponsive Patients Who Have Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2006;16(2):317–327. doi: 10.1016/j.giec.2006.03.005.
- Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223–231. doi: 10.1177/2040622313496126.
- Экспериментальная и клиническая фармакология селективного кишечного антибиотика рифаксимины. Редакционная статья. *Педиатрическая фармакология.* 2008;(5):120–128. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/868/0>.
- Белоус С.С., Халиф И.Л., Головенко О.В. Роль рифаксимины в коррекции СРК-подобной симптоматики у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(3):63–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rifaksimina-v-korreksii-srk-podobnoy-simptomatiki-u-patsientov-s-vospalitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika>.
- Shayto R.H., Mrad R.A., Ala I. Sharara Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.
- Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2019;(31):434–450. doi: 10.1097/MEG.0000000000001311.
- Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:604–616. doi:10.1111/apt.13928.
- Wang H., Braun C., Enck P. Effects of Rifaximin on Central Responses to Social Stressa Pilot Experiment. *Neurotherapeutics.* 2018;(15):807–818. doi: 10.1007/s13311-018-0627-2.
- Chang M.S., Green Peter H.R. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012;5(1):31–36. doi:10.1177/1756283X11422264.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древалев А.В., Загородник Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова О.Ю., Юренева С.В., Якушевская О.В., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;(63(6)):392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Генетические маркеры целиакии: современные представления. *Педиатр.* 2014;5(2):19–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-tseliakii-sovremennye-predstavleniya>.
- Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015;(7(8)):6900–6923. doi: 10.3390/nu7085314.
- Emilsson L., Semrad C.E. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiac Risk Factors: Going Gluten-Free, for Better or Worse? *Dig Dis Sci.* 2017;(62(9)):2215–2216. doi: 10.1007/s10620-017-4649-0.

References

- Sahoo S., Thiele I. Predicting the impact of diet and enzymopathies on human small intestinal epithelial cells. *Hum Mol Genet.* 2013;22(13):2705–2722. doi:10.1093/hmg/ddt119.
- Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Mayev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Krums L.M., Belmer S.V., Borovik T.E., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kornienko E.A., Khavkin A.I., Potapov A.S., Revnova M.O., Mukhina Yu.G., Shcherbakov P.L., Fedorov E.D., Belousova E.A., Khalif I.L., Khomeriki S.G., Rotin D.L., Vorobyova N.G., Pivnik A.V., Gudkova R.B., Chernin V.V., Volkmyanina N.V., Pukhlikova T.V., Degtyarev D.A., Damulin I.V., Mkrumyan A.M., Dzhulay G.S., Tetrushvili N.K., Baranovsky A.Yu., Nazarenko L.I., Kharitonov A.G., Loranskaya I.D., Sayfutdinov R.G., Livzan M.A., Abramov D.A., Osipenko M.F., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Efremov L.I. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2017;89(3):94-107. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789394-107.
- Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Avalueva E.B., Suvorova M.A., Komlichenko E.V. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology.* 2017;(1):8-30. (In Russ.) Available at: <http://www.nogr.org/index.php/2017r/01-137>.
- Lazebnik L.B., Nemtsov V.I., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Osipenko M.F., Radchenko P.G., Seliverstov P.V., Solovyova E.A., Shabanova A.A., Zhuravleva M.S., Karpov A.A., Fedorov E.D. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult celiac disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2015;(5):4-13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-tseliakii-vzroslykh>.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac disease. 2016. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ceeliac-disease>.
- Ardatskaya M.D. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. Modern diagnostic methods and approaches to medical correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(14):88-95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-88-95.
- Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M. High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Celiac Patients With Persistence of Gastrointestinal Symptoms After Gluten Withdrawal. *American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(4):839–843. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x.
- Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.* 2019. pii: nmz080. doi: 10.1093/advances/nmz080.
- Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):150–162. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
- Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A., Lahr B.D., Wu T.-T., Murray J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–1420. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
- Krauss N., Schuppan D. RETRACTED: Monitoring Nonresponsive Patients Who Have Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2006;16(2):317-327. doi: 10.1016/j.giec.2006.03.005.
- Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223–231. doi: 10.1177/2040622313496126.
- Experimental and clinical pharmacology of rifaximin selective enteric antibiotic. Editorial a. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2008;(5):120-128. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/868/0>.
- Belous S.S., Khalif I.L., Golovenko O.V. Role of rifaximin in the correction of IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology.* 2013;(3):63-68. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rifaksimina-v-korreksii-srk-podobnoy-simptomatiki-u-patsientov-s-vospalitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika>.
- Shayto R.H., Mrad R.A., Ala I. Sharara Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.
- Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2019;(31):434–450. doi: 10.1097/MEG.0000000000001311.
- Gatta L., Scarpinato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;(45):604–616. doi:10.1111/apt.13928.
- Wang H., Braun C., Enck P. Effects of Rifaximin on Central Responses to Social Stressa Pilot Experiment. *Neurotherapeutics.* 2018;(15):807–818. doi: 10.1007/s13311-018-0627-2.
- Chang M.S., Green Peter H.R. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012;5(1):31–36. doi:10.1177/1756283X11422264.
- Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., Grebennikova T.A., Dzeranova L.K., Dreval A.V., Zagorodniy N.V., Il'yin A.V., Kryukova I.V., Lesnyak O.M., Mamedova E.O., Nikitinskaya O.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S., Skripnikova I.A., Tarbaeva N.V., Farba L.Y., Tsoyev T.T., Chernova T.O., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Dedov I.I. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy ehndokrinologii = Problems of endocrinology.* 2017;63(6):392-426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Zakharova I.N., Borovik T.E., Roslavtseva E.A., Kasatkina E.N., Dmitrieva Y.A. Genetic markers of celiac disease: modern concepts of pediatrics. *Pediatr = Pediatrician.* 2014;5(2):19-24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-tseliakii-sovremennye-predstavleniya>.
- Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900-6923. doi: 10.3390/nu7085314.
- Emilsson L., Semrad C.E. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiac Risk Factors: Going Gluten-Free, for Better or Worse? *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2215–2216. doi: 10.1007/s10620-017-4649-0.

Информация об авторах:

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Scopus ID: 24081182800; e-mail: oreshkol@yandex.ru

Семенова Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Scopus ID: 56677811200; e-mail: kynardy@yandex.ru

Information about the authors:

Ludmila S. Oreshko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia; Scopus ID: 24081182800; e-mail: oreshkol@yandex.ru

Elena A. Semenova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S.M. Ryss, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia; Scopus ID: 56677811200; e-mail: kynardy@yandex.ru

Роль пищевых волокон в коррекции пищеварения и запоров различной этиологии

Е.Ю. Плотникова✉, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Т.Ю. Грачева, ORCID: 0000-0002-6989-7448, e-mail: medpravo@bk.ru

М.Н. Синькова, ORCID: 0000-0001-7604-5481, e-mail: margov@inbox.ru

Л.К. Исаков, ORCID: 0000-0003-0487-3880, e-mail: isakovy@inbox.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Псиллиум является преимущественно растворимой клетчаткой среди других натуральных растительных пищевых волокон, используемых в продуктах питания и фармацевтических средствах, и продается как слабительное волокно. Исфагула (лат. *ispaghula*) – международное непатентованное наименование лекарственного средства «Шелуха семян подорожника». По АТХ относится к группе «Слабительные», подгруппе «А06АС Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого» и имеет следующие код и наименование: «А06АС01 Исфагула (подорожника овального или блошного семени)». Исфагула – это медицинские пищевые волокна; в контексте гастроэнтерологических проблем термины «исфагула» и «псиллиум» фактически являются синонимами. В муке псиллиума практически отсутствуют усваиваемые углеводы. Эта особенность является существенным преимуществом псиллиума перед овсяными отрубями, в которых таких углеводов больше 60%. Отличительной особенностью псиллиума является то, что он практически полностью (на 80–85%) состоит из клетчатки (70% ее – растворимая), которая при контакте с водой превращается в гель. Всего 1 г смолотой в муку клетчатки способен впитать в себя до 45 мл воды. В толстой кишке псиллиум устойчив к ферментации, остается неповрежденным в кале и значительно увеличивает содержание воды в кале, обеспечивая слабительный эффект. Псиллиум смягчает твердый стул при запорах, нормализует жидкий стул при диарее и форму стула у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), купируя гастроинтестинальную симптоматику. Биологическая активная добавка Фитомуцил® Норм содержит 4,5 г псиллиума (*Plantago psyllium*) и 0,5 г сухой мякоти чернослива (*Prunus domestica*). Данная комбинация псиллиума и чернослива – компонентов с обширной доказательной базой – может широко применяться у пациентов с запорами, геморроем, СРК и другими функциональными нарушениями пищеварения в разных возрастных группах, в т. ч. у беременных и лактирующих женщин, как средство первой линии.

Ключевые слова: псиллиум, запоры, синдром раздраженного кишечника, чернослив, Фитомуцил® Норм

Для цитирования: Е.Ю. Плотникова, Т.Ю. Грачева, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков. Роль пищевых волокон в коррекции пищеварения и запоров различной этиологии. *Медицинский совет*. 2019;(14):99-106. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-99-106.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of dietary fiber in the correction of digestion and constipation of various etiologies

Ekaterina Yu. Plotnikova✉, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Tatiana Yu. Gracheva, ORCID: 0000-0002-6989-7448, e-mail: medpravo@bk.ru

Margarita N. Sinkova, ORCID: 0000-0001-7604-5481, e-mail: margov@inbox.ru

Leonid K. Isakov, ORCID: 0000-0003-0487-3880, e-mail: isakovy@inbox.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Psyllium is a predominantly soluble fiber among other natural plant-based dietary fiber used in food and pharmaceuticals and is sold as a laxative fiber. Isphagula (lat. *ispaghula*) – international nonproprietary name of a medicine of «psyllium». Accordingly to ATX belongs to the group of «Laxatives», subgroup «А06АС «Laxatives increasing volume of intestinal contents» (Bulking laxatives) and has the following code and name: «А06АС01 «Isphagula» (plantain oval seeds)». Isphagula is a medical dietary fiber; in the context of gastrointestinal problems in terms of «ispaghula» and «psyllium» are synonymous. Psyllium flour has virtually no digestible carbohydrates. This fact is a significant advantage of psyllium over oat bran, in which such carbohydrates are more than 60%. A distinctive feature of psyllium is that it is almost completely (80–85%) consists of fiber (about 70% of which is soluble), which in contact with water turns into a soft gel. Only 1 gram of fiber ground fiber flour is able to absorb up to 45 ml of water. In the colon, psyllium is resistant to fermentation, remains intact in the feces and significantly increases the water content in the feces, providing a laxative effect. Psyllium softens hard stools in constipation, normalizes loose stools in diarrhea, and normalizes stool shape in patients with IBS, relieving gastrointestinal symptoms. Dietary supplement «Fitomucil® Norm» contains 4.5 g of psyllium (*Plantago psyllium*), and dry pulp of prunes (*Prunus domestica*) – 0.5 g. This combination of psyllium and prunes can be widely used in patients with constipation and other functional digestive disorders in different age groups, including pregnant and lactating women, as a first-line remedy.

Keywords: psyllium, constipation, irritable bowel syndrome, prunes, Fitomucil® Norm

For citation: Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. The role of dietary fiber in the correction of digestion and constipation of various etiologies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):99-106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-99-106.

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

ВВЕДЕНИЕ

В гастроэнтерологической практике нередко встречаются клинические случаи полипрагмазии, когда добавление лекарственных средств нежелательно, но для лечения нарушений пассажа каловых масс можно использовать эффективные растительные средства. Иногда пациенты категорически отказываются от приема медикаментов либо имеющиеся побочные действия препаратов не позволяют их назначать. В этих случаях возможно назначение псиллиума.

ПСИЛЛИУМ: СОСТАВ, СВОЙСТВА, ОСОБЕННОСТИ

Волокна псиллиума происходят из семян растения рода *Plantago*: *Plantago ovata* (подорожника яйцевидного), также известного, как *Blond psyllium* и *Plantago psyllium* (подорожника блошного). *Plantago* также известно под множеством других названий: белый подорожник, пустынная индийская пшеница, белокурый псиллиум, испагула и изабгол. Семена подорожника яйцевидного (*Plantago ovata*), произрастающего в Индии, Афганистане, Иране, в Средней Азии, в Закавказье, Средиземноморском регионе и на Канарах, используют для изготовления средства индийской медицины, известного под названием «исфагула». Индия является крупнейшим в мире производителем и экспортером шелухи псиллиума, там же сосредоточено промышленное производство муки и отрубей псиллиума. Эта особая растительная пищевая добавка стала довольно популярной в Америке, а сейчас пришла и на российский рынок. Срезанные в период созревания плоды верхушки растений сушат, обмолачивают и просеивают через сито. В семенной чешуе содержится приблизительно 18% слизистых веществ. Уникальное свойство псиллиума состоит в том, что он связывается с водой и набухает, увеличиваясь до 10 раз в объеме. Около 25% семенного слоя используется для создания измельченной исфагулы. Исфагула (ранее называлась испагула, лат. *ispaghula*) – международное непатентованное наименование лекарственного средства «Шелуха семян подорожника». По АТХ относится к группе «Слабительные», подгруппе А06АС «Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого» и имеет следующие код и наименование: А06АС01 «Исфагула (подорожника овального или блошного семена)». Исфагула – это медицинские пищевые волокна; в контексте гастроэнтерологических проблем термины «исфагула» и «псиллиум» фактически являются синонимами.

В муке псиллиума практически отсутствуют усваиваемые углеводы. Эта особенность является существенным преимуществом псиллиума перед овсяными отрубями, в которых таких углеводов больше 60%. Волокна псиллиума также содержат различные питательные вещества, включая белок и микроэлементы, такие как цинк, марганец, медь, калий, магний и кальций. На основе псиллиума обычно изготавливают продукты из семян или шелухи. Согласно польскому исследованию, опубликованному в ноябре 2018 г. в журнале *Food Process Engineering* [1], псиллиум используется в качестве добавки в таких про-

дуктах, как сухие завтраки, и считается функциональной пищей.

Отличительной особенностью псиллиума является то, что он практически полностью (на 80–85%) состоит из клетчатки (около 70% ее составляет растворимая), которая при контакте с водой превращается в гель. Всего 1 г смолотой в муку клетчатки способен впитать в себя до 45 мл воды. При поступлении в кишечник гель высвобождает излишнюю воду в его просвет, разжижает содержимое кишки, увеличивает его объем. Увеличение внутрипросветного давления, вызванное возрастанием объема фекальных масс, стимулирует моторику и ускоряет кишечный транзит.

Перевариваемость слизи из *Plantago ovata*, состоящей в основном из арабиноксианов, и ее эффект увеличения объема фекалий были изучены на 7 здоровых добровольцах, которые получали диету с низким содержанием клетчатки, плюс плацебо или 18 г/сут псиллиума в течение двух 15-дневных периодов. Время прохождения через весь кишечник и газообразование не отличались в периоды приема псиллиума и плацебо, однако влажность фекалий значительно увеличилась при приеме псиллиума. Концентрации фекальных короткоцепочечных жирных кислот и молярные пропорции пропионовой и уксусной кислот также увеличились. Большая часть псиллиума достигла слепой кишки через 4 ч после приема в неповрежденной высокополимеризованной форме. В заключение следует отметить, что псиллиум (*ispaghula*) более устойчив к ферментации, а его объемный эффект в значительной степени обусловлен неповрежденным материалом [2].

Еще одним положительным качеством псиллиума является высокое содержание слизей, которые обладают буферными свойствами, связывая кислоту желудочного сока и оказывая обволакивающее действие на слизистую оболочку желудка [3]. Вязкость дисперсии растительной слизи псиллиума относительно стабильна; эти физические свойства наряду с его статусом натурального диетического волокна могут привести к разнообразному использованию псиллиума в пищевой промышленности.

Пищевые волокна псиллиума состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных нарушениях функций кишечника [4]:

- Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), – обеспечивает нормализующее моторику действие.

- Гель-формирующая фракция В (55%) – высокоразветвленный арабиноксилан. Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (снижение уровня холестерина); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре, при диарее обеспечивает закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

- Фракция С (15%) – вязкая и быstroферментируемая кишечными бактериями. Замедляет эвакуацию из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении метаболического синдрома), оказывает пребиотическое действие, является субстратом роста

нормальной микрофлоры кишечника. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Здоровому человеку рекомендуется потреблять 14 г клетчатки на каждые 1000 калорий, которые он потребляет. Для большинства людей, соблюдающих стандартную диету в 2000 калорий, это эквивалентно 28 г клетчатки в день. Тем не менее средний мужчина обычно получает больше калорий, чем средняя женщина. В целом женщинам требуется около 25 г клетчатки в день, а мужчинам – около 34 г [5]. Повышенное потребление клетчатки обычно рекомендуется для лечения запоров, особенно на начальных этапах [6, 7], и это может быть достигнуто путем рекомендации пациентам употреблять пищу с высоким содержанием клетчатки (фрукты, овощи) или принимать добавки с волокнами / сыпучие продукты (отруби, псиллиум, метилцеллюлоза или поликарбофил). При этом пациенты должны быть проинформированы о том, что иногда им может понадобиться продолжать такую терапию в течение 2–3 мес., прежде чем они почувствуют какое-либо измеримое облегчение симптомов. Целевая группа по хроническим запорам Американского гастроэнтерологического колледжа (ACG-CCTF) установила, что только псиллиум повышает частоту стула у пациентов с хроническим запором, для которого имеется достаточно данных, чтобы дать рекомендации, основанные на фактических доказательствах (уровень В) [8]. Целевая группа также установила, что имеющиеся данные об эффективности поликарбофила, метилцеллюлозы и пшеничных отрубей не демонстрировали статистически значимые улучшения частоты и консистенции стула (уровень В).

Еще один систематический обзор выявил девять РКИ с применением псиллиума (3 из них были рандомизированными и плацебоконтролируемыми), авторы пришли к выводу, что имеются умеренные доказательства (уровень В), благоприятствующие его применению [9].

F. Pucciani et al. в своем исследовании изучали эффективность псиллиума во время реабилитации при лечении обструктивных запоров. В период с января 2008 г. по декабрь 2010 г. в исследовании участвовали две рандомизированные группы, в которые были включены 45 пациентов с нарушенной дефекацией. Группа 1 (21 женщина; в среднем 51,8 года) употребляла пищу с высоким содержанием клетчатки (около 30 г клетчатки в день), группа 2 (24 женщины, средний возраст 59,8 года) потребляла только псиллиум (3,6 г 2 р/день). Женщины 2-й группы имели значительно более низкие значения порога чувствительности прямой кишки после реабилитации, чем дореабилитационные значения ($p < 0,002$); продолжительность реабилитации на фоне приема псиллиума также была значительно короче у пациенток 2-й группы ($p < 0,04$), чем у пациенток 1-й группы [10].

Lawrence Leung et al. в своем Evidence-Based Review (обзор научных данных) указывают, что объемобразующие агенты рассматриваются как препараты первой

линии при хронических запорах, особенно у пациентов с дефицитом пищевых волокон [12]. Коммерчески доступные препараты, пишут авторы, включают псиллиум (шелуху испагулы), поликарбофил кальция, метилцеллюлозу и отруби. Адекватное потребление жидкости является обязательным для работы объемобразующих агентов; недостаток воды усиливает вздутие живота и может парадоксально предрасполагать к непроходимости кишечника. Среди них псиллиум обладает лучшей эффективностью при лечении запоров, по крайней мере 3 РКИ демонстрируют его преимущества по сравнению с плацебо в улучшении времени пассажа по толстой кишке и консистенции стула [11–13].

Xinjun Wang et al. в своем обзоре по хроническим запорам указывают, что псиллиум часто используется в качестве объемного слабительного [15]. Псиллиум увеличивал частоту стула и улучшал его консистенцию, уменьшал боли в животе, но не был эффективен при медленном транзите по толстой кишке или аноректальной блокаде, благотворное влияние псиллиума при запорах было прежде всего связано с облегчением дефекации [14]. Аналогичные результаты были зарегистрированы у пациентов с хроническими запорами при болезни Паркинсона [16]. Псиллиум увеличивал содержание воды и вес стула, а также общий объем стула и более высокие показатели ранга О'Брайена, чем докузат натрия, согласно многоцентровому рандомизированному двойному слепому и параллельному исследованию, в котором 170 пациентов с хроническим идиопатическим запором лечились в течение 2 нед. [12]. Желудочно-стимулирующий эффект псиллиума, частично опосредованный активацией рецепторов 5-НТ4 (5-гидрокситриптамина-4) и мускариновых рецепторов, оказался полезным в качестве компонента действующего вещества [17]. И даже высокие дозы псиллиума были эффективны при диарее в результате его ингибирующего действия на кишечник, возможно, опосредованного активацией путей оксида азота – циклического гуанозинмонофосфата и блокады Ca^{2+} каналов [17].

Отдельная категория пациентов с запорами – это больные с синдромом раздраженного кишечника (СРК-3). При СРК-3 слабительные, которые содержат короткоцепочечные жирные кислоты (лактолоза, пшеничные отруби и т. п.), дают выраженные побочные эффекты по типу повышенного брожения, вздутия, дискомфорта или усиления болей в животе. Врачи (особенно те, кто работает в системе первичной медицинской помощи) обычно рекомендуют пациентам с СРК-3 увеличивать потребление диетической клетчатки до 20–35 г в день, чтобы регулировать стул и уменьшать боль в животе и метеоризм [18]. Как правило, это добавки с длинно- или среднецепочечными жирными кислотами, вязкими растворимыми и умеренно ферментируемыми пищевыми волокнами, такими, как псиллиум, которые улучшают общие симптомы при СРК-3 [12, 19–21]. Недавний мета-анализ, в котором оценивали пищевые добавки с клетчаткой в 14 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 906 пациентов с СРК-3, показал, что пищевые добавки с растворимой клетчаткой

(особенно с псиллиумом) эффективны в улучшении общих симптомов СРК-3 по сравнению с плацебо [22]. Таким образом, длинно- и среднецепочечные вязкие растворимые и умеренно ферментируемые пищевые волокна (например, псиллиум) имеют документально подтвержденные эффекты в лечении СРК и могут улучшить общие симптомы у пациентов с СРК [23, 24]. Добавки с этим типом пищевых волокон следует рекомендовать пациентам со всеми подтипами СРК, а именно СРК-Д, СРК-М и СРК-С. В начале приема добавок с волокнами может произойти кратковременное вздутие живота, дискомфорт и изменение привычек кишечника [8]. Поэтому добавление клетчатки следует начинать постепенно, а потребление увеличивать не более чем на 5 г/день каждую неделю [25].

В корейском руководстве 2015 г. указывается, что хорошие слабительные эффекты наблюдались при применении растворимых ферментируемых волокон, нерастворимых медленно ферментируемых и нерастворимых неферментируемых волокон, к которым относится псиллиум [26]. Далее в руководстве приводится утверждение: наполнители эффективны при лечении хронических запоров. Степень рекомендации: 1. Уровень доказательности: А. (Мнения экспертов: полностью согласны (70,4%), в основном согласны (29,6%), частично согласны (0%), в основном не согласны (0%), полностью не согласны (0%) и не уверены (0%)) [30]. Наполнителями являются клетчатка, в т. ч. псиллиум (шелуха исфагулы), поликарбофил кальция, метилцеллюлоза и отруби. Среди них псиллиум имеет самый высокий уровень доказательств в отношении лечения хронического запора. По сравнению с плацебо наполнители (особенно псиллиум) приводили к улучшению общих симптомов (напряжения, боли при дефекации и консистенции стула), увеличению среднего числа дефекаций в неделю и сокращению количества дней между испражнениями [27]. Одно слепое рандомизированное перекрестное исследование с 4-недельным лечением псиллиумом значительно улучшило время кишечного пассажа у пациентов с запорами с диссинергией тазового дна по сравнению с группой плацебо [13]. Доказательства, полученные в ходе девяти исследований с использованием псиллиума, показали, что он, очевидно, улучшил частоту стула [28].

В японском руководстве 2019 г. авторы предлагают при неэффективности диеты «попробовать пероральную добавку волокон, такую как псиллиум (до 30 мг/день в разделенных дозах)» [29].

В руководстве по лечению запоров Международной гастроэнтерологической организации применение псиллиума имеет уровень рекомендаций II, степень доказательности В [30].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором под редакцией академика В.Т. Ивашкина при недостаточной эффективности диетических мер рекомендуют применение псиллиума. Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) [31].

Псиллиум используется не только при запорах, при которых имеет доказанный эффект, но обладает и рядом других положительных эффектов [32]:

- может помочь в лечении диареи путем увеличения объема стула и замедления его транзита по кишечнику [33, 34];
- демонстрирует стойкий положительный эффект в отношении симптомов (боль, дискомфорт во время дефекации, кровотечения) при лечении геморроя [35];
- обладает пребиотическим эффектом [36, 37]. Хотя псиллиум устойчив к ферментации, небольшая часть его волокон может подвергаться ферментации кишечными бактериями. Одно исследование показало, что 10 г дважды в день в течение 12 мес. увеличивали выработку бутирата. Ценно то, что псиллиум не увеличивает газообразование и пищеварительный дискомфорт;
- включение псиллиума в диету уменьшает вздутие живота, облегчает дефекацию и вследствие этого обеспечивает уменьшение дискомфорта и болевых ощущений в животе при СРК и неспецифическом язвенном колите [38];
- снижает уровень холестерина в крови. При регулярном употреблении 6 г псиллиума в день уровень общего холестерина снижался на 3–14%, а так называемого «плохого» холестерина – на 5–10% за 2 мес. приема [39–41];
- снижает уровень сахара. Этот эффект все еще изучается, но уже сейчас существуют рекомендации корректировать дозировку препаратов при сахарном диабете, если они сочетаются с приемом псиллиума [42];
- улучшает работу кишечника и замедляет всасывание жиров, если принимать псиллиум длительно и в сочетании с другими натуральными средствами, улучшающими обменные процессы на клеточном уровне, способствует безопасному снижению веса [43–45];
- добавление псиллиума в рацион может снизить уровень триглицеридов в крови, кровяное давление и риск сердечных заболеваний [46, 47] (рис. 1).

Традиционно в российской и других культурах с целью нормализации стула используется слива. Считается, что чернослив (сушеные сливы) оказывает слабительное действие [48]. Сливы содержат большое количество клетчатки (~ 6 г / 100 г), в т. ч. гемицеллюлозу (3,0 г / 100 г), пектин (2,1 г / 100 г) и целлюлозу (0,9 г / 100 г). Некоторые волокна не подвергаются ферментации в толстой кишке (плохо ферментируемые волокна) и увеличивают частоту стула из-за механической стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта (например, целлюлоза) [49]. Другие волокна быстро ферментируются микробиотой толстой кишки (ферментируемые волокна), что приводит к размножению бактерий и выработке короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (например, пектин) [50]. Чернослив содержит другие компоненты, которые могут влиять на здоровье толстой кишки, включая сорбит и фенольные хлорогеновые кислоты, которые плохо усваиваются тонкой кишкой [51] и впоследствии ферментируются кишечной микробиотой [52]. Исследования *in vitro* показывают, что чернослив оказывает пребиотическое действие [53, 54], поэтому он является многообещающим компонентом в отношении воздействия на функцию желудочно-кишечного тракта.

- **Рисунок 1.** Полезные эффекты псиллиума
- **Figure 1.** Beneficial effects of psyllium



Идеальным источником высококачественной растворимой клетчатки является оболочка семян особого сорта – **Псиллиум**

Целебные свойства чернослива отмечал Конфуций (479 г. до н. э.), а также Помпей и Александр Великий. Сливы сегодня являются вторым наиболее выращиваемым фруктом после яблок. Чернослив замедляет скорость, с которой пища покидает желудок, помогая людям, сидящим на диете, дольше чувствовать себя сытыми. Чернослив содержит большое количество калия и железа, а также антиоксиданты, в т. ч. лютеин. И сегодня этот продукт широко применяют в своем питании пациенты с запорами.

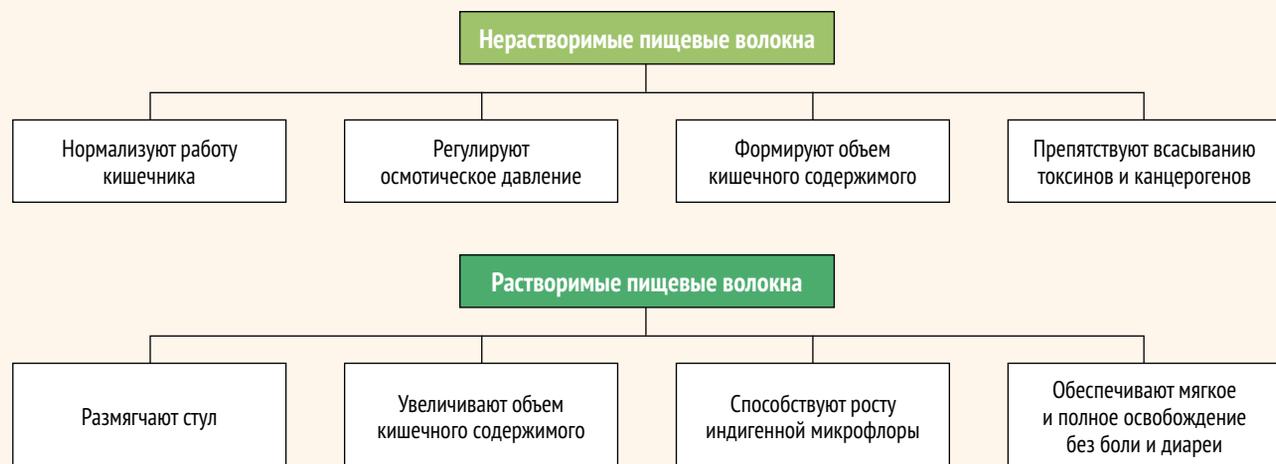
Производители компании ADM Protexin (Великобритания) соединили вместе псиллиум и чернослив в биологически активной добавке Фитомуцил® Норм. Фитомуцил® Норм применяется для восстановления регулярной работы кишечника при периодически возникающих и хронических запорах, СРК-3, а также в составе комплексной терапии геморроя и трещин прямой кишки.

В составе Фитомуцила Норм содержится 4,5 г псиллиума (*Plantago psyllium*) и 0,5 г сухой мякоти сливы (*Prunus domestica*); не содержится сахаров, вкусовых добавок и красителей. Фитомуцил® содержит в 4 раза больше растворимых волокон, чем обыкновенные отруби (исследование на содержание растворимой и нерастворимой фракции пищевых волокон, НИИ питания РАМН, № 72/Э-1804/и-09 от 28.07.2009 г.). Растворимые волокна

Фитомуцила в кишечнике впитывают воду, разбухают, превращаются в слизистый гель и размягчают стул, что способствует его легкому выведению. Нерастворимые пищевые волокна механически стимулируют стенки кишечника, активизируя перистальтику (рис. 2). В составе препарата нет сенны, поэтому его очищающий эффект не сопровождается спастическими болями или императивными позывами; регулярная работа кишечника восстанавливается естественным образом, а опорожнение происходит предсказуемо и комфортно. Помимо слабительного Фитомуцил® Норм обладает также пребиотическим и обволакивающим действием.

Для достижения оптимального эффекта важно правильно его принимать: порошок Фитомуцила разводят водой или любой другой негазированной жидкостью; можно использовать сок, питьевой йогурт без добавок или кефир. После разведения стоит подождать минуту, чтобы дать препарату набухнуть до состояния жидкого геля, и затем выпить. После принятия Фитомуцила необходимо запить его стаканом чистой воды. Принимать Фитомуцил® рекомендуется за полчаса до приема пищи 1–2 раза в день или непосредственно перед сном. Возможно использование препарата Фитомуцил® Норм при беременности и кормлении, а также в пожилом возрасте.

- **Рисунок 2.** Растворимые и нерастворимые пищевые волокна
- **Figure 2.** Soluble and insoluble dietary fiber



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псиллиум смягчает твердый стул при запорах, нормализует жидкий стул при диарее и восстанавливает деятельность кишечника у пациентов с СРК, купируя гастроинтестинальную симптоматику. Обширная международная доказательная база подтверждает целесообразность включения биологически активной добавки «Фитомуцил® Норм» в терапию пациентов с запорами, геморроем, СРК и другими функциональными нарушениями пищеварения в разных возрастных группах, в т. ч. у пожилых, беремен-

ных и кормящих женщин. Фитомуцил® Норм не обладает раздражающим эффектом, присущим многим стимулирующим слабительным, его эффект реализуется предсказуемо и максимально комфортно, что позволяет использовать препарат длительно. Регулярный прием Фитомуцила Норм позволяет восстановить двигательную активность кишечника и поддержать собственную микробиоту, что обеспечивает устойчивый результат.



Поступила / Received: 07.08.2019
 Отрецензирована / Review: 30.08.2019
 Принята в печать / Accepted: 10.09.2019

Список литературы

- Ziemichód A., Wójcik M., Różyto R. Seeds of *Plantago psyllium* and *Plantago ovata*: Mineral composition, grinding, and use for gluten-free bread as substitutes for hydrocolloids. *Journal of Food Process Engineering*. 2018;42(1):e12931. doi.org/10.1111/jfpe.12931.
- Marteau P., Flourie B., Cherbot C., Corréze J.L., Pellier P., Seylaz J., Rambaud J.C. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut*. 1994;35(12):1747–1752. doi: 10.1136/gut.35.12.1747.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Кукушкина М.Д. Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;1(2):6–13. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6404>.
- Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Аюбян А.Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей: теорет. обоснование и практ. применение. М.: Прима Принт, 2015. 48 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/belmer-sv-met.pos.pdf>.
- Lambeau K.V., McRorie J. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(4):216–223. doi: 10.1002/2327-6924.12447.
- Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349:1360–1368. doi: 10.1056/NEJMr020995
- Locke G.R., Pemberton J.H., Phillips S.F. AGA technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119:1766–1778. doi: 10.1053/gast.2000.20392
- Brandt L.J., Schoenfeld P., Prather C.M., Quigley E.M.M., Schiller L.R., Talley N.J. Evidence-based position statement on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(suppl):S1–S21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50613_2.x.
- Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):936–71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40925.x.
- Pucciani F., Raggioli M., Ringressi M.N. Usefulness of psyllium in rehabilitation of obstructed defecation. *Tech Coloproctol*. 2011;15(4):377–383. doi: 10.1007/s10151-011-0722-4.
- Leung L., Riutta T., Kotecha J., Rosser W. Chronic Constipation: An Evidence-Based Review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2011;24(4):436–451. doi.org/10.3122/jabfm.2011.04.100272.
- McRorie J.W., Daggly B.P., Morel J.G., Diersing P.S., Miner P.B., Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:491–497. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00336.x.
- Cheskin L.J., Kamal N., Crowell M.D., Schuster M.M., Whitehead W.E. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:666–669. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07203.x.
- Ashraf W., Park F., Lof J., Quigley E.M. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:639–647. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00433.x.
- Wang X., Yin J. Complementary and Alternative Therapies for Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:396396. doi: 10.1155/2015/396396.
- Ashraf W., Pfeiffer R. F., Park F., Lof J., Quigley E.M.M. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders*. 1997;12(6):946–951. doi: 10.1002/mds.870120617.
- Mehmood M.H., Aziz N., Ghayur M.N., Gilani A.-H. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(5):1460–1471. doi: 10.1007/s10620-010-1466-0.
- Furnari M., de Bortoli N., Martinucci I., Bodini G., Revelli M., Marabotto E., Moscatelli A., Del Nero L., Savarino E., Giannini E.G., Savarino V. Optimal management of constipation associated with irritable bowel syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:691–703. doi: 10.2147/TCRM.S54298.
- McRorie J.W.Jr. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, Part 1: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):82–89. doi: 10.1097/NT.0000000000000082.
- McRorie J.W.Jr. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, Part 2: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):90–97. doi: 10.1097/NT.0000000000000089.
- Shah S.L., Lacy B.E. Dietary interventions and irritable bowel syndrome: A review of the evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18:41. doi: 10.1007/s11894-016-0517-x.
- Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Ford A.C. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1367–1374. doi: 10.1038/ajg.2014.195.
- Eswaran S., Muir J., Chay W.D. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:718–727. doi: 10.1038/ajg.2013.63.
- El-Salhy M., Ystad S.O., Mazzaw T., Gunderse D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 2017;40(3):607–613. doi: 10.3892/ijmm.2017.3072.
- Chutkan R., Fahey G., Wright W.L., McRorie J. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements: Mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24:476–487. doi: 10.1111/j.1745-7599.2012.00758.x.
- Shin J.E., Jung H.K., Lee T.H., Jo Y., Lee H., Song K.H., Hong S.N., Lim H.C., Lee S.J., Chung S.S., Lee J.S., Rhee P.L., Lee K.J., Choi S.C., Shin E.S.; Clinical Management Guideline Group under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):383–411. doi: 10.5056/jnm15185.
- Suares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:895–901. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04602.x.
- Dettmar P.W., Sykes J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation. *Curr Med Res Opin*. 1998;14:227–233. doi: 10.1185/03007998090113363.
- Maruyama M., Kamimura K., Sugita M., Nakajima N., Takahashi Y., Isokawa O., Terai Sh. *The Management of Constipation: Current Status and Future Prospects*. 2018. Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/the-management-of-constipation-current-status-and-future-prospects#B29>.
- WGO Practice Guideline – Constipation. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation/constipation-russian>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83.
- Noureddin S., Mohsen J., Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation. *Complement Ther Med*. 2018;40:1–7. doi: 10.1016/j.ctim.2018.07.004.
- Singh B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. *Int J Pharm*. 2007;334(1–2):1–14.
- Mehmood M.H., Aziz N., Ghayur M.N., Gilani A.H. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1460–1471. doi: 10.1007/s10620-010-1466-0.
- Alonso-Coello P., Mills E., Heels-Ansdell D., López-Yarto M., Zhou Q., Johanson J.F., Guyatt G. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):181–188. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00359.x.

36. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417-1435. doi: 10.3390/nu5041417.
37. Jalanka J., Major G., Murray K., Singh G., Nowak A., Kurtz C., Silos-Santiago I., Johnston J.M., de Vos WM, Spiller R. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2). pii: E433. doi: 10.3390/ijms20020433.
38. Orel R., Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11505-11524. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11505.
39. Cicero A.F., Derosa G., Manca M., Bove M., Borghi C., Gaddi A.V. Different effect of psyllium and guar dietary supplementation on blood pressure control in hypertensive overweight patients: a six-month, randomized clinical trial. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29(6):383-394. doi: 10.1080/10641960701578378.
40. Shrestha S., Volek J.S., Udani J., Wood R.J., Greene C.M., Aggarwal D., Contois J.H., Kavoussi B., Fernandez M.L. A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals. *J Nutr*. 2006;136:2492-2497. doi: 10.1093/jn/136.10.2492.
41. de Bock M., Derrai J.G., Brennan C.M., Biggs J.B., Smith G.C., Cameron-Smith D., Wall C.R., Cutfield W.S. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution & lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2012;7(7):e41735. doi: 10.1371/journal.pone.0041735.
42. Sartore G., Reitano R., Barison A., Magnanini P., Cosma C., Burlina S., Manzato E., Fedele D., Lapolla A. The effects of psyllium on lipoproteins in type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(10):1269-1271. doi: 10.1038/ejcn.2009.60.
43. Pal S., Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obes Rev*. 2012;13(11):1034-1047. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01020.x.
44. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(Suppl 1):58-60. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e123e7.
45. Karhunen L.J., Juvonen K.R., Flander S.M., Liukkonen K.H., Lähteenmäki L., Siloaho M., Laaksonen D.E., Herzig K.H., Uusitupa M.I., Poutanen K.S. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr*. 2010;140(4):737-744. doi: 10.3945/jn.109.115436.
46. Nouredin S., Mohsen J., Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation. *Complement Ther Med*. 2018;40:1-7. doi: 10.1016/j.ctim.2018.07.004.
47. Pal S., Khossousi A., Binns C., Dhaliwal S., Ellis V. The effect of a fibre supplement compared to a healthy diet on body composition, lipids, glucose, insulin and other metabolic syndrome risk factors in overweight and obese individuals. *Br J Nutr*. 2011;105:90-100. doi: 10.1017/S0007114510003132.
48. Muller-Lissner S.A., Kaatz V., Brandt W., Keller J., Layer P. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):109-112. doi:10.1017/S0029665112003291.
49. Tomlin J., Read N. Laxative properties of indigestible plastic particles. *BMJ*. 1988;297(6657):1175-1176. doi: 10.1136/bmj.297.6657.1175.
50. Buttriss J.L., Stokes C.S. Dietary fibre and health: an overview. *Nutr Bull*. 2008;33(3):186-200. doi: 10.1007/s13197-013-1010-2.
51. Yao C.K., Tan H.L., van Langenberg D.R., Barrett J.S., Rose R., Liels K., Gibson P.R., Muir J.G. Dietary sorbitol and mannitol: food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27:263-275. doi: 10.1111/jhn.12144.
52. Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):252-258. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.
53. Beards E., Tuohy K., Gibson G. Bacterial, SCFA and gas profiles of a range of food ingredients following in vitro fermentation by human colonic microbiota. *Anaerobe*. 2010;16(4):420-425. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.05.006.
54. Paskar S.G., Trower T.M., Stevenson D.E. Fecal microbial metabolism of polyphenols and its effects on human gut microbiota. *Anaerobe*. 2013;23(0):12-19. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.07.009.

References

1. Ziemińchód A., Wójcik M., Różyto R. Seeds of *Plantago psyllium* and *Plantago ovata*: Mineral composition, grinding, and use for gluten-free bread as substitutes for hydrocolloids. *Journal of Food Process Engineering*. 2018;42(1):e12931. doi:10.1111/jfpe.12931.
2. Marteau P., Flourie B., Cherbut C., Corréze J.L., Pellier P., Seylaz J., Rambaud J.C. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut*. 1994;35(12):1747-1752. doi: 10.1136/gut.35.12.1747.
3. Morozov S.V., Kucheryavyy Yu.A., Kukushkina M.D. The role of nutritional fiber deficiency in the pathogenesis and course of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;1(2):6-13. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6404>.
4. Bel'mer S.V., Ardatkaya M.D., Akopyan A.N. Short-chain fatty acids in the treatment of functional intestinal diseases in children: theoretical justification and practical application. Moscow: Prima Print; 2015. 48 c. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/belmer-sv-met-pos.pdf>.
5. Lambeau K.V., McRorie J. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017; 29(4):216-223. doi: 10.1002/2327-6924.12447.
6. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349:1360-1368. doi: 10.1056/NEJMr020995
7. Locke G.R., Pemberton J.H., Phillips S.F. AGA technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119:1766-1778. doi: 10.1053/gast.2000.20392
8. Brandt L.J., Schoenfeld P., Prather C.M., Quigley E.M.M., Schiller L.R., Talley N.J. Evidence-based position statement on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(suppl):S1-S21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50613_2.x.
9. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):936-71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40925.x.
10. Pucciani F., Raggioli M., Ringressi M.N. Usefulness of psyllium in rehabilitation of obstructed defecation. *Tech Coloproctol*. 2011;15(4):377-383. doi: 10.1007/s10151-011-0722-4.
11. Leung L., Riutta T., Kotecha J., Rosser W. Chronic Constipation: An Evidence-Based Review. *The Journal of the American Board of Family Medicine July*. 2011;24(4):436-451. doi:10.3122/jabfm.2011.04.100272.
12. McRorie J.W., Daggy B.P., Morel J.G., Diersing P.S., Miner P.B., Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:491-497. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00336.x.
13. Cheskin L.J., Kamal N., Crowell M.D., Schuster M.M., Whitehead W.E. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:666-669. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07203.x.
14. Ashraf W., Park F., Lof J., Quigley E.M. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:639-647. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00433.x.
15. Wang X., Yin J. Complementary and Alternative Therapies for Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:396396. doi: 10.1155/2015/396396.
16. Ashraf W., Pfeiffer R.F., Park F., Lof J., Quigley E.M.M. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Movement Disorders*. 1997;12(6):946-951. doi: 10.1002/mds.870120617.
17. Mehmood M.H., Aziz N., Ghayur M.N., Gilani A.-H. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Ispaghula*) in constipation and diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(5):1460-1471. doi: 10.1007/s10620-010-1466-0.
18. Furnari M., de Bortoli N., Martinucci I., Bodini G., Revelli M., Marabotto E., Moscatelli A., Del Nero L., Savarino E., Giannini E.G., Savarino V. Optimal management of constipation associated with irritable bowel syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:691-703. doi: 10.2147/TCRM.S54298.
19. McRorie J.W.Jr. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, Part 1: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):82-89. doi: 10.1097/NT.0000000000000082.
20. McRorie J.W.Jr. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, Part 2: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today*. 2015;50(2):90-97. doi: 10.1097/NT.0000000000000089.
21. Shah S.L., Lacy B.E. Dietary interventions and irritable bowel syndrome: A review of the evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18:41. doi: 10.1007/s11894-016-0517-x.
22. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Ford A.C. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1367-1374. doi: 10.1038/ajg.2014.195.
23. Eswaran S., Muir J., Chey W.D. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:718-727. doi: 10.1038/ajg.2013.63.
24. El-Salhy M., Ystad S.O., Mazzaw T., Gunderse D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 2017;40(3):607-613. doi: 10.3892/ijmm.2017.3072.
25. Chutkan R., Fahey G., Wright W.L., McRorie J. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements: Mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24:476-487. doi: 10.1111/j.1745-7599.2012.00758.x.
26. Shin J.E., Jung H.K., Lee T.H., Jo Y., Lee H., Song K.H., Hong S.N., Lim H.C., Lee S.J., Chung S.S., Lee J.S., Rhee P.L., Lee K.J., Choi S.C., Shin E.S.; Clinical Management Guideline Group under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015

- Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):383-411. doi: 10.5056/jnm15185.
27. Soares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:895-901. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04602.x.
 28. Dettmar P.W., Sykes J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation. *Curr Med Res Opin.* 1998;14:227-233. doi: 10.1185/03007999809113363.
 29. Maruyama M., Kamimura K., Sugita M., Nakajima N., Takahashi Y., Isokawa O., Terai Sh. *The Management of Constipation: Current Status and Future Prospects.* 2018. Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/the-management-of-constipation-current-status-and-future-prospects#B29>.
 30. WGO Practice Guideline – Constipation. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation/constipation-russian>.
 31. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Ye.A., Baranskaya Ye.K., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(3):75-83. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83.
 32. Nouredin S., Mohsen J., Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation. *Complement Ther Med.* 2018;40:1-7. doi: 10.1016/j.ctim.2018.07.004.
 33. Singh B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. *Int J Pharm.* 2007;334(1-2):1-14.
 34. Mehmood M.H., Aziz N., Ghayur M.N., Gilani A.H. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2011;56(5):1460-1471. doi: 10.1007/s10620-010-1466-0.
 35. Alonso-Coello P., Mills E., Heels-Ansdell D., López-Yarto M., Zhou Q., Johanson J.F., Guyatt G. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):181-188. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00359.x.
 36. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-1435. doi: 10.3390/nu5041417.
 37. Jalanka J., Major G., Murray K., Singh G., Nowak A., Kurtz C., Silos-Santiago I., Johnston J.M., de Vos WM, Spiller R. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2). pii: E433. doi: 10.3390/ijms20020433.
 38. Orel R., Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11505-11524. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11505.
 39. Cicero A.F., Derosa G., Manca M., Bove M., Borghi C., Gaddi A.V. Different effect of psyllium and guar dietary supplementation on blood pressure control in hypertensive overweight patients: a six-month, randomized clinical trial. *Clin Exp Hypertens.* 2007;29(6):383-394. doi: 10.1080/10641960701578378.
 40. Shrestha S., Volek J.S., Udani J., Wood R.J., Greene C.M., Aggarwal D., Contois J.H., Kavoussi B., Fernandez M.L. A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals. *J Nutr.* 2006;136:2492-2497. doi: 10.1093/jn/136.10.2492.
 41. de Bock M., Derraik I.G., Brennan C.M., Biggs J.B., Smith G.C., Cameron-Smith D., Wall C.R., Cutfield W.S. Psyllium supplementation in adolescents improves fat distribution & lipid profile: a randomized, participant-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One.* 2012;7(7):e41735. doi: 10.1371/journal.pone.0041735.
 42. Sartore G., Reitano R., Barison A., Magnanini P., Cosma C., Burlina S., Manzato E., Fedele D., Lapolla A. The effects of psyllium on lipoproteins in type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(10):1269-1271. doi: 10.1038/ejcn.2009.60.
 43. Pal S., Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obes Rev.* 2012;13(11):1034-1047. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01020.x.
 44. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(Suppl 1):S8-60. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181e123e7.
 45. Karhunen L.J., Juvonen K.R., Flander S.M., Liukkonen K.H., Lähteenmäki L., Siloaho M., Laaksonen D.E., Herzig K.H., Uusitupa M.I., Poutanen K.S. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr.* 2010;140(4):737-744. doi: 10.3945/jn.109.115436.
 46. Nouredin S., Mohsen J., Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation. *Complement Ther Med.* 2018;40:1-7. doi: 10.1016/j.ctim.2018.07.004.
 47. Pal S., Khossousi A., Binns C., Dhaliwal S., Ellis V. The effect of a fibre supplement compared to a healthy diet on body composition, lipids, glucose, insulin and other metabolic syndrome risk factors in overweight and obese individuals. *Br J Nutr.* 2011;105:90-100. doi: 10.1017/S0007114510003132.
 48. Muller-Lissner S.A., Kaatz V., Brandt W., Keller J., Layer P. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(1):109-112. doi:10.1017/S0029665112003291.
 49. Tomlin J., Read N. Laxative properties of indigestible plastic particles. *BMJ.* 1988;297(6657):1175-1176. doi: 10.1136/bmj.297.6657.1175.
 50. Buttriss J.L., Stokes C.S. Dietary fibre and health: an overview. *Nutr Bull.* 2008;33(3):186-200. doi: 10.1007/s13197-013-1010-2.
 51. Yao C.K., Tan H.L., van Langenberg D.R., Barrett J.S., Rose R., Liels K., Gibson P.R., Muir J.G. Dietary sorbitol and mannitol: food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27:263-275. doi: 10.1111/jhn.12144.
 52. Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):252-258. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.
 53. Beards E., Tuohy K., Gibson G. Bacterial, SCFA and gas profiles of a range of food ingredients following in vitro fermentation by human colonic microbiota. *Anaerobe.* 2010;16(4):420-425. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.05.006.
 54. Parkar S.G., Trower T.M., Stevenson D.E. Fecal microbial metabolism of polyphenols and its effects on human gut microbiota. *Anaerobe.* 2013;23(0):12-19. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.07.009.

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Грачева Татьяна Юрьевна, д.м.н., зав. кафедрой судебной медицины и медицинского права, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: medpravo@bk.ru

Синькова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: margov@inbox.ru

Исаков Леонид Константинович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: isakov@inbox.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. of Sci. (Med), professor, Professor of the department of education primary care doctors, Course Director of Clinical Gastroenterology, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Tatiana Yu. Gracheva, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: medpravo@bk.ru

Margarita N. Sinkova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: margov@inbox.ru

Leonid K. Isakov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: isakov@inbox.ru

Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза

З.М. Галеева^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7241-3352, e-mail: zarina26@bk.ru

Р.Г. Тухбатуллина², ORCID: 0000-0002-5316-8902, e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

А.И. Гайсина³, ORCID: 0000-0002-0006-8123, e-mail: gaisinaaida@mail.ru

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

² Институт фармации Казанского государственного медицинского университета; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Значима роль дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в злокачественном перерождении слизистой оболочки желудка, доказанная иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител к p53, PCNA, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD31, полимеразной цепной реакции для обнаружения генов CDX1, CDX2, FXR. Ключевыми канцерогенными компонентами желчи являются лизолецитин и конъюгированные желчные кислоты. В ассоциации с *Helicobacter pylori* билиарный рефлюкс повышает риск малигнизации. ДГР как один из этиологических факторов риска развития рака желудка определяет необходимость в проведении детальных диагностических исследований в клинической практике.

Ключевые слова: атрофический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, желчные кислоты, пролиферация, аденокарцинома желудка

Для цитирования: Галеева З.М., Тухбатуллина Р.Г., Гайсина А.И. Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза. *Медицинский совет*. 2019;(14):108-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-108-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Duodenogastric reflux: a look at the problem in terms of carcinogenesis

Zarina M. Galeeva^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7241-3352, e-mail: zarina26@bk.ru

Ruzaliya G. Toukhatullina², ORCID: 0000-0002-5316-8902, e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

Aida I. Gaisina³, ORCID: 0000-0002-0006-8123, e-mail: gaisinaaida@mail.ru

¹ Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

³ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The role of duodenogastric reflux (DGR) in malignant degeneration of the gastric mucosa. It was demonstrated by immunohistochemistry using monoclonal antibodies to p53, PCNA, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD31 and the polymerase chain reaction to detect CDX1, CDX2, FXR genes. The main carcinogenic components of bile are lysolecithin and conjugated bile acids. Biliary reflux increases the risk of malignant tumors in combination with *Helicobacter pylori*. DGR is one of the etiological factors for gastric cancer, so it determines the necessity for detailed diagnosis in clinical practice.

Keywords: atrophic gastritis, duodenogastric reflux, bile acids, proliferation, gastric adenocarcinoma.

For citing: Galeeva Z.M., Toukhatullina R.G., Gaisina A.I. Duodenogastric reflux: a look at the problem in terms of carcinogenesis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):108-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-108-111.

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

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, играет важную роль в этиологии и патогенезе атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, в результате чего может развиваться рак желудка кишечного типа [1]. Другим не менее значимым этиологическим фактором развития хронического гастрита является дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Ввиду того, что хроническое воспаление желудка предрасполагает к раку, в том числе и *H. pylori*-ассоциированное воспаление, возникает вопрос о взаимосвязи гастрита, вызванного ДГР (рефлюкс-гастрита), с канцерогенезом [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

Желчный, или щелочной, рефлюкс – это ретроградное поступление желчи из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше располагающиеся органы: желудок, пищевод, ротовую полость. Следовательно, рефлюкс может быть дуоденогастральным, дуоденогастроэзофагальным и дуоденогастроэзофагооральным.

Физиологический ДГР у здоровых людей занимает 34,4–45,6% времени суток, преимущественно ночью. Менее продолжителен у лиц мужского пола и старшего возраста. При увеличении частоты и продолжительности рефлюкса появляются признаки, характерные для рефлюкс-гастрита. Рефлюкс появляется в основном ввиду нарушения замыкательной способности привратника, хронического дуоденостаза и связанной с ним дуоденальной гипертензией. Такие нарушения, как правило, являются результатом оперативных вмешательств с изменением анатомической целостности, а именно: резекции желудка, гастроэнтеростомии, энтеростомии, ваготомии, холецистэктомии. Однако и функциональные нарушения в виде дискоординации моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного канала могут также стать причиной патологического рефлюкса [1].

ВЛИЯНИЕ ДГР НА ПРОЦЕССЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

На сегодняшний день активно изучаются патогенетические механизмы воздействия билиарного рефлюкса на слизистую оболочку желудка. Эпителий желудка характеризуется непрерывным клеточным обновлением. Стволовые недифференцированные клетки, способные к митозу, являются родоначальниками всей популяции клеток железистого эпителия, они делятся в определенных участках – генеративных или стартовых зонах. Далее клетки перемещаются в функциональную зону, где происходит дифференциация и приобретение структурных признаков зрелых клеток. Генеративная зона слизистой желудка представлена дном и шейкой желез. В них происходит 80–90% митозов. Иммуногистохимические исследования указали на наличие РНК, нейтральных и кислых мукополисахаридов, обладающих протективным действием от про-

теолитического действия желудочного сока на молодой эпителий. Постоянство структуры эпителия – гомеоморфоз обеспечивается только при координации фаз пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Фазы митотического цикла в них не синхронны. При любых повреждениях слизистой оболочки поражается лишь та часть клеток, фаза которых чувствительна к этому воздействию, остальные, находящиеся в другой фазе, не повреждаются и в дальнейшем обеспечивают восстановление пула.

Реакция желудка на повреждающий фактор регулируется по принципу обратной связи, а именно происходит ускорение миграции клеток и, соответственно, восстановление структуры, а также возвращение клеточного обновления в исходное состояние. Элиминация эпителиальных клеток происходит по пути апоптоза – это один из механизмов поддержания гомеоморфоза. Поэтому структурные изменения являются результатом нарушения одного из процессов регуляции клеточного обновления. Нарушения клеточного гомеостаза при билиарном рефлюксе можно рассматривать в количественном и качественном аспектах. Количественно дисрегуляторные явления характеризуются ускоренным перемещением клеток из генеративной зоны без полного созревания в зоны специализированных эпителиоцитов. Это приводит к функциональным нарушениям желудочных желез, а также к увеличению вероятности озлокачествления эпителиальных клеток [1]. В основе качественных нарушений лежит изменение программы стволовых клеток, развитие атипичного эпителия, а впоследствии – атрофии и метаплазии. Морфологические изменения при этом стереотипны: фовеолярная гиперплазия, отек и пролиферация ГМК в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Фовеолярную гиперплазию определяют как экспансию слизистых клеток. При рефлюкс-гастрите она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от гастрита типа В (хеликобактерного), для которого характерна гиперплазия как поверхностного, так и ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Клетки эпителия становятся резко уплощенными, базофильными, насыщенными РНК, почти не вырабатывают муцины, в них отмечается грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, что считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессированием пролиферации и формированием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает вероятность малигнизации [3].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ДГР

Изучению пролиферативной активности клеток слизистой оболочки желудка и выявлению кишечной метаплазии при ДГР посвящено множество работ отечественных и зарубежных ученых. Во многих исследованиях используется иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител к ядерному антигену p53 для оценки геномной нестабильности, к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), к антигенам CD10,

MUC2, являющимся маркерами кишечной метаплазии, к муцину MUC5AC и MUC6 – маркерам аденокарциномы желудка, к гликопротеину CD31 (PCAM-1) – эндотелиальному маркеру [4]. Также применяется метод ПЦР, позволяющий изучать молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития кишечной метаплазии. Так, гены CDX1, CDX2 – гомеозисные гены, являющиеся регуляторами эмбрионального развития и гемопоза у позвоночных, – закладывают кишечный фенотип и экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника. Они были обнаружены при кишечной метаплазии желудка и раке желудка кишечного типа [2, 5, 6].

Имеются данные о том, что ядерный фарнезоидный X-рецептор (FXR) экспрессируется в гепатоцитах и энтероцитах кишечника, является основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта желчных кислот, а именно угнетает синтез ЖК гепатоцитами и индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение ЖК из гепатоцитов и энтероцитов. Наличие гена FXR в эпителии слизистой оболочки желудка изучено недостаточно, однако имеются экспериментальные доказательства его присутствия и экспрессии в эпителиальных клетках желудка крысы (RGM-cells) и подтверждено влияние ЖК на кишечную метаплазию желудка и канцерогенное действие через данный рецептор. Существует множество вопросов о наличии FXR в эпителии желудка человека, о влиянии на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, роли рецептора при продолжительном воздействии желчных кислот на слизистую желудка, о возможностях таргетной терапии [4, 5].

Среди компонентов рефлюксата наиболее хорошо известен механизм повреждающего действия желчных кислот. Они обладают свойствами детергента, солюбилизируют липиды мембран поверхностного эпителия, снижая гидрофобный барьер желудка. Однако такой эффект зависит от кислотности желудочного содержимого: при низких значениях pH повреждающим эффектом обладают тауриновые конъюгаты, другие же преципитируют. Напротив, при высоком значении pH, что особенно характерно для культуры резецированного желудка, неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты обладают большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные. В состав рефлюксата при ДГР входят не только желчные кислоты, но и секрет слизистой оболочки кишечника, панкреатический секрет, являющиеся дополнительными травмирующими факторами. Определенную роль в повреждении желудочного эпителия играет лизолецитин, который образуется в результате гидролиза лецитина желчи фосфолипазой А. Установлено, что конъюгированные желчные кислоты (к примеру, тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают ярко выраженным повреждающим эффектом на слизистую желудка при низких значениях pH, что определяет их синергическое взаимодействие с соляной кислотой в патогенезе рефлюкс-гастрита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны в нейтральных и слабощелочных средах, поэтому прием антисекреторных препаратов усугубляет их повреждающее действие [3].

Подтверждено канцерогенное воздействие некоторых желчных кислот, таких как дезоксихолевая кислота, являющаяся побочным продуктом метаболизма кишечных бактерий; она ингибирует экспрессию гена-супрессора p53, продукт которого регулирует клеточный цикл и препятствует малигнизации клеток [4, 5].

Актуален вопрос о взаимодействии *H. pylori* и желчи в патогенезе развития гастрита типа С. Имеются данные об угнетении *H. pylori* желчными кислотами, это было продемонстрировано в работе M.L. Hanninen (1991), где под действием хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот (основных компонентов желчи) происходило разрушение бактерии *in vitro* [7]. Однако в клинических исследованиях имеются различные данные по этому вопросу.

В большом исследовании Т. Matsuhisa и соавт. (2013) обнаружена взаимосвязь между риском развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии и ДГР, а также наличие *H. pylori*. В исследовании приняло участие 2 283 пациента с наличием желчи в содержимом желудка натощак. Пациентов разделили на группы в зависимости от уровня концентрации желчных кислот. Выяснилось, что на развитие атрофического гастрита не влияет билиарный рефлюкс у пациентов с хеликобактерной инфекцией. Однако возникновение кишечной метаплазии связывают с повышением концентраций желчных кислот в желудке у *H. pylori*-отрицательных лиц [8]. В ходе недавних работ было обнаружено, что механизм действия желчных кислот на слизистую оболочку желудка, в том числе хенодезоксихолевой кислоты (ХДК), не связан с механизмом действия *H. pylori*. На культуре клеток было экспериментально показано, что ХДК дозозависимо увеличивает экспрессию генов Cdx2 и MUC2, что приводит к кишечной метаплазии эпителия желудка [9]. Данные были подтверждены и экспериментами *in vivo* по исследованию влияния ЖК на слизистую желудка у пациентов с *H. pylori*. Несмотря на это, желчные кислоты уменьшают степень выраженности воспаления, спровоцированного *H. pylori*, они вызывают развитие кишечной метаплазии, повышая риск малигнизации [7]. Однако отмечалось и взаимное влияние ЖК и *H. pylori* на состояние слизистой желудка в исследованиях пациентов с первичным билиарным рефлюксом. Оценка влияния рефлюксата на степень повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с диспепсией и хроническим гастритом показала, что изменения слизистой оболочки и колонизация хеликобактером коррелировали с длительностью ДГР [10]. В другом исследовании выявлено, что у *H. pylori*-позитивных пациентов с хроническим калькулезным холециститом ДГР наблюдался достоверно чаще, чем у здоровых *H. pylori*-негативных лиц [11].

Выводы

Таким образом, патологический билиарный рефлюкс может являться одним из факторов, способствующих канцерогенезу в слизистой оболочке желудка, что важно учитывать в клинической практике.



Поступила / Received 11.07.2019
Отрецензирована / Review 01.08.2019
Принята в печать / Accepted 15.08.2019

Список литературы

1. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. *Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*. 2006;(7):38-48. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1818>.
2. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S., Yoshihara M., Matsui H., Haruma K., Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2101-2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
3. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002;51(5):351-355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
4. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(5):32-45. Режим доступа: <https://docplayer.ru/54181985-A-f-sheptulina-e-n-shirokova-v-t-ivashkin-yad-ernye-receptory-v-regulyacii-transporta-i-metabolizma-zhelchnyh-kislot-32.html>.
5. Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Oshitani N., Arakawa T. Bile acid induced Cdx2 expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
6. Sung Hwa Kang, Young Hoon Kim, Young HoonRoh, Kwan Woo Kim, Chan Joong Choi, Min Chan Kim, Su Jin Kim, Hee Jin Kwon, Jin Han Cho, Jin Seok Jang, Jong Hun Lee. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017;21(3):131-137. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131.
7. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 498 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/1071904/>.
8. Matsuhiwa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;(3):217-221. doi: 10.3164/jcfn.11-90.
9. Yingji Xu, Toshio Watanabe, Tetsuya Tanigawa, Hirohisa Machida, Hirotohi Okazaki, Hirokazu Yamagami, Kenji Watanabe, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Nobuhide Oshitani, Tetsuo Arakawa. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
10. Abdel-Wahab M., Attallah A.M., Elshal M.F., Abdel-Raouf M., Zalata K.R., el-Ghawaly N., Ezzat F. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of Helicobacter pylori. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(15):880-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222708>.
11. Hanninen M.L. Sensitivity of Helicobacter pylori to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10(6):515-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915389>.

References

1. Mayev I.V., Zayrat'yants O.V., Kucheryavy Yu.A. Intestinal metaplasia of the stomach mucosa in gastroenterologist's practice: state-of-the-art. *Natsional'naya shkola gastroehnterologov, gepatologov = National school of gastroenterologists and hepatologists*. 2006;(7):38-48. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1818>.
2. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S., Yoshihara M., Matsui H., Haruma K., Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2101-2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
3. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002;51:351-355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
4. Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(5):32-45. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/54181985-A-f-sheptulina-e-n-shirokova-v-t-ivashkin-yad-ernye-receptory-v-regulyacii-transporta-i-metabolizma-zhelchnyh-kislot-32.html>.
5. Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Oshitani N., Arakawa T. Bile acid induced Cdx2 expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
6. Sung Hwa Kang, Young Hoon Kim, Young HoonRoh, Kwan Woo Kim, Chan Joong Choi, Min Chan Kim, Su Jin Kim, Hee Jin Kwon, Jin Han Cho, Jin Seok Jang, Jong Hun Lee. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017;21(3):131-137. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131.
7. Аруин Л.И. Капүүлер Л.Л., Исакон В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х, 1998. 498 с. (In Russ.) Available at: <https://www.twirpx.com/file/1071904/>.
8. Matsuhiwa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;(3):217-221. doi: 10.3164/jcfn.11-90.
9. Yingji Xu, Toshio Watanabe, Tetsuya Tanigawa, Hirohisa Machida, Hirotohi Okazaki, Hirokazu Yamagami, Kenji Watanabe, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Nobuhide Oshitani, Tetsuo Arakawa. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
10. Abdel-Wahab M., Attallah A.M., Elshal M.F., Abdel-Raouf M., Zalata K.R., el-Ghawaly N., Ezzat F. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of Helicobacter pylori. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(15):880-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222708>.
11. Hanninen M.L. Sensitivity of Helicobacter pylori to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10(6):515-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915389>.

Информация об авторах:

Галева Зарина Мунировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; e-mail: zarina26@bk.ru

Тухатуллина Рузалия Габдулхаковна, д.ф.н., профессор, заведующая лабораторией биотехнологии, Институт фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

Гайсина Аида Ильшатовна, студентка 5-го курса медико-биологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gaisinaaida@mail.ru; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Information about the authors:

Zarina M. Galeeva, Cand. (Med.), Associate Professor, Chair for Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 36, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: zarina26@bk.ru

Ruzaliya G. Toukhatullina, Dr. of Sci. (Ph), Professor, Head of Biotechnology Laboratory, Institute of Pharmacy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: ruzaliyatuhbatullina@mail.ru

Aida I. Gaisina, a 5th year student, Medical and Biological Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: gaisinaaida@mail.ru