

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **36** ТОМ 15
2019



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №4

Актуальное интервью:
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА
о современных подходах
к диагностике, лечению
и реабилитации
больных целиакией

6

Долгосрочная
эффективность
рифаксимина
при симптоматической
неосложненной
дивертикулярной
болезни
толстой кишки

50

Место препаратов
на основе
пищевых волокон
в схеме лечения
пациентов
с хроническим
запором

76



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ВСЯ ПАЛИТРА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ



- **БЕЗОПАСЕН** при циклическом применении у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [1]
- **СПОСОБСТВУЕТ** росту нормальной микрофлоры [1]
- **ПОДАВЛЯЕТ** избыточный рост условно-патогенной флоры [1]
- **УСТРАНЯЕТ** симптомы у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [2]
- **ДЕЙСТВУЕТ** быстро у пациентов с ОКИ** [3]

* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

** ОКИ – острая кишечная инфекция



АЛЬФА НОРМИКС®
Рифаксимин-α 200 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, глицерил пальмитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 115 мг. Плёночная оболочка: гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, динатрия эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 70 мг, кармеллоза натрия 710 мг, пектин 780 мг, каолин 4,002 г, натрия сахаринат 60 мг, натрия бензоат 36 мг, сахараза 17,280 г, ароматизатор вишнёвый (дикий черешни) 240 мг. **ОПИСАНИЕ:** Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. **ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ:** образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена *groV*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1 %). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрации в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9 % от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025 % от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к рифаксиминому или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Печёночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов. Симптоматический неосложнённый дивертикулёз: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com.

1. Ponziani F. et al. World J Gastroenterol. 2017 July 7; 23 (25): 4491–4499. 2. Bianchi M. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 902–910. 3. Taylor D.N. et al. Am. J Trop. Med. Hyg. 2006; 74 (6): 1060–1066.

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 36. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Главный редактор направления «Гастроэнтерология»
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

Научный редактор направления «Гастроэнтерология»
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Гастроэнтерология»**
И. ФУЗЕЙНИКОВА
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 36. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

Scientific Editor for 'Gastroenterology'
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Gastroenterology'**
I. FUZEINIKOVA
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь, д.м.н. (Москва)*)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief, Prof., MD, PhD (Moscow)*)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor, MD, PhD (Moscow)*)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 20 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

- Е.А. САБЕЛЬНИКОВА: «Основным методом лечения целиакии остается строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты» 6
- В Москве состоялась XII Всероссийская конференция «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» 10
- Эксперты обсудили современные тренды развития гастроэнтерологии 14

Клинические исследования

- Р.Г. ПЛАВНИК, Н.В. БАКУЛИНА, Д.В. МАРееВА, Д.С. БОРДИН
Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели 16
- Д.С. БОРДИН, Т.С. КРОЛЕВЕЦ, М.А. ЛИВЗАН, М.Ф. ОСИПЕНКО, Л.И. ТОКАРЕВА, Е.В. ЧЕБАНЕНКО
Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* 22
- Н.Б. ГУБЕРГРИЦ, Е.А. КРЫЛОВА, В.А. КАРАЧИНОВА
Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у пациентов с различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита 32
- С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, Г.С. ДЖУЛАЙ
Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин 38
- А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ, А.К. ХАВАНШАНОВ, Ж.В. ФАДИНА, А.Б. ШАМЕС, А.А. ПАВЛОВА
Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени 46
- Ф. Ди МАРИО, К. МИРАГЛИЯ, Д. КАМБЬЕ, А. ВИОЛИ, А. НУВЕНН, М. ФРАНЧЕСКИ, Дж. БРАНДИМАРТЕ, У. ЕЛИСЕЙ, М. ПИККИО, А. ТУРСИ
Долгосрочная эффективность рифаксимины в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки 50

Обзор

- Л.Н. ГЕНДРИКСОН, Е.В. ВИННИЦКАЯ, С.Г. ХОМЕРИКИ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Е.С. СБИКИНА, Ю.Г. САНДЛЕР
Лекарственное повреждение печени, индуцированное приемом витаминов А и Е 56
- Д.Т. ДИЧЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Е.В. УЛЬЯНКИНА
Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии 64

Лекции для врачей

- В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ
Неалкогольный стеатогепатит – общепопуляционная проблема 72
- Д.С. БОРДИН, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Н. АНДРЕЕВ
Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии 76
- Л.Д. ФИРСОВА
Депрессивное расстройство в практике гастроэнтеролога 82

Contents

People. Events. Dates

- Ye.A. SABELNIKOVA: 'As the Main Method of Celiac Disease Treatment Remains Strict Lifelong Adherence to a Gluten-Free Diet' 6
- XII 'Viral Hepatitis – Achievements and New Prospects' All-Russia Conference was Held in Moscow 10
- Experts Discussed the Current Trends in Gastroenterology Development 14

Clinical Studies

- R.G. PLAVNIK, N.V. BAKULINA, D.V. MAREYEVA, D.S. BORDIN
Helicobacter pylori Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels 16
- D.S. BORDIN, T.S. KROLEVETS, M.A. LIVZAN, M.F. OSIPENKO, L.I. TOKAREVA, Ye.V. CHEBANENKO
Consent of Doctors to Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with *Helicobacter pylori* 22
- N.B. GUBERGRITS, Ye.A. KRYLOVA, V.A. KARACHINOVA
The State of the System of Lipid Peroxidation and Blood Antioxidant Protection in Patients with Various Clinical and Morphological Forms of Chronic Pancreatitis 32
- S.V. SHCHELOCHENKOV, G.S. DZHULAY
Primary (Postoperative) Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women 38
- A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV, A.K. KHAVANSHANOV, Zh.V. FADINA, A.B. SHAMES, A.A. PAVLOVA
Endotoxin Level Correction in Patients with Alcoholic Liver Disease 46
- F. Di MARIO, Ch. MIRAGLIA, G. CAMBIÈ, A. VIOLI, A. NOUVENNE, M. FRANCESCHI, G. BRANDIMARTE, W. ELISEI, M. PICCHIO, A. TURSI
Rifaximin Long-Term Efficacy in the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Colon Disease 50

Review

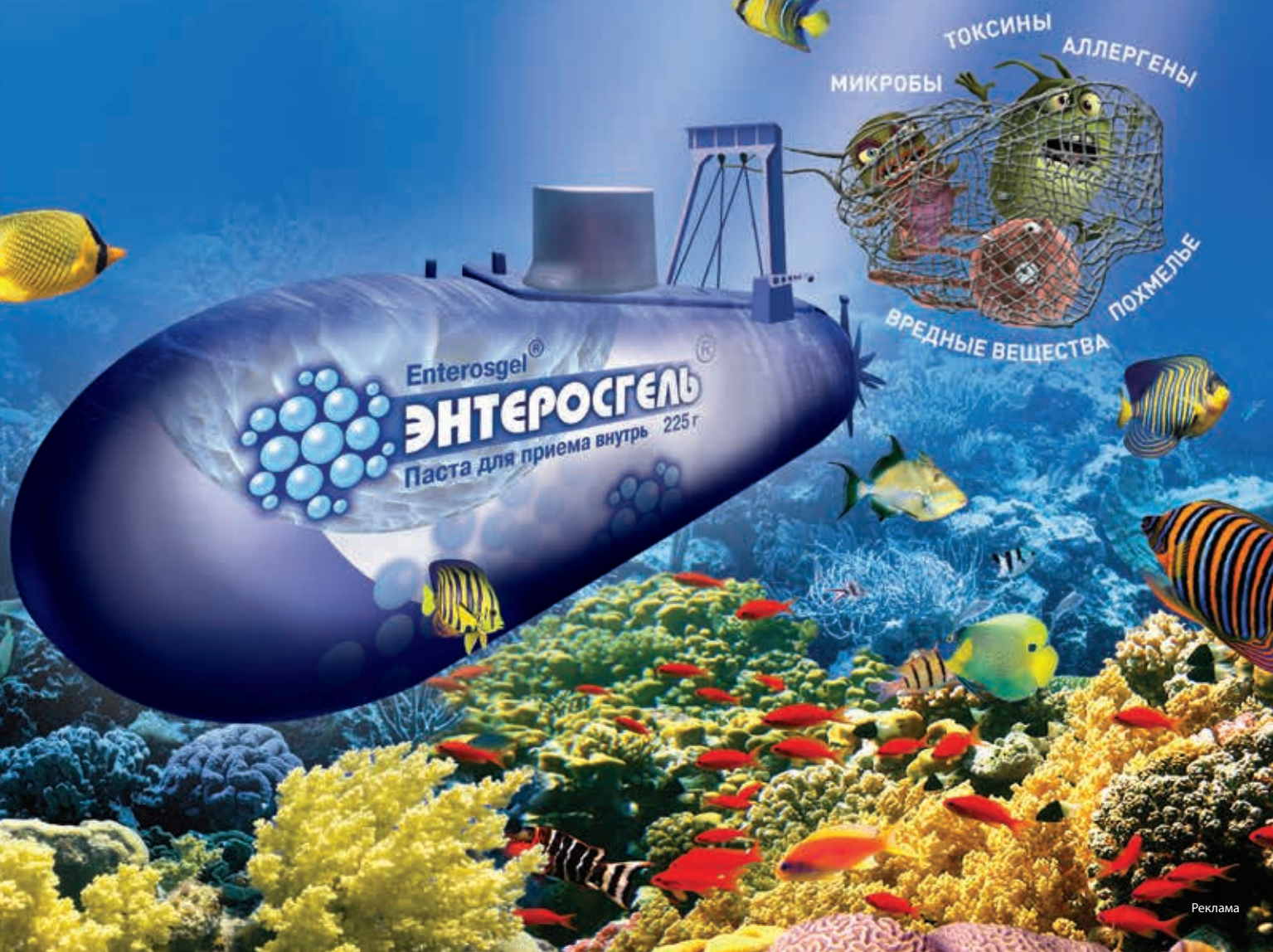
- L.N. GENDRIKSON, Ye.V. VINNITSKAYA, S.G. KHOMERIKI, T.Yu. KHAYMENOVA, Ye.S. SBIKINA, Yu.G. SANDLER
Drug-Induced Liver Injury Caused by Use of Vitamins A and E 56
- D.T. DICHEVA, D.N. ANDREYEV, Ye.V. ULYANKINA
Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy 64

Clinical Lectures

- V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH
Nonalcoholic Steatohepatitis – Population-Wide Problem 72
- D.S. BORDIN, Yu.A. KUCHERYAVY, D.N. ANDREYEV
Chronic Constipation: Urgency of the Problem and Modern Possibilities of Therapy 76
- L.D. FIRSOVA
Depressive Disorder in Gastroenterologist Practice 82

Энтеросгель энтеросорбент №1* при отравлении, похмелье, аллергии

*по данным розничного аудита DSM Group, 2013





Е.А. САБЕЛЬНИКОВА: «Основным методом лечения целиакии остается строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты»

О современных подходах к диагностике, лечению и реабилитации больных целиакией наш корреспондент беседует с заместителем директора по научной работе ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, ведущим специалистом по изучению целиакии, д.м.н. Еленой Анатольевной САБЕЛЬНИКОВОЙ.



– Елена Анатольевна, что такое целиакия и какова ее эпидемиология в России?

– Целиакия – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением тонкой кишки в ответ на употребление глютена – белка злаковых, содержащегося в пшенице, ржи, ячмене, у лиц, генетически предрасположенных к заболеванию. Эпидемиологические данные подтверждают высокую распространенность целиакии: ею страдают около 1–2% населения в мире. Заболевание выявляется почти во всех регионах мира. Высокая частота обнаружения заболевания обусловлена внедрением в клиническую практику иммунологических методов диагностики, которые позволяют проводить скрининг в группах риска и выявлять целиакию со скрытым и даже бессимптомным течением. Однако не во всех странах подобные масштаб-

ные исследования были проведены, поскольку для подтверждения диагноза необходимы эндоскопические исследования, а это достаточно весомое финансовое бремя. Из-за отсутствия масштабных эпидемиологических исследований в России частота заболевания неизвестна, но, по предварительным подсчетам, близка к европейской.

– Какие клинические проявления позволяют заподозрить целиакию?

– Впервые целиакия была подробно описана у детей. Долгое время она считалась болезнью детского возраста и относилась к разделу педиатрии. Дело в том, что при классическом течении заболевания симптомы проявляются в детстве, когда ребенок переходит с грудного вскармливания на обычный рацион, в том числе на каши с содержанием глютена. Расширение диагностических возможностей

способствовало выявлению заболевания и среди взрослых, даже пожилых людей. Феномен целиакии заключается в многообразии вариантов клинического течения и отсутствии четких клинических признаков. При этом заболевании, как и при другой аутоиммунной патологии, могут поражаться различные органы и системы организма человека. Целиакия может быть причиной расстройств, связанных с поражением не только желудочно-кишечного тракта, но также эндокринной, нервной и костно-мышечной систем.

– Кто входит в группу риска?

– Как известно, целиакия характеризуется развитием иммунопатологических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки под воздействием глютена. Воспаление приводит к развитию атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки,



Актуальное интервью

а следовательно, нарушению всасывания питательных веществ. Поэтому в группу риска входят прежде всего лица с симптомами синдрома нарушенного всасывания: хронической диареей, снижением веса, а также внекишечными симптомами (железодефицитной анемией, остеопорозом, проявлениями гиповитаминозов и т.п.).

Согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных целиакией, в группу риска также входят пациенты с повышенным уровнем аминотрансфераз (причина не установлена), женщины с невынашиванием беременности и, конечно, больные с различными аутоиммунными, кожными и неврологическими заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, герпетический дерматит Дюринга, мозжечковая атаксия и др.). Отдельную группу риска составляют близкие родственники больных целиакией, у которых заболевание регистрируется в 10–20% случаев.

– Каковы основные клинические формы заболевания?

– Единой классификации целиакии не существует. Клинические проявления заболевания можно условно разделить на две группы: классическую форму с типичным течением заболевания и, как правило, гастроэнтерологическими проявлениями и атипичную форму, при которой желудочно-кишечные симптомы не выходят на первый план.

В нашей стране в зависимости от характера клинического течения заболевания принято выделять типичную, атипичную, латентную (бессимптомную) и рефрактерную формы целиакии. Классическая (типичная) форма чаще встречается у детей. У взрослых обычно выявляют латентные и атипичные формы. Атипичная форма характеризуется в основном внекишечными проявлениями. При латентной или бессимптомной форме заболевание длительно протекает субклинически, без гастроинтестинальных симптомов и впервые проявляется

во взрослом возрасте. У 5% больных целиакией наблюдается рефрактерная форма, характеризующаяся тяжелым течением и отсутствием эффекта от обычного лечения, прежде всего безглютеновой диеты. В такой ситуации назначают глюкокортикостероиды, цитостатики и при необходимости биологические препараты.

– С помощью каких методов диагностики можно выявить заболевание?

– Существуют определенный алгоритм и критерии диагностики целиакии. В комплекс диагностических методов, безусловно, входят тщательное изучение данных анамнеза, лабораторные и инструментальные исследования. Однако диагноз целиакии должен быть основан на сочетании иммунологического исследования с определением специфических антител и морфологического исследования биоптата слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. При диагностическом поиске в первую очередь проводят серологические исследования – определение антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию. Метод определения антител к глиадину, ранее широко использовавшийся в качестве диагностического теста, сейчас применяют только для контроля эффективности лечения заболевания. Выявление антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию – один из наиболее чувствительных и специфичных методов иммунологической диагностики целиакии. При этом определяются антитела иммуноглобулинов (Ig) А, которые считаются более чувствительными и специфичными для диагностики заболевания по сравнению с антителами IgG. При повышенном уровне антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию больным проводится фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Диагностическими признаками целиакии при гистологическом исследовании считаются уменьшение

высоты ворсин, углубление крипт, повышение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в эпителии ворсин и крипт и выраженная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Безусловно, адекватная интерпретация полученных данных во многом определяет успех правильного диагноза. Поэтому диагноз целиакии устанавливают только на основании комплексной оценки результатов серологического и гистологического исследований. Наличие у пациента тех или иных признаков атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, без повышения специфических антител может наблюдаться и при других заболеваниях: болезни Крона, инфекционных заболеваниях, в том числе хеликобактерной инфекции, лямблиозе или иммунодефиците. И наоборот: повышенная продукция специфических антител без признаков атрофии кишечника может выявляться у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, например при ревматоидном артрите. В ряде случаев верифицировать диагноз позволяют результаты исследования генетического профиля. Тем не менее чаще это исследование мы проводим для исключения диагноза.

– Каковы основные принципы лечения заболевания?

– Основным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты. Пожалуй, это единственное аутоиммунное заболевание, которое не требует назначения лекарственных средств. В то же время пожизненное соблюдение безглютеновой диеты сопряжено с определенными трудностями. В частности, в РФ отсутствуют нормативные акты, обязывающие производителей отслеживать уровень глютена в продуктах, нет сертифицированных лабораторий, ответственных за проверку качества безглютеновых продуктов и установление специальной маркировки на продуктах питания. Поэтому не-

гастроэнтерология



Актуальное интервью

гастроэнтерология

преднамеренное нарушение больными диеты связано с употреблением продуктов питания и лекарственных препаратов, содержащих «скрытый» глютен, входящий в состав добавок, наполнителей, загустителей или оболочек. Контроль за качеством всех безглютеновых продуктов питания, расширение ассортимента таких продуктов позволяют значительно улучшить качество жизни больных целиакией, ведь при исключении из диеты глютена структура слизистой оболочки тонкой кишки полностью восстанавливается.

– Как оценить эффективность лечения?

– Положительный клинический эффект от аглютенной диеты – полное восстановление структуры слизистой оболочки тонкой кишки. К слову сказать, часто пациенты ошибочно принимают биологически активные добавки (БАД) с очень звучными названиями, содержащими слово «глютен», за лекарство от целиакии. За рубежом активно продаются БАД с ферментами, якобы способствующими расщеплению глютена. Однако все эти «глутеназы», как правило, уже в желудке разрушаются пепсином и не оказывают действия на сам белок глютен. Они лишь временно уменьшают клинические симптомы за счет содержания в них других ферментов, расщепляющих лактозу или различные углеводы.

– Существуют ли другие заболевания, обусловленные употреблением глютена?

– В последние годы выделена группа пациентов с так называемой непереносимостью глютена (англ. non celiac gluten sensitivity). Это заболевание, при котором на фоне употребления глютена возникают симптомы, сходные с таковыми при целиакии (но только не такие тяжелые, как при синдроме мальабсорбции). При этом у больных не выявляются антитела к тканевой транслугтаминазе и эндомиозину и отсутствует атрофия ворсин слизистой оболочки тонкой кишки. Встречаются также пациен-

ты с аллергией на глютен. Аллергическая реакция на глютен характеризуется развитием клинических симптомов, характерных для аллергических заболеваний (заложенность носа, затруднение дыхания, высыпания на коже и т.п.), после контакта с глютенем и повышением уровня специфических IgE в крови.

– С какими инновационными методами связаны перспективы лечения целиакии?

– Наука не стоит на месте. Ученые Института молекулярной медицины Сеченовского университета сейчас проводят клинические испытания препарата от целиакии (тритикаин-альфа), в состав которого входит фермент, способный расщеплять глютен в желудке и препятствующий дальнейшему его всасыванию в тонкой кишке. Кроме того, исследователи всего мира продолжают работать над проблемой создания эффективных способов лечения непереносимости глютена. Разрабатываются генно-модифицированные сорта пшеницы, лишённые определенной аминокислотной последовательности, ответственной за токсичность белка глютена, новые методы биологической терапии, идет поиск путей снижения токсичности глютена, способов увеличения плотности межклеточных контактов в тонкой кишке. Клинические испытания новых средств для лечения и профилактики осложнений целиакии продолжаются. Надеюсь, в недалеком будущем мы будем иметь такое лекарство.

– Как, на ваш взгляд, можно повысить качество жизни больных целиакией?

– Еще раз подчеркну: пациенты с целиакией должны соблюдать безглютеновую диету. В связи с этим необходимо принимать меры для обеспечения безопасности питания пациентов с целиакией и профилактики рецидивов заболевания. Для этого необходимо создавать организации и центры, где такие больные могли бы получать всестороннюю помощь. Кроме того, важно организовать качественную проверку и сертификацию всех про-

дуктов питания на наличие глютена и, безусловно, наладить производство качественных российских безглютеновых продуктов.

– Каковы пути реабилитации больных целиакией?

– Ведение пациентов с целиакией подразумевает длительное постоянное наблюдение специалистами. Низкая приверженность комплексному лечению значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, в том числе онкологических заболеваний. Частота развития злокачественных новообразований у больных целиакией выше, чем в общей популяции. У пациентов с нераспознанной целиакией подобный риск еще выше. В аспекте реабилитации пациентов с целиакией важен не только комплекс лечебных мероприятий, но и информирование больных об особенностях течения заболевания, необходимости соблюдения диеты, профилактики осложнений. Пациенты нуждаются в государственной финансовой поддержке для получения льготных лекарственных средств и безглютеновых продуктов.

Целями обществ больных целиакией, успешно функционирующих за рубежом, являются обслуживание и поддержка пациентов с целиакией. Созданы регистры больных целиакией. В нашей стране, пожалуй, одной из наиболее активно действующих является лишь общественная организация для помощи больным целиакией «Эмилия» (Санкт-Петербург). В рамках мероприятий, организованных обществами по целиакии, должны быть предусмотрены консультации не только врачей-гастроэнтерологов, но также диетологов и психологов, обучение навыкам организации безглютенового рационального питания, оказание информационной и психологической поддержки. Следует развивать систему помощи больным целиакией на государственном уровне, поскольку лишь комплексный подход к лечению и реабилитации будет способствовать улучшению качества жизни таких пациентов. ●


ПРОФЕССИОНАЛ

5+


КОНФЕРЕНЦИЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ПОВЫШЕНИЕ
ЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ

18 -19 ноября
МОСКВА

 facebook.com/prof5plus.ru

 instagram.com/prof5plus

 +7 (499) 993-03-25 +7 (996) 965-88-59

 info@prof5plus.ru  www.prof5plus.ru



В Москве состоялась XII Всероссийская конференция «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы»



На протяжении 24 лет каждые два года в Москве проводится научно-практическая конференция, посвященная изучению, профилактике и лечению вирусных гепатитов. Пересматривая опубликованные материалы конференции, можно наблюдать эволюцию в диагностике и лечении вирусных гепатитов С и В: от иммуноферментного анализа до молекулярно-биологических методов выявления вирусов и анализа их нуклеиновых кислот, от препаратов интерферона до препаратов прямого противовирусного действия. XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы», состоявшаяся 19–20 сентября 2019 г., не стала исключением. Ее научная программа предусматривала обсуждение современных эпидемиологических особенностей, методов диагностики и подходов к лечению вирусных гепатитов. С научными докладами выступили ведущие отечественные и зарубежные эпидемиологи и инфекционисты.

Здравоохранение сегодня



Проблема вирусных гепатитов по-прежнему остается одной из центральных для мирового здравоохранения. Не случайно конференция «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» уже в течение четверти века остается значимым научно-практическим событием в жизни медицинской общественности и неизменно привлекает интерес все большего числа врачей различных специальностей не только из регионов РФ, но и из-за рубежа. В рамках конференции впервые в России начали комплексно обсуждать актуальные вопросы, связанные с вирусными гепатитами. Участниками прошедших конференций стали выдающиеся представители отечественной и мировой науки: академик РАМН и РАН М.С. Балаян, академики Г.И. Строжаков, В.Т. Ивашкин, В.Ф. Учайкин, Д.К. Львов, Ю.В. Лобзин, Н.Д. Юшук, члены-корреспонденты РАМН и РАН И.В. Шахгильдян, А.Б. Жибрун, а также иностранные исследователи Ларс Магниус (первооткрыватель е-антигена вируса гепатита В) (Швеция), Хелена Нордер (Швеция), Салим Камил (США), Марк Кейн (США), Дэн Бредли (США) и др. Конференция стала научной площадкой для обмена практическим опытом и научными достижениями, касающимися этиологии, эпидемиологии и профилактики вирусных ге-

патитов. Высокий научный уровень конференции позволяет ученым формулировать подходы к разработке и реализации общенациональной программы по контролю и борьбе с вирусными гепатитами, определять перспективы развития современной гепатологии. В работе последней конференции приняли участие свыше 300 специалистов из России, США, Европы и стран СНГ. Среди них – гастроэнтерологи, вирусологи, эпидемиологи, инфекционисты, клинические фармакологи, специалисты служб лабораторной диагностики, представители Роспотребнадзора, центров ВИЧ-профилактики, медицинских стационаров, поликлиник, станций переливания крови, центров вакцинопрофилактики. В рамках мероприятия была организована онлайн-трансляция. На церемонии открытия к участникам конгресса с приветственным словом обратился заместитель министра здравоохранения РФ, д.м.н. Сергей Александрович КРАЕВОЙ. Он подчеркнул важность своевременной диагностики вирусных гепатитов и дальнейшего совершенствования диагностических систем. По его словам, основная опасность вирусных гепатитов заключается в хронизации процесса, вероятности последующего озлокачествления и развития гепатоцеллюлярной карциномы. В этом аспекте

крайне важно наладить диагностику, своевременное выявление инфицирования для мониторинга эффективности лечения. Ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение хронических гепатитов В и С – наиболее перспективные меры снижения смертности от последствий заболеваний. С.А. Краевой отметил также, что в ходе реализации программы «Здоровье» благодаря четко спланированной вакцинации удалось резко снизить заболеваемость острыми формами гепатита В.

Заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), д.м.н., профессор, главный инфекционист Минздрава России Елена Юрьевна МАЛИННИКОВА рассказала о перспективах работы инфекционной службы России. В частности, она отметила необходимость качественного сбора эпидемиологического анамнеза. Относительное количество впервые выявленных случаев острого гепатита С с неустановленными путями передачи возбудителя в последние годы возросло до 54%. Этот факт свидетельствует о недостаточно эффективном эпидемиологическом расследовании. Врачам-инфекционистам необходимо скрупулезно собирать эпидемиологический анамнез. Одной из принципиально важных за-



дач, связанных с проведением противоэпидемических мероприятий при гепатите В, является разработка стратегии вакцинации. Проведение в России массовой вакцинопрофилактики гепатита В позволило снизить заболеваемость более чем в 34 раза. Сегодня этот показатель достиг самого низкого уровня за всю историю регистрации – 1,27 тыс. на 100 тыс. человек. Заболеваемость острым гепатитом С в 2018 г. составила около 1 тыс. случаев на 100 тыс. человек. Заболеваемость хроническими гепатитами выше: 9,3 тыс. больных гепатитом В и 32,7 тыс. на 100 тыс. больных хроническим гепатитом С.

По словам научного руководителя Института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Михаила Ивановича МИХАЙЛОВА, по статистике 2018 г., 60% случаев заболевания приходится на гепатит А, 24,3% – на гепатит С, 14,3% – на гепатит В, 2,3% – на гепатит Е. Среди впервые выявленных случаев заболевания острым гепатитом в 2018 г. зафиксировано 4165 случаев заболевания гепатитом А, 993 случая – гепатитом В, 1625 – гепатитом С и 157 – гепатитом Е.

Директор ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, главный

детский инфекционист Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор Юрий Владимирович ЛЮБЗИН рассказал об особенностях течения вирусных гепатитов В и С у детей, инфицированных в раннем возрасте. Несмотря на малосимптомное течение хронических гепатитов В и С у детей, в ряде случаев может развиваться фиброз печени, особенно в сочетании с другими заболеваниями. Лечение гепатита в детском возрасте – важная задача на пути элиминации вируса. При этом будущее терапии за безинтерфероновыми схемами. Президент ДиаПреп Систем Инк, д.м.н., профессор Михаил Олегович ФАВОРОВ (США) в своем докладе затронул тему современных методов контроля и профилактики вирусных гепатитов. Он подчеркнул, что стратегия тестирования крайне важна, поскольку в высоком проценте случаев обеспечивает излечение инфицированных. Сегодня в мире 290 млн человек не знают, что они инфицированы. Эксперты Всемирной организации здравоохранения обращают внимание на необходимость введения максимально широкого тестирования. Новым направлением считается применение стратегии Opt Out, то есть включение анализов на гепатит по умолчанию в любое тестирование. Эта стратегия должна стать основой профилак-

тики инфекции ВИЧ и вирусных гепатитов.

В рамках конференции состоялось заседание профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» во главе с профессором Е.Ю. Малинниковой, главным внештатным специалистом по инфекционным болезням Минздрава России. На заседании эксперты обсудили вопросы контроля вирусных гепатитов, проанализировали изменения в их эпидемиологии и обозначили цели работы инфекционной службы на ближайшую перспективу.

На конференции были вручены медали имени выдающегося ученого М.С. Балаяна «За достижения в области исследования гепатита Е». Мировую известность ученому принесло описание новой нозологической формы вирусного гепатита, передаваемого фекально-оральным путем (гепатит Е). Медалью награждены отечественные и зарубежные исследователи, внесшие значительный вклад в изучение и профилактику гепатита Е. По решению международного научного комитета в 2019 г. медали вручены профессору РАН К.К. Кюрегану (Россия) за цикл работ по молекулярной эпидемиологии гепатита Е, профессору А.Н. Буркову (Россия) и д.м.н. А.П. Обрядину (Россия) за вклад в разработку и внедрение в производство российских препаратов для диагностики гепатита Е, профессору Д. Бредли (США) за оригинальные исследования по молекулярному клонированию и характеристике вируса гепатита Е, профессору М. Пурди (США) за оригинальные исследования эволюции и молекулярной эпидемиологии гепатита Е, генетическую классификацию и таксономический профиль семейства *Hepeviridae*.

Прошедшая конференция вновь задала основные векторы в сфере профилактики, изучения и лечения вирусных гепатитов в стране. ☉

Официальный сайт конференции:
<http://infgepatit.com/>

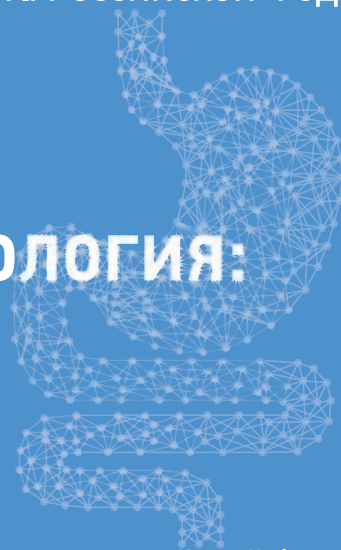
ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция

Гастрофорум.

**Доказательная гастроэнтерология:
от теории к практике**

30 ноября 2019, Москва



Председатели:

Ойноткинова Ольга Шонкоровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации
Пюрвеева Кермен Валериевна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии
и гепатологии ФГБУ «Поликлиника № 1»

Программа конференции

- 09.00 – 09.10 Приветственное слово. Главный врач ФГБУ «Поликлиника № 1». Ржевская Е.В.
09.10 – 09.30 Хронические гастриты. Мифы и факты. Пюрвеева К.В.
09.30 – 09.50 Эрадикация инфекции *H. pylori*. Нужна ли она всем пациентам? Григорьева Ю.В.
09.50 – 10.10 На приеме пациент с абдоминальной болью и хроническим гастритом.
Что скрывается за этим диагнозом? Новожилов Н.В.
10.10 – 10.30 Возможности эндоскопической диагностики гастритов. Пирогов С.С.
10.30 – 10.50 Особенности лабораторной диагностики хронических гастритов. Кухтина Н.Б.
10.50 – 11.10 Прогноз и тактика ведения пациентов с предраковыми заболеваниями желудка. Лапина Т.Л.
11.10 – 11.30 *H. pylori*-ассоциированные заболевания у подростков: диагностика и лечение. Вартапетова Е.Е.
11.30 – 11.50 Пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии. Топчий Т.Б.
11.50 – 12.30 Тандем-лекция: специалист функциональной диагностики/терапевт
Мастер-класс: возможности инструментальной диагностики синдрома абдоминальной ишемии
Жестовская С.И.
Абдоминальная ишемическая болезнь с ракурсом на ишемическую гастропатию. В чем особенности?
Ойноткинова О.Ш.
12.30 – 13.00 Перерыв. Кофе-брейк
13.00 – 14.10 Мастер-класс. Хронический гастрит. Взгляд эндоскопистов: д.м.н. Пирогов С.С., к.м.н. Пермяков В.Б.
14.10 – 15.40 Мастер-класс. Хронический гастрит – патоморфологический диагноз? Хочу всё знать!
Экспертное мнение патологоанатомов Буланова Д.В. и Жукова А.Г.
По предварительной регистрации

Место проведения:

г. Москва, ФГБУ «Поликлиника № 1», Калошин пер., д. 3, стр. 2

Регистрация и начало работы выставки в 08.00. Начало научной программы конференции в 09.00

*Документация по данному учебному мероприятию представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)*

Участие в конференции бесплатное

Предварительная регистрация: www.eecmedical.ru, по телефонам: +7 (495) 592-06-59,
+7 (916) 567-35-29, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

Реклама



Эксперты обсудили современные тренды развития гастроэнтерологии



В Москве 26 сентября 2019 г. в конгресс-центре Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова состоялась междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации».

В конференции, прошедшей под председательством главного внештатного гастроэнтеролога Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» (МКНЦ им. А.С. Логинова), д.м.н., профессора Дмитрия Станиславовича БОРДИНА и заведующей кафедрой гастроэнтерологии, декана терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России, д.м.н., профессора Ирины Дмитриевны ЛОРАНСКОЙ, приняли участие врачи гастроэнтерологи, инфекционисты, гепатологи, терапевты, врачи общей практики из Москвы, Московской области, Центрального федерального округа.

Программа конференции включала обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, в частности диагностику и лечение язвенной болезни, заболеваний печени, поджелудочной железы, воспалительных заболева-

ний кишечника и других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Обращаясь к участникам конференции с приветственным словом, профессор И.Д. Лоранская подчеркнула, что заболевания органов пищеварения на сегодняшний день являются предметом пристального внимания не только гастроэнтерологов и терапевтов, но и врачей практически всех специальностей.

Профессор И.Д. Лоранская вместе с ректором ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующим кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Рос-



Здравоохранение сегодня



сии, членом-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором Дмитрием Алексеевичем СЫЧЕВЫМ и аспирантом кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Андреем Игоревичем ПАРУСОВЫМ рассказали о персонализированной тактике лечения больных циррозом печени.

Профессор Д.С. Бордин выступил с докладами «Желчнокаменная болезнь как междисциплинарная проблема» и «Курс на безопасность при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами». Он также ознакомил участников конференции с особенностями диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). По его словам, основные цели лечения ГЭРБ – постоянный и надежный симптоматический ответ у всех пациентов с эрозивной и неэрозивной рефлюксной болезнью, необходимость полного контроля секреции кислоты и симптомов, излечение тяжелых эрозивных эзофагитов, снижение числа рецидивов по окончании терапии и контроль внепищеводных проявлений рефлюксной болезни.

В рамках своего выступления профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэн-

терологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова) Минздрава России Алексей Андреевич САМСОНОВ рассказал об оптимизации эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции и роли пробиотиков.

Заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, д.м.н. Елена Анатольевна ДУБЦОВА акцентировала внимание участников конференции на способах улучшения качества жизни пациентов с заболеванием поджелудочной железы.

Снижению риска постхолецистэктомических расстройств в практике гастроэнтеролога и состоянию печени при метаболическом синдроме были посвящены доклады доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, к.м.н. Юрия Александровича КУЧЕРЯВОГО. Вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная

медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН подробно рассказал о современных методах диагностики и лечения жировой болезни печени.

Кроме того, на конференции прозвучали доклады, посвященные таким актуальным проблемам современной гастроэнтерологии, как терапевтические аспекты неалкогольной жировой болезни печени, проблемы терапии алкогольной болезни печени, пробиотики с позиции доказательной гастроэнтерологии, дивертикулярная болезнь, тактика ведения больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» стала важным событием в жизни медицинского сообщества. После каждого выступления участники могли задать экспертам вопросы. Во время конференции была организована онлайн-трансляция.

В рамках конференции состоялась выставка лекарственных средств, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения. Техническая поддержка осуществлялась агентством медицинской информации «Медфорум». ☉



¹ Российский университет дружбы народов

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁴ Тверской государственный медицинский университет

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клиничко-лабораторные параллели

Р.Г. Плавник, к.м.н.¹, Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.², Д.В. Мареева, к.м.н.³, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.³⁻⁵

Адрес для переписки: Роман Генрихович Плавник, 1175459@gmail.com

Для цитирования: Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клиничко-лабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20

В статье представлены результаты исследования распространенности *Helicobacter pylori* с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста. Актуальность обусловлена недостатком данных о распространенности в России инфекции *H. pylori*, ассоциированной с риском развития язвенной болезни и рака желудка.

Материал и методы. Обследовано 286 взрослых (57 мужчин, 229 женщин), ранее не получавших эрадикационную терапию. Выполнен ¹³C-уреазный дыхательный тест с тест-набором «ХЕЛИКАРБ». Проведена оценка анамнеза и клинических проявлений.

Результаты. *H. pylori* выявлен у 53% обследованных – 52,6% мужчин, 57,6% женщин. Доля инфицированных *H. pylori* увеличивалась с возрастом: с 44,1% у лиц 18–24 лет до 66,6% у лиц старше 60 лет. Симптомы диспепсии не коррелировали с наличием инфекции.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эпидемиология, ¹³C-уреазный дыхательный тест, тест-набор «ХЕЛИКАРБ»

Россия относится к странам с высокой распространенностью *Helicobacter pylori*. Согласно данным недавно опубликованного метаанализа, распространенность *H. pylori* в России составляет 78,5% (67,1–89,9),

а *H. pylori*-позитивная популяция оценивается в 112 585 054 человека [1]. Вероятно, авторы использовали неактуальные и ограниченные источники. Результаты недавних исследований продемонстрировали более низкую

распространенность *H. pylori*. Так, по данным, полученным в 2016–2018 гг. во всех федеральных округах России с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста (УДТ), она составляет 42,5% [2]. Распространенность *H. pylori* у медицинских работников – 54,9–59% [3, 4]. Такое снижение характерно для развитых стран и обусловлено повышением уровня жизни и улучшением гигиены [1, 5].

H. pylori передается от человека человеку и вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Гастрит может стать причиной развития язвенной болезни, атрофического гастрита, аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка. Эрадикация *H. pylori* позволяет излечить гастрит и предотвратить развитие долгосрочных осложнений или рецидивов болезни [6, 7].

С уменьшением распространенности *H. pylori* наблюдается значимое снижение заболеваемости



раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии [8]. До 90% случаев рака желудка обусловлено *H. pylori* [7], он развивается у 2–3% инфицированных *H. pylori* [9]. Эрадикация *H. pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка [10]. Ежегодно в мире диагностируется свыше миллиона случаев рака желудка. Это пятый наиболее часто диагностируемый тип злокачественной опухоли в мире и третья по значимости причина смерти.

Совокупный риск развития рака желудка с рождения до 74 лет составляет 1,87% у мужчин и 0,79% у женщин [11, 12]. В развитых странах рак желудка у мужчин диагностируется в 2,2 раза чаще, чем у женщин. В развивающихся странах это соотношение составляет 1,83. Самые высокие показатели заболеваемости в Восточной и Центральной Азии и Латинской Америке. Заболеваемость раком желудка в Японии, Китае и Корее почти в десять раз выше, чем в США. В Корее самый высокий уровень заболеваемости – почти 60 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 25 на 100 тыс. среди женщин [2].

В отечественной структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак желудка занимает четвертое место у мужчин и шестое у женщин. Ежегодно в России регистрируется около 36 тыс. новых случаев рака желудка и свыше 34 тыс. летальных исходов от этого заболевания. Удельный вес новообразований желудка в возрастной группе 30–59 лет у мужчин составляет 7,4%, в возрастной группе 60 лет и старше – 7,8% у мужчин и 5,8% у женщин [13]. Доказательная база свидетельствует, что *H. pylori* является наиболее значимым и устранимым фактором риска развития рака желудка. Эрадикация *H. pylori* позволяет снизить этот риск, а также риск повторного развития рака желудка после эндоскопической резекции. На-

иболее эффективна первичная профилактика рака желудка при эрадикации *H. pylori* до развития атрофического гастрита. После подтвержденной эрадикации *H. pylori* у больных с тяжелым атрофическим гастритом (стадии III–IV по OLGA/OLGIM) должна проводиться вторичная профилактика рака с помощью динамического эндоскопического наблюдения [14–17].

Сказанное определяет высокую значимость эпидемиологических исследований распространенности *H. pylori* в России.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 286 пациентов (57 (19,9%) мужчин, 229 (80,1%) женщин) – взрослое трудоспособное население Москвы и Казани. Основным критерием отбора стало отсутствие эрадикационной терапии в анамнезе. Все участники исследования дали добровольное информированное согласие на проведение первичной диагностики *H. pylori*. Возрастные группы, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2008 г.), составили: от 18 до 24 лет – 59 (20,6%) пациентов, от 25 до 44 лет – 135 (47,2%), от 45 до 59 лет – 77 (26,9%) и 60 лет и старше – 15 (5,3%) пациентов. Критериями включения стали отсутствие эрадикационной терапии в анамнезе, период после окончания приема любых антибиотиков по любому поводу и/или препаратов висмута – не менее четырех недель, период после окончания/прерывания приема ингибиторов протонной помпы – не менее двух недель. Каждый испытуемый заполнил анкету, включавшую следующие данные:

1) анамнестические:

- ✓ наличие/отсутствие в анамнезе у близких родственников (мать, отец, бабушка, дедушка, родные тетя, дядя) язвы желудка;
- ✓ наличие/отсутствие в анамнезе у близких родственников (мать, отец, бабушка,

дедушка, родные тетя, дядя) рака желудка;

2) клинические:

- ✓ наличие/отсутствие у испытуемого диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, повышенное газообразование, быстрое насыщение);
- ✓ наличие/отсутствие у испытуемого эпигастральной боли.

Для систематизации обработки результатов рекомендовалось на каждый вопрос отвечать только «да» или «нет».

Всем обследованным выполнен ^{13}C -уреазный дыхательный тест. Использовали тест-набор «ХЕЛИКАРБ» [18] с ^{13}C -карбамидом 99% обогащения производства российской компании ООО «ИЗОКАРБ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора от 29.02.2016 № РЗН 2016/3773). ^{13}C -УДТ проводили по следующей методике. Утром натощак испытуемые выпивали адьювант – 200 мл апельсинового сока. Спустя 5–10 минут осуществлялся выдох «базовой» пробы воздуха в одноразовый герметичный пакет емкостью 150–170 мл из тест-набора «ХЕЛИКАРБ». Сразу после выдоха «базовой» пробы пациенты выпивали 50 мг ^{13}C -мочевины, разведенной в 50 мл питьевой воды непосредственно перед применением. После приема ^{13}C -мочевины участники исследования 30 минут находились в статичном спокойном состоянии. Через 10, 20 и 30 минут после приема препарата осуществлялся выдох «диагностических» проб воздуха в одноразовые пакеты аналогично «базовой» пробе. Взятие проб через 10 и 20 минут (стандартная методика предусматривает взятие проб через 30 минут) связано с необходимостью исключить вероятность потери «положительных» результатов у быстрых «метаболизаторов». Все пробы выдыхаемого воздуха исследовали на изотопное соотношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ на инфракрасном спектрометре IRIS.Doc (компания Kibio,

гастроэнтерология

Корреляция анамнестических, клинических и лабораторных признаков с инфекцией *H. pylori*

Признак	Характеристика признака	Всего наблюдений	<i>H. pylori</i> +, абс. (%)	<i>H. pylori</i> -, абс.	Статистическая обработка (χ^2 Пирсона)
Всего		286	162 (56,6)	124	
Пол	мужской	57	30 (52,6)	27	0,47 – разница не достоверна ($p > 0,05$)
	женский	229	132 (57,6)	97	
Возраст (согласно классификации ВОЗ 2008 г.), лет	18–24	59	26 (44,1)	33	9,43 – разница достоверна ($p < 0,05$)
	25–44	135	73 (54,1)	62	
	45–59	77	53 (68,8)	24	
	60 и старше	15	10 (66,6)	5	
Рак желудка у родственников	да	31	23 (74,2)	8	4,36 – разница достоверна ($p < 0,05$)
	нет	255	139 (54,5)	116	
Язвенная болезнь* у родственников	да	83	56 (67,5)	27	5,58 – разница достоверна ($p < 0,05$)
	нет	203	106 (52,2)	97	
Диспепсия	да	184	107 (58,1)	77	1,19 – разница не достоверна ($p > 0,05$)
	нет	102	55 (53,9)	47	
Эпигастральная боль	да	156	99 (63,5)	57	7,19 – разница достоверна ($p < 0,05$)
	нет	132	63 (47,7)	69	
Рак желудка и/или язвенная болезнь у родственников + диспепсия и/или эпигастральная боль	да (все)	14	11 (78,6)	3	
	нет (ни одного)	78	32 (41,0)	46	

* Участники исследования не могли разделить язву желудка и язву двенадцатиперстной кишки (в подавляющем большинстве не знали).

Швеция) (регистрационное удостоверение Росздравнадзора от 02.06.2016 № ФСЗ 2008/03312). Определялась DOB (δ) $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в «диагностических» пробах по отношению к «базовой». Полученные значения выражались в промилле (‰).

Результаты ^{13}C -УДТ, полученные с применением ИК-спектрометрии, интерпретировались по количественной характеристике: отрицательный ($\delta < 4,0\text{‰}$) или положительный ($\delta \geq 4,0\text{‰}$).

Анализ данных

Выполнен расчет абсолютных (количество случаев) и относительных (проценты) показателей частоты выявления *H. pylori* и влияния на них пола, возраста, анамнестических факторов (язва или рак желудка у ближайших родственников), а также наличия или отсутствия гастроэнтерологических симптомов (диспепсия, эпигастральная боль). Статистическая обработка результатов выполнена с применением многофакторного критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

H. pylori выявлен у 53% обследованных. Гендерных различий в инфицированности не обнаружено: у мужчин она составила 52,6%, у женщин 57,6%. Отмечалось увеличение распространенности *H. pylori* с возрастом. Так, в возрастной группе 18–24 лет инфицированных насчитывалось 44,1%, в группе от 25 до 44 лет – 54,1% ($p < 0,05$). У лиц 45–59 лет распространенность *H. pylori* составила 68,8%, старше 60 лет – 66,6%.

Симптомы диспепсии не коррелировали с наличием инфекции. Среди 102 обследованных без жалоб инфекция выявлена в 55% случаев, а среди 184 пациентов с жалобами на диспепсию – в 58,1%. Этот показатель был несколько выше среди 156 обследованных с жалобами на боль в эпигастрии – 63,5%. При этом наличие эпигастрального болевого синдрома не являлось предиктором инфекции *H. pylori*: у 47,7% инфицированных его не было.

У *H. pylori*-инфицированных пациентов в 67,5% случаев имел

место отягощенный анамнез по язвенной болезни ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у инфицированных *H. pylori* пациентов чаще встречались родственники, больные раком желудка: 74,2 против 54,5% у *H. pylori*-негативных ($p < 0,05$) (таблица).

Обсуждение

Для исследований распространенности *H. pylori* рекомендованы неинвазивные тесты. Чаще применяются серологический (антитела к *H. pylori* класса IgG) и $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -УДТ, значительно реже – определение антигена *H. pylori* в кале [19]. Маастрихтский консенсус характеризует $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -УДТ как наиболее изученный и рекомендуемый неинвазивный метод диагностики в рамках стратегии «тестируй и лечи» [7]. При сопоставлении результатов пяти диагностических тестов отмечалась преимущественно высокая чувствительности (96%) и специфичности (93%) он получил широкое распространение [21]. Не случайно в нашем



исследовании был применен именно этот тест.

При обследовании 286 взрослых, ранее не получавших эрадикационной терапии, установлена высокая распространенность *H. pylori* (53%). В старших возрастных группах этот показатель достиг 68,8–66,6%. В ранее опубликованном исследовании распространенности *H. pylori* у медицинских работников также отмечалось увеличение доли инфицированных с возрастом с 41,8% у лиц в возрасте до 25 лет до 76,9% у пациентов в возрасте старше 60 лет с темпом прироста ~0,7% в год [3]. Распространенность *H. pylori* в Новосибирске у детей 5–14 лет составила 43%, у подростков – 55,4%, в возрастной группе 25–64 года – до 70,8% [22].

Основным путем заражения *H. pylori* считается внутрисемейная передача в возрасте до 12 лет [23]. Как правило, заражение происходит фекально-оральным путем и зависит от гигиенических условий. Распространенность *H. pylori* в популяции во многом отражает уровни урбанизации, санитарии, доступа к чистой воде и социально-экономического статуса. Так, при сопоставлении данных, полученных в 1970–1999 и 2000–2016 гг.,

отмечалось снижение распространенности *H. pylori* в Европе с 48,8 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 39,4–58,2) до 39,8% (95% ДИ 34,2–45,3), в Северной Америке – с 42,7 (95% ДИ 32,7–52,6) до 26,6% (95% ДИ 19,0–34,1) и Океании – с 26,6 (95% ДИ 20,4–32,8) до 18,7% (95% ДИ 11,6–25,7). Однако этот показатель не изменился в Азии (53,6 против 54,3%), Латинской Америке и Карибском бассейне (62,8 против 60,2%) [1].

Следовательно, выявленные нами отличия в распространенности *H. pylori* в разных возрастных группах могут быть главным образом обусловлены особенностями гигиенических условий в детском возрасте разных поколений. При этом не исключена вероятность инфицирования в более старшем возрасте.

В ходе опроса не выявлены клинические симптомы, которые свидетельствовали бы о возможном инфицировании. Более того, частота выявления симптомов диспепсии была сопоставима у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-негативных пациентов. Это отражает современные представления о том, что у всех пациентов, инфицированных *H. pylori*, развивается хронический активный гастрит независимо от симптомов и стадии

[7]. Вместе с тем у ряда больных гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, может быть причиной возникновения симптомов диспепсии. Терапией первого выбора у *H. pylori*-положительных пациентов с синдромом диспепсии является эрадикация *H. pylori*. Симптомы диспепсии могут расцениваться как обусловленные *H. pylori* в том случае, если эрадикация приводит к их долговременному купированию [6]. В клинической практике именно наличие симптомов диспепсии служит поводом для обращения к врачу и последующего обследования на наличие *H. pylori* [24]. Тем не менее высокая заболеваемость и смертность от рака желудка в России ставит задачу более активного выявления *H. pylori*. Последние международные и отечественные консенсусы рекомендуют проведение эрадикационной терапии у всех инфицированных в отсутствие противопоказаний [6, 7, 25].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали высокую распространенность *H. pylori*, увеличивающуюся с возрастом. Показано, что симптомы диспепсии не являются предиктором наличия *H. pylori*. ☉

Литература

1. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.
2. Plavnik R., Nevmerzhijskiy V., Embutniex Yu. et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia // Helicobacter. 2018. Vol. 23. № S1. P. 24.
3. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность Helicobacter pylori среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 40–49.
4. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 12 (148). С. 20–24.
5. Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA // Gut Pathog. 2016. Vol. 8. ID 8.
6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
8. Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 18. P. 5191–5204.
9. Díaz P., Valenzuela Valderrama M., Bravo J., Quest A.F.G. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. ID 5.
10. International Agency for Research on Cancer Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. (IARC Working Group Reports, № 8). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014 //

гастрододателю



- www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php.
11. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
 12. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention // *Prz. Gastroenterol.* 2019. Vol. 14. № 1. P. 26–38.
 13. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
 14. Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В. и др. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47.
 15. Bornschein J., Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastric cancer // *Dig. Dis.* 2014. Vol. 32. № 3. P. 249–264.
 16. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy.* 2012. Vol. 44. № 1. P. 74–94.
 17. Yanaoka K., Oka M., Ohata H. et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels // *Int. J. Cancer.* 2009. Vol. 125. № 11. P. 2697–2703.
 18. Плавник Р.Г., Рапопорт С.И., Плавник К.Р. и др. «ХЕЛИКАРБ» – первый российский дыхательный тест с ¹³С-мочевинной 99% обогащения на Helicobacter pylori: от идеи до регистрации // *Клиническая медицина.* 2017. Т. 95. № 1. С. 78–84.
 19. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции Helicobacter pylori в клинической практике // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 12. С. 133–139.
 20. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге // *Фарматека.* 2016. № 5. С. 33–39.
 21. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajiahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 4. P. 1305–1314.
 22. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения Helicobacter pylori и ассоциированных заболеваний // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015. № 3 (115). С. 4–10.
 23. Yokota S., Konno M., Fujiwara S.I. et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, Helicobacter pylori infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting // *Helicobacter.* 2015. Vol. 20. № 5. P. 334–342.
 24. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hr-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 2. С. 16–24.
 25. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2 (138). С. 3–21.

Helicobacter pylori Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels

R.G. Plavnik, PhD¹, N.V. Bakulina, MD, PhD, Prof.², D.V. Mareyeva, PhD³, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.³⁻⁵

¹ People's Friendship University of Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

⁴ Tver State Medical University

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Roman G. Plavnik, 1175459@gmail.com

The article presents the results of a study of the prevalence of Helicobacter pylori using a ¹³C-urease breath test. The relevance is due to the lack of relevant data on the prevalence of H. pylori in Russia associated with the risk of developing peptic ulcer and stomach cancer.

Material and methods. The study involved 286 adults (57 men, 229 women) who had not previously received eradication therapy. A ¹³C-urease breath test with the HELICARB test kit was performed. The anamnesis and clinical data were evaluated.

Results. H. pylori was detected in 53% of the examined: 52.6% of men, 57.6% of women. The proportion of infected with HP increased with age: from 44.1% in people 18–24 years old to 66.6% in people over 60 years old. Symptoms of dyspepsia did not correlate with the presence of infection.

Key words: Helicobacter pylori, epidemiology, ¹³C-urease breath test, HELICARB test kit

Москва
2019
декабря



Научно-практическая конференция Актуальные вопросы гастроэнтерологии Возрастной аспект

Конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Москва, ул. Трубецкая, 8

Взрослая гастроэнтерология
профессор **Минушкин Олег Николаевич**

Детская гастроэнтерология
профессор **Урсова Наталия Игоревна**



Проводится в рамках образовательных мероприятий НМО
и аккредитуется в комиссии по оценке мероприятий
координационного совета Минздрава России

Eventum
Medical
Consulting **EMC**
+7 (499) 130 25 20
info@eventumc.com
eventumc.com

Реклама



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

⁴ Омский
государственный
медицинский
университет

⁵ Новосибирский
государственный
медицинский
университет

⁶ Кемеровская
клиническая районная
больница

Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.¹⁻³, Т.С. Кролевец, к.м.н.⁴, М.А. Ливзан, д.м.н.,
проф.⁴, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.⁵, Л.И. Токарева⁶, Е.В. Чебаненко⁴

Адрес для переписки: Татьяна Сергеевна Кролевец, mts-8-90@mail.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. и др. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 22–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31

Статья подготовлена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цель – оценить приверженность специалистов первичного звена выполнению рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. Проведено анонимное анкетирование 221 врача (154 (69,7%) терапевта и 67 (30,3%) гастроэнтерологов), работающего в лечебно-профилактических учреждениях пяти городов России. Уровень согласия респонденты выражали в баллах: 0 – не знаю, 1 – не согласен, 2 – согласен не полностью и 3 – полностью согласен.

Результаты. Врачи были полностью согласны диагностировать и лечить *H. pylori*-инфекцию при язвенной болезни в период обострения (90,5%), у родственников первой линии родства больных раком желудка (81,4%), при хроническом атрофическом гастрите (77,8%). Врачи выразили согласие с выполнением эрадикации при планировании длительного приема ингибиторов протонной помпы – 38,9% случаев, нестероидных противовоспалительных препаратов – 42,6%, у больных с симптомами диспепсии – 41,2% случаев. Достоверно значимо чаще несогласие регистрировалось среди терапевтов со стажем до 20 лет, не имевших категории ($p \leq 0,05$). Респонденты предпочли выполнение гистобактериоскопии как для первичной диагностики, так и для контроля после лечения (76,9 и 64,7%). В пользу серологических методов проголосовали 43,9 и 14,5% врачей соответственно. Специалисты были готовы использовать дыхательный тест и исследование кала как в целях первичной диагностики (56,3 и 55,4%), так и после лечения (58,4 и 55,7%). В отношении схем лечения врачи продемонстрировали приверженность стандартной тройной терапии с кларитромицином в качестве первой линии (80,9%), показатель достоверно выше среди терапевтов ($\chi^2 = 18,2540$; $p \leq 0,05$). Респонденты в большей степени обеспокоены низкой приверженностью лечению пациентов (93,4%) и ограниченностью в диагностических возможностях (85,3%).

Заключение. Выявлено несогласие врачей с рядом ключевых рекомендаций экспертов, что негативно отражается на качестве диагностики и эффективности лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Ключевые слова: согласие, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*, рекомендации

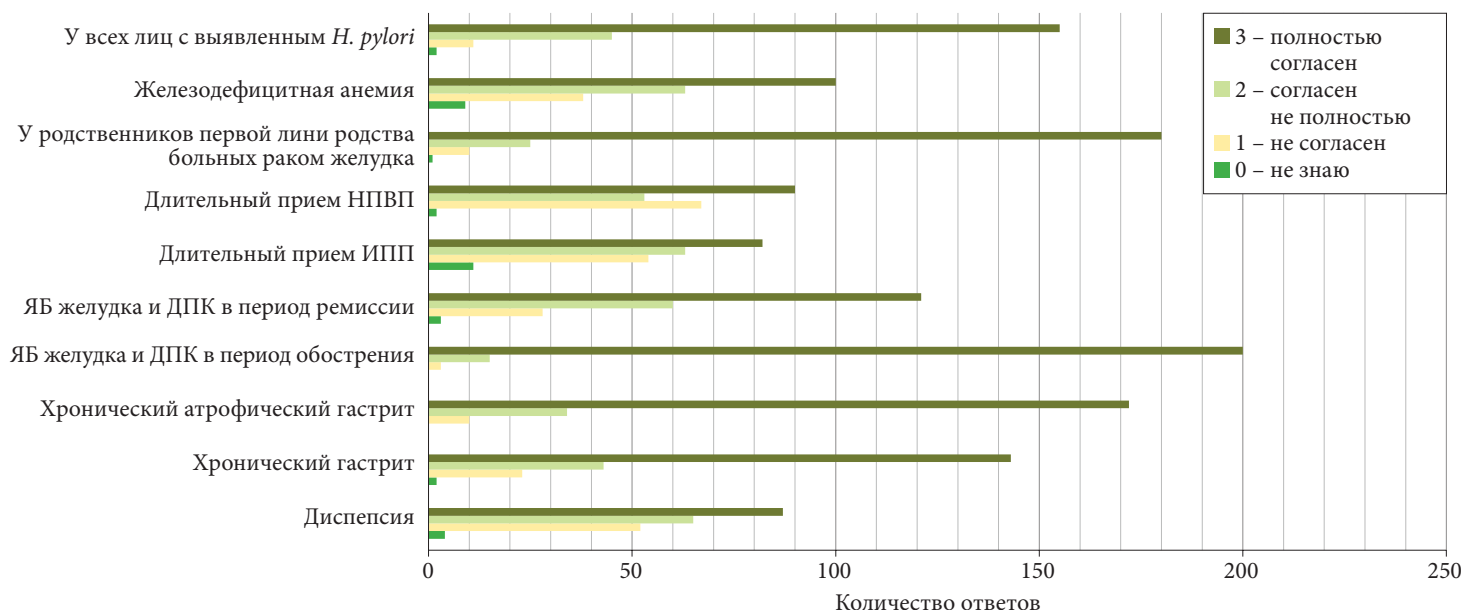


Рис. 1. Распределение врачей по степени согласия в отношении показаний к диагностике и лечению *H. pylori* (НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ИППП – ингибиторы протонной помпы, ЯБ – язвенная болезнь, ДПК – двенадцатиперстная кишка)

Введение

Международные и российские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, разработанные экспертами на основании данных рандомизированных клинических исследований, а также систематических обзоров и метаанализов, базирующихся на принципах доказательной медицины, демонстрируют высокую эффективность современных схем эрадикационной терапии [1–4]. Достоверность результатов всецело зависит от приверженности как пациента, так и врача соблюдению протокола исследования. Однако в практической деятельности мы сталкиваемся с рядом проблем, затрудняющих выполнение предписанных рекомендаций [5]. В связи с этим особую актуальность приобретают оценка приверженности врачей рекомендациям в регионах и разработка мер по устранению трудностей.

Цель работы – оценить приверженность врачей первичного звена выполнению рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Материал и методы

Проведено анкетирование 221 врача, работающего в лечебно-профилактических учреждениях пяти городов

европейской и центральной части России: Москвы (14% числа опрошенных), Челябинска (1%), Омска (44%), Новосибирска (5%), Кемерово (37%). Сбор данных проводился на основании результатов добровольного анонимного анкетирования врачей с помощью опросника. Опросник включал девять вопросов, позволявших оценить знание и степень согласия специалистов с утверждениями, касающимися показаний к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, методов ее первичной диагностики и условий получения достоверных результатов исследований, наиболее эффективных схем антихеликобактерной терапии первой линии, методов повышения эффективности лечения, особенностей проведения эрадикационной терапии, методов и сроков проведения контроля эффективности эрадикации *H. pylori*, условий, затрудняющих диагностику инфекции и проведение эффективной эрадикации. Анкетирование во всех центрах предполагало использование единого опросника. Уровень согласия респонденты выражали в баллах: 0 – не знаю, 1 – не согласен, 2 – согласен не полностью, 3 – полностью согласен. Обработка результатов исследования и графический анализ данных выполнены на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel,

Statistica 6.1 методом статистической обработки медицинских данных [6]. Количественные данные представлены в виде среднего с указанием стандартного отклонения, качественные – в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для проверки нулевой гипотезы в номинальной шкале использован критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Сравнение двух не связанных друг с другом групп проводили с помощью критерия Манна – Уитни (Mann – Withney U test) для количественных данных. На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена (r_s).

Результаты

Среди респондентов насчитывалось 154 (69,7%) терапевта и 67 (30,3%) гастроэнтерологов. 157 (71,4%) врачей работали в лечебно-профилактических учреждениях поликлинического типа, 46 (20,8%) – в стационарах и 17 (7,7%) – в частных центрах.

Возраст специалистов – от 22 до 81 года ($47,5 \pm 12,8$ года), стаж работы – от шести месяцев до 45 лет ($20,3 \pm 12,4$ года). Нами проведена оценка количества респондентов различных специальностей (тера-

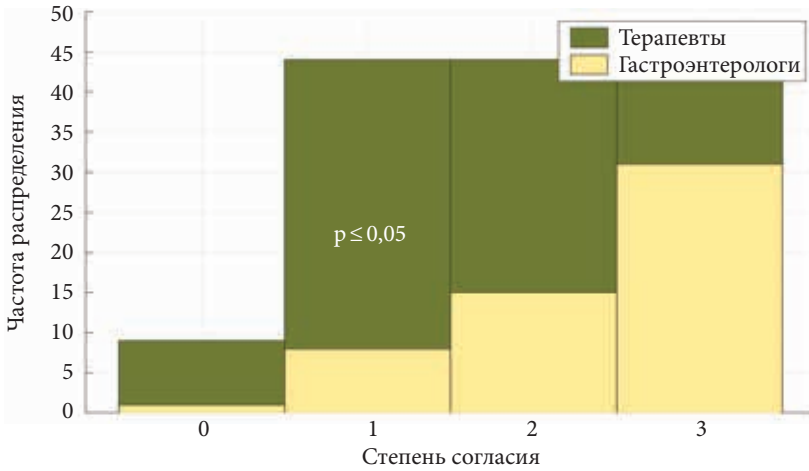


Рис. 2. Распределение врачей различных специальностей по степени согласия в отношении показаний к диагностике и лечению *H. pylori* (длительный прием ИПП). Сравнение методом χ^2 Пирсона

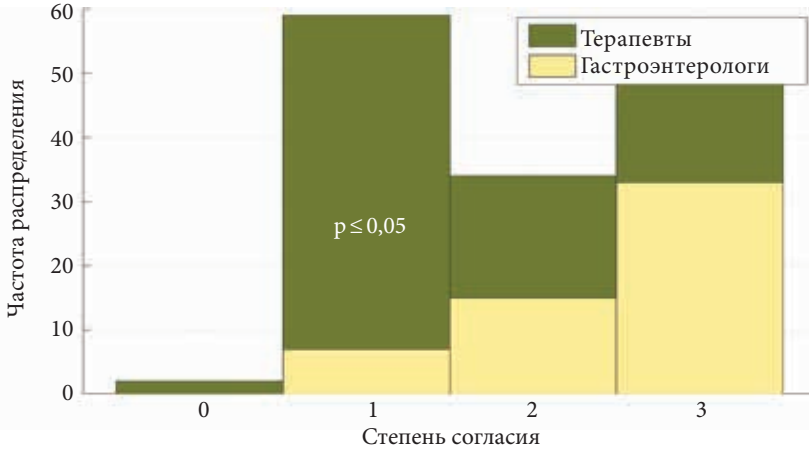
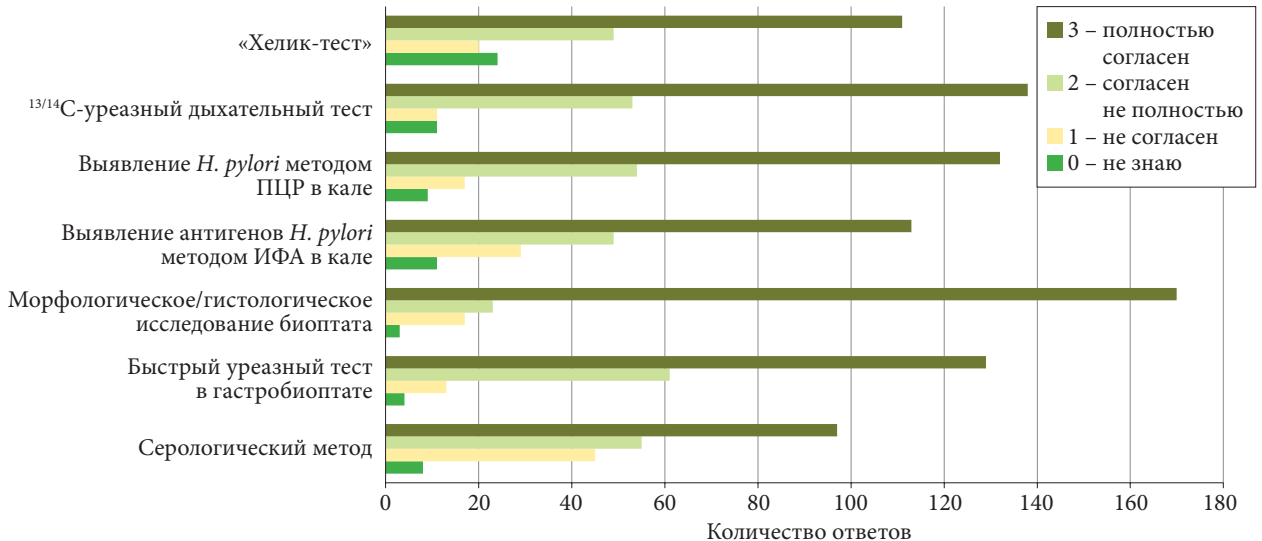


Рис. 3. Распределение врачей различных специальностей по степени согласия в отношении показаний к диагностике и лечению *H. pylori* (прием НПВП). Сравнение методом χ^2 Пирсона

певты и гастроэнтерологи) в зависимости от стажа (до десяти лет, 10–20 лет, 20–30 лет и свыше 30 лет) и квалификационной категории (ее отсутствие, первая, вторая и высшая). Результаты распределения врачей по стажу и квалификационной категории показали равные доли в группах терапевтов и гастроэнтерологов.

Вопрос 1. Заболевания, при которых необходимо диагностировать и проводить эрадикацию инфекции *H. pylori*

Результаты согласия в отношении показаний к диагностике и лечению *H. pylori* представлены на рис. 1. Лидирующие позиции по степени согласия у врачей всех специальностей заняли: язвенная болезнь в период обострения (90,5%), родственники первой линии родства больных раком желудка (81,4%), хронический атрофический гастрит (77,8%). Врачей, которые бы не имели собственного мнения по данному вопросу, не было. Однако несогласие выразили до 10%. Интересно, что в отношении хронического атрофического гастрита достоверно чаще несогласными или не полностью согласными были именно терапевты ($\chi^2 = 14,6248$; $p \leq 0,05$) со стажем от десяти до 20 лет первой квалификационной категории – 41 (27,2%) терапевт против 2 (3,6%) гастроэнтерологов.



Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция. ИФА – иммуноферментный анализ.

Рис. 4. Распределение врачей по степени согласия в отношении методов первичной диагностики *H. pylori*



Практически равная степень согласия отмечалась для «хронического гастрита» (64,7%) и «среди всех лиц, имеющих инфекцию *H. pylori*» (70,1%). В отношении функциональной диспепсии согласие выразили 41,2% респондентов. При этом распределение ответов среди врачей различных специальностей, а также в зависимости от стажа и категории было одинаковым. Врачи были согласны диагностировать и проводить эрадикацию при планировании длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) – 37,1%, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – 40,7% случаев. Несогласие достоверно чаще наблюдалось среди терапевтов со стажем до 20 лет, не имевших категории или первой квалификационной категории (для ИПП $\chi^2 = 15,2542$; $p \leq 0,05$; для НПВП $\chi^2 = 10,9537$; $p \leq 0,05$) (рис. 2 и 3). Обращает на себя внимание наличие тех, кто не сформировал собственного мнения, как среди терапевтов, так и среди гастроэнтерологов – в среднем до 10% числа опрошенных.

Вопрос 2. Методы первичной диагностики инфекции *H. pylori*

В качестве метода первичной диагностики *H. pylori* независимо от стажа, специальности и квалификационной категории респонденты назвали инвазивные методы (быстрый уреазный тест и/или гистобактериоскопию) (76,9%) и серологический метод (43,9%) (рис. 4). Гастроэнтерологи и терапевты одинаково часто были не согласны с использованием серологического метода (26,7 и 35,7% соответственно), а процент согласия был достоверно более высоким в группе терапевтов (51,4 против 37,5%, $\chi^2 = 9,1040$; $p \leq 0,05$).

Меньший процент использования дыхательных тестов и исследования кала с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) зарегистрирован среди терапевтов независимо от их стажа и категории. Достоверная значимость различия отмечалась в отношении «Хелик-теста» ($\chi^2 = 17,3588$; $p \leq 0,05$) (рис. 5). Нами был предложен вариант ответа «Хелик-тест» ввиду сохраняющейся

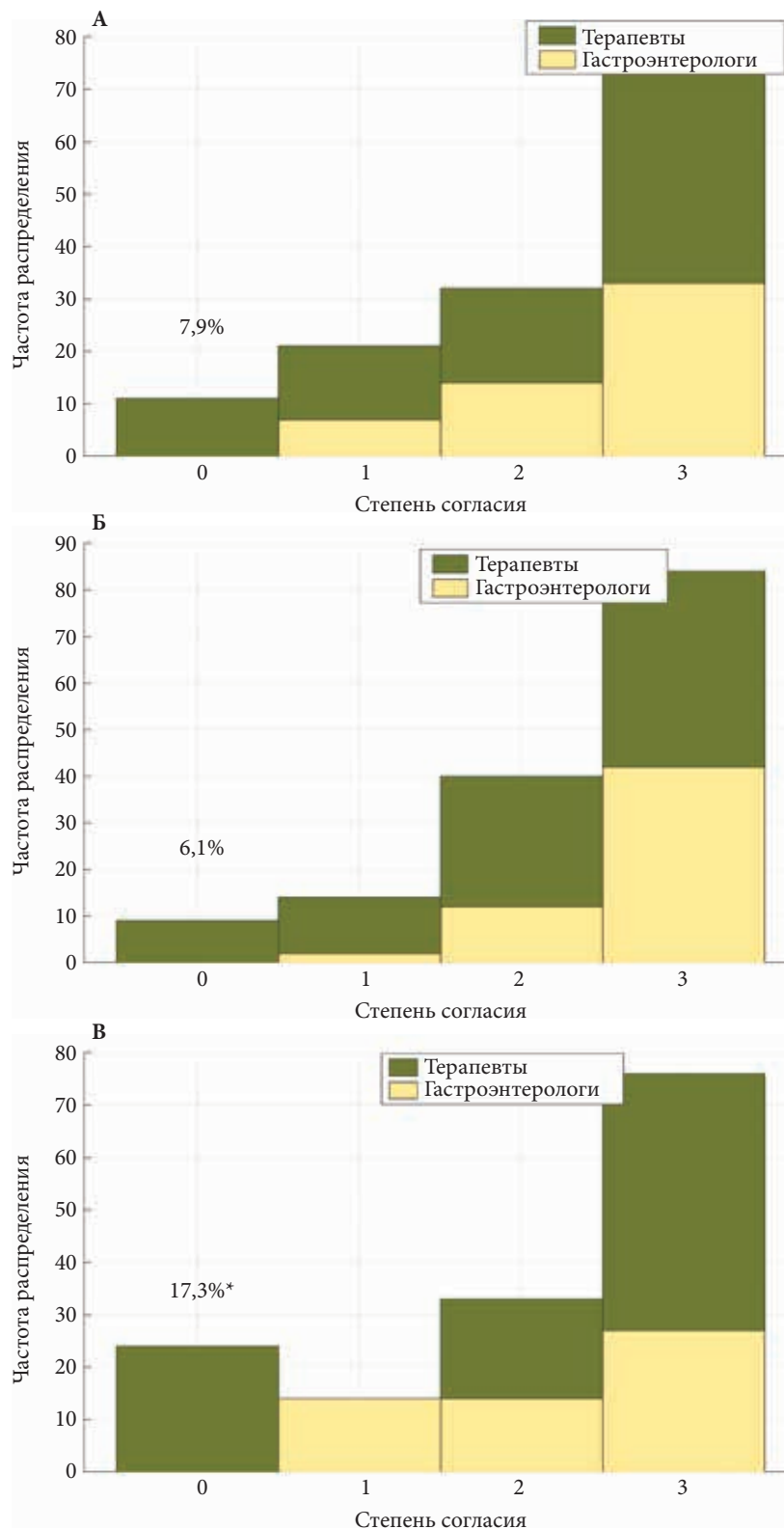


Рис. 5. Распределение врачей в зависимости от специальности по степени согласия в отношении определения антигенов *H. pylori* методом ИФА в кале (А), ПЦР в кале (Б) и использования «Хелик-теста» (В) в качестве первичной диагностики *H. pylori*. Сравнение методом χ^2

* Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$).

гастроэнтерология



- Отсутствие приема ИПП не менее чем за две недели до исследования
- Отсутствие приема антибиотиков не менее чем за четыре недели до исследования
- Отсутствие приема препарата висмута не менее чем за четыре недели до исследования

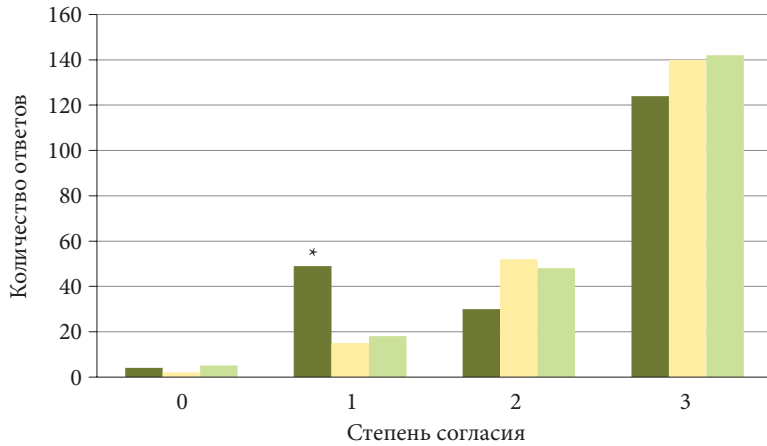


Рис. 6. Распределение респондентов по степени согласия в отношении методов получения достоверных результатов диагностики *H. pylori*. Сравнение методом χ^2 Пирсона

* Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$).

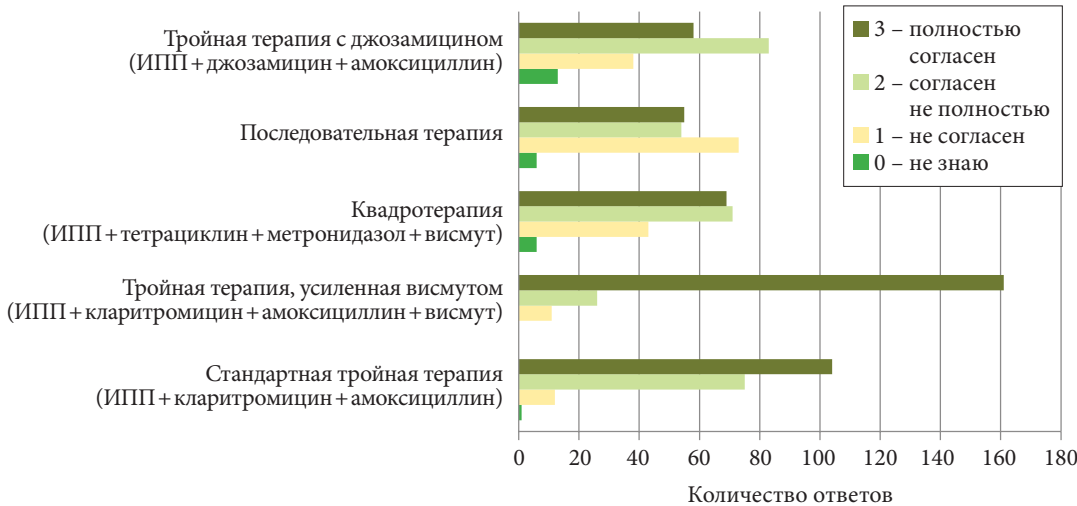


Рис. 7. Распределение респондентов по степени согласия в отношении выбора эрадикационной терапии первой линии

возможности применения этого теста в ряде российских регионов. Следует признать, что диагностические характеристики «Хелик-теста» подвергаются критике и его не рекомендуется применять для неинвазивной диагностики *H. pylori* [7].

Вопрос 3. Что необходимо для получения достоверных результатов диагностики инфекции *H. pylori*?

Терапевты и гастроэнтерологи независимо от стажа были согласны или практически согласны с необходимостью прекращения приема антибактериальных препаратов и препаратов висмута не менее чем за четыре недели до исследования

(86,9 и 85,97%), ИПП не менее чем за две недели (69,7%). Несогласие было достоверно выше среди терапевтов ($\chi^2 = 14,5196$; $p \leq 0,05$) в отношении применения ИПП перед исследованием. Имела место достоверно значимая корреляция данного ответа в зависимости от стажа – от десяти до 30 лет и квалификационной категории – первой или второй (рис. 6).

Вопрос 4. Какая, по вашему мнению, схема эрадикационной терапии первой линии наиболее эффективна?

Среди схем лечения врачи чаще выбирали стандартную тройную терапию с кларитромицином (80,9%), достоверно чаще терапевты

($\chi^2 = 18,2540$; $p \leq 0,05$). Тех, кто был согласен с добавлением к этой схеме терапии препаратов висмута, оказалось больше – 84,6% (одинаковое число среди врачей разных специальностей) (рис. 7).

Мнение врачей в зависимости от специальности достоверно значимо отличалось в отношении квадротерапии с препаратами висмута и последовательной терапии ($\chi^2 = 7,2975$; $p \leq 0,05$ и $\chi^2 = 15,2110$; $p \leq 0,05$ соответственно). И в том и в другом вопросе терапевты были более привержены назначению данных схем в качестве терапии первой линии. В то же время гастроэнтерологи либо не были согласны с ними, либо выражали сомнения (рис. 8 и 9).

Вопрос 5. Особенности проведения эрадикационной терапии

Наибольший процент полного согласия (74,6%) отмечался в отношении 14-дневной эрадикационной терапии. С семидневной терапией согласилось менее 10% респондентов (все терапевты), с десятидневной – 24,8%. В отношении коррекции дозы ИПП или их отмены у пациентов с хроническим атрофическим гастритом мнения разделились: согласных насчитывалось 23,1% и несогласных – 24,4%. Стаж, специальность или квалификация значения не имели. Большинство врачей (52,5%) не согласилось корректировать дозу препаратов – компонентов эрадикационной терапии в зависимости от веса пациента.

Вопрос 6. Как можно повысить эффективность эрадикационной терапии?

Врачам предложили следующие варианты ответов:

- ✓ применение в качестве ИПП рабепразола или эзомепразола;
- ✓ двойная доза ИПП;
- ✓ добавление к терапии пробиотиков, препаратов висмута.

Распределение по степени согласия представлено на рис. 10. Большинство респондентов сочли необходимым добавление препаратов висмута.

Достоверные различия среди врачей разных специальностей зафиксированы в отношении удвоения дозы ИПП ($\chi^2 = 12,4764$; $p \leq 0,05$): более приверженными оказались гастроэнтерологи. При этом несогласными как среди



терапевтов, так и среди гастроэнтерологов были лица со стажем до 20 лет без квалификационной категории. Незнание по данному вопросу продемонстрировали только терапевты.

Вопрос 7. Контроль эффективности после окончания терапии

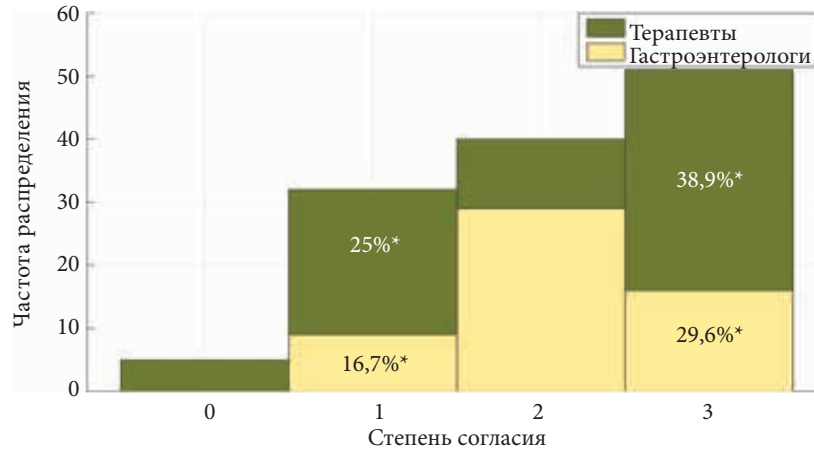
Согласие врачей на проведение контроля эрадикации зарегистрировано в 84,2% случаев, причем не ранее чем через 30 дней по окончании лечения (90,1%). 16 респондентов (8,6% терапевтов и 5,8% гастроэнтерологов) не были согласны с проведением контрольных тестов. Количество пациентов, проходивших контроль после лечения у опрошенных врачей, в среднем составило $58,9 \pm 29,4\%$ с размахом от 10 до 100%. Доля врачей, которые указали на выполнение контрольных тестов менее чем в 10% случаев, составила 4,5% (11 врачей). 91 (41,2%) специалист затруднился ответить на данный вопрос.

Вопрос 8. Методы контроля эрадикации по окончании терапии

В качестве наиболее подходящего теста для контроля эрадикации врачи различных специальностей, как и в случае с первичной диагностикой, предпочли гистобактериоскопию – 64,7% случаев, быстрый уреазный тест – 29,4%. Зафиксирован большой процент согласия с применением ^{13/14}C-уреазного дыхательного теста (58,4%) и ПЦР в кале (55,7%) по сравнению с первичной диагностикой. Серологический метод готовы использовать 14,5% специалистов, достоверно чаще терапевты ($\chi^2 = 31,5219; p \leq 0,05$).

Вопрос 9. Что, по вашему мнению, затрудняет выполнение международных и российских рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*?

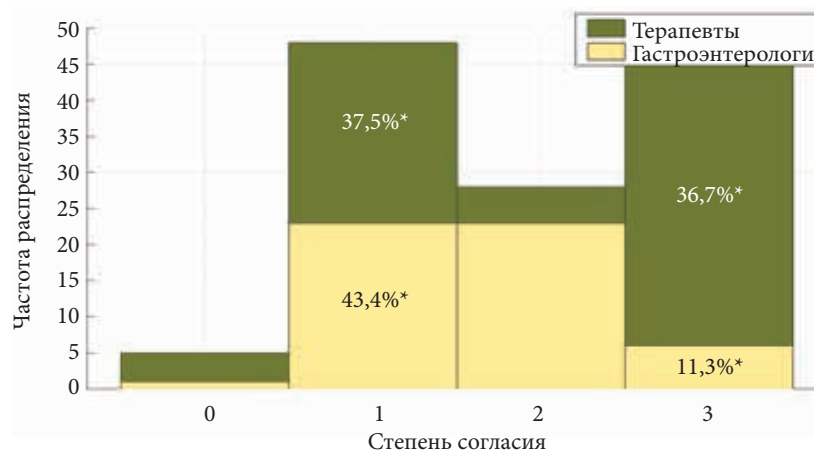
Респонденты в большей степени обеспокоены низкой приверженностью пациентов лечению (93,4%) и ограниченностью в диагностических возможностях (85,3%). На недостаточную эффективность и/или безопасность существующих схем лечения указали 40,8% респондентов. Дефицит времени на приеме отметили 85,3% врачей, достоверно чаще терапевты со стажем более 20 лет и второй и/или



Примечание. Проценты указаны от общего количества опрошенных.

Рис. 8. Распределение врачей различных специальностей по степени согласия в назначении квадротерапии в качестве терапии первой линии. Сравнение методом χ^2 Пирсона

* Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$).



Примечание. Проценты указаны от общего количества опрошенных.

Рис. 9. Распределение врачей различных специальностей по степени согласия в назначении последовательной терапии в качестве терапии первой линии. Сравнение методом χ^2 Пирсона

* Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$).

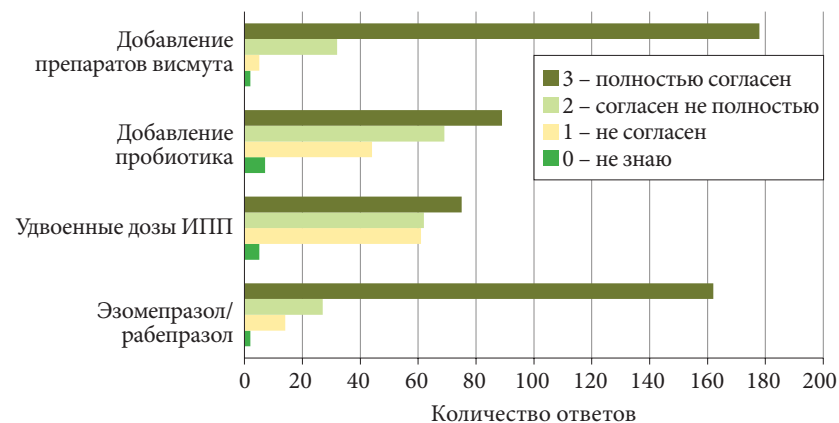


Рис. 10. Распределение респондентов по степени согласия с методами повышения эффективности эрадикационной терапии

гастроэнтерология



высшей квалификационной категории ($\chi^2 = 18,2601$; $p \leq 0,05$).

Обсуждение

Согласно Киотскому соглашению, в основе классификации гастрита лежит этиологический принцип, а хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, рассматривается как инфекционное заболевание [1]. Данная инфекция ассоциирована с язвенной болезнью, атрофическим гастритом, аденокарциномой или MALT-лимфомой желудка [8, 9]. Устранение *H. pylori* приводит к излечению гастрита, что является основой профилактики долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. Не случайно в последних консенсусах отсутствует понятие абсолютных или относительных показаний к эрадикационной терапии. Она рекомендуется всем инфицированным взрослым пациентам в отсутствие противопоказаний [2]. В прежних согласительных документах в качестве обязательных для диагностики и устранения *H. pylori* рассматривались язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии, хронический гастрит, в том числе атрофический, наследственная предрасположенность к раку желудка, стадии раннего рака желудка, что не вызвало сомнения и у опрошенных нами врачей. Степень их согласия достигала 90,5%, максимально при язвенной болезни в период обострения. Низкий процент согласия и высокий процент незнания зафиксированы в отношении таких показаний, как планируемый длительный прием ИПП, прием НПВП и неисследованная диспепсия. Подобные результаты отмечались и ранее. Так, по данным опроса 261 врача из 15 городов России, первичную диагностику *H. pylori* при язвенной болезни и хроническом гастрите подтвердили 221 (85%) и 219 (84%) опрошенных соответственно, а при НПВП-гастропатии – 84 (32%), раке желудка – 80 (30,7%) респондентов [10].

По данным испанского опроса 430 специалистов первичного звена, диагностику *H. pylori* чаще проводят при язвенной болезни (95% респондентов) и существенно реже (39,2%) при функциональной диспепсии [11]. Корейские ученые установили, что 65% врачей первичного звена считают необходимым проводить активную

диагностику инфекции *H. pylori* у пациентов с функциональной диспепсией. Лишь 9% рекомендовали контроль эрадикации впоследствии [12].

Панъевропейское исследование продемонстрировало различную убежденность врачей первичного звена в необходимости тестирования и лечения *H. pylori*-инфекции: Великобритания – 47%, Польша – 40%, Греция – 32% [13]. Из 188 немецких врачей первичного звена на активную диагностику и эрадикацию *H. pylori* при функциональной диспепсии указали 66%, отягощенном наследственном анамнезе в отношении рака желудка – 55%, до начала терапии НПВП/аспирином – 19% опрошенных [14].

Врачи первичного звена, отвечая на вопрос о тактике ведения лиц, инфицированных *H. pylori*, принимающих НПВП, в 66% случаев допускали ошибки (отмена НПВП/аспирина, замена на другой препарат, монотерапия ИПП, игнорирование необходимости проведения эрадикации *H. pylori*) [15].

К настоящему моменту получены убедительные данные, что эрадикация *H. pylori* способствует излечению хронического гастрита и ликвидации его морфологических проявлений независимо от продолжения антисекреторной терапии [16–19].

Как известно, у ряда больных *H. pylori* является причиной симптомов диспепсии [20].

Метаанализ 17 исследований с участием 3566 пациентов показал купирование симптомов диспепсии после антихеликобактерной терапии. При этом снижение относительного риска составило 10% [21].

Принципиально важно, что гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, должен быть исключен для установления надежного диагноза функциональной диспепсии [1, 2]. Использование аспирина и НПВП рассматривается в качестве обязательного показания к диагностике и эрадикации *H. pylori*, поскольку у пациентов, инфицированных *H. pylori*, повышен риск развития язвы и ее осложнений [22].

Представленные данные свидетельствуют о низкой осведомленности врачей, прежде всего терапевтов с небольшим стажем, о необходимости диагностики и лечения *H. pylori* при планировании длительного приема ИПП

и НПВП, а также наличии симптомов диспепсии.

Результаты нашего опроса, равно как и ранее опубликованных исследований, показывают, что стратегия «тестируй и лечи» не получила распространения среди российских врачей [10, 23]. В рекомендациях по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии, принятых на XIX Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, май 2018 г.), сказано, что, несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка в России, уровни заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований верхних отделов пищеварительного тракта остаются высокими. В связи с этим в России выполнение эзофагогастродуоденоскопии показано всем пациентам с синдромом диспепсии независимо от возраста [24].

Ряд неинвазивных (^{13}C -уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале методом ПЦР) и инвазивных (быстрый уреазный тест, морфологическое исследование) методик надежны в отсутствие приема антисекреторных препаратов в течение предыдущих двух недель до тестирования, антибиотиков и препаратов висмута в течение четырех недель до проведения теста [1]. По данным нашего исследования, об этом хорошо осведомлены терапевты и гастроэнтерологи. Поскольку не исключены вероятность длительного приема ИПП в условиях коморбидности и самостоятельный прием ИПП для купирования изжоги или диспепсических расстройств в силу удобства применения и низкой стоимости [25], серологический метод сохраняет актуальность для первичной диагностики *H. pylori* у пациентов, ранее не получавших эрадикационную терапию. Но его использование в качестве контрольного теста является распространенной ошибкой.

Результаты представленного опроса согласуются с другими данными в отношении высокой частоты применения стандартной тройной терапии с кларитромицином в качестве терапии первой линии в России [22]. Следует отметить, что эффективность данной схемы зависит от резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Схема может назначаться лишь в регионах, где уровень резистентности не превышает 15%



[2]. К сожалению, данные по регионам Российской Федерации недостаточны и противоречивы. В среднем резистентность к кларитромицину оценивается на уровне 8,3% [3]. По данным других авторов, она достигает 32,6% [26].

Одним из способов повышения эффективности тройной терапии является добавление препарата висмута. Его синергизм с антибиотиками способствует преодолению резистентности к макролидам. Кроме того, висмут характеризуется цитопротективными свойствами [27, 28]. Данный подход используется большим числом врачей. Продолжительность эрадикационной терапии должна составлять 14 дней, сокращение до десяти дней возможно при наличии локальных данных об эффективности. По этому поводу у врачей сомнений не было. Однако 10% опрошенных применяют семидневные схемы, что недопустимо.

В вопросе выбора ИПП нами был отмечен высокий процент согласия о преимуществах использования в эрадикационных схемах рабепразола и эзомепразола, что объясняется высокой биодоступностью препаратов независимо от генетического полиморфизма цитохрома P450. Это неоднократно подтверждено результатами сравнительных исследований [29, 30]. Вместе с тем доказательная база о преимуществах этих ИПП подвергается критике [31]. При исследовании полиморфизма CYP2C19*2 среди больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, проживающих на территории Омской области, отмечалось преобладание быстрых (71,4%) и промежуточных «метаболизаторов» (18,4%). При введении в схему лечения омепразола в стандартных дозах у таких пациентов эффективность эрадикации *H. pylori* была ниже, чем у медленных «метаболизаторов» ($p=0,021$) [32].

Для повышения эффективности эрадикационной терапии применяют ИПП, метаболизм которых существенно не зависит от генетических особенностей лекарственного метаболизма препаратов этого класса [33]. В консенсусе Маастрихт V для повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендованы двойные дозы ИПП и отмечены преимущества рабепразола и эзомепразола. При этом удвоение доз ИПП в схемах эрадикационной терапии не отражено в инструкци-

ях к применению препаратов данной группы, что может трактоваться как «не по показаниям» [34].

По данным нашего исследования, врачи рекомендовали проведение контрольных тестов после эрадикационной терапии в $58,9 \pm 29,4\%$ случаев, несмотря на высокий процент согласия врачей с необходимостью данного мероприятия (84,2%). 41,2% врачей не смогли ответить на данный вопрос.

Авторы крупного российского исследования распространенности *H. pylori* среди врачей (1154 врача из 14 регионов) отметили, что около 20% специалистов отказывались принять участие в тестировании, не желая знать свой *H. pylori*-статус. Около 50% докторов указали в анкете, что не будут принимать антибиотики в случае обнаружения инфекции, 20% – будут принимать только пробиотики или препараты висмута. Только 30% врачей были готовы использовать рекомендованные схемы. В конечном итоге из 619 инфицированных врачей курс антихеликобактерной терапии прошли только 117 (18,9%) [35].

В другом исследовании распространенности *H. pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани, по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста, показано, что готовность пройти эрадикацию выразили лишь 61,4% инфицированных [36].

Одна из серьезных проблем – соблюдение требований по срокам проведения контрольного теста. В ходе наблюдательного исследования «ПАРАД» установлено, что в 62,3% случаев эффективность лечения контролируют менее чем через четыре недели после окончания терапии. Это существенное отклонение от рекомендаций [37].

Среди причин, затрудняющих выполнение рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, по результатам нашего исследования, были названы ограничения в диагностических возможностях (85,3%), что подчеркивают и другие исследователи [5, 10], и низкая приверженность пациентов лечению (93,4%).

Принципиальное значение приверженности терапии показано в открытом когортном проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании с участием 350 пациентов из Омска и Новосибирска [38]. Врачи – участковые терапевты, давшие

согласие на участие в исследовании, прошли обучение по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, а также методам установления психологического контакта с пациентом и его мотивации к проведению назначенной терапии. После формирования исследовательской когорты на основании критериев включения/исключения и процедуры рандомизации всем больным назначили эрадикационную терапию первой линии. Пациенты основной группы, получившие подробные разъяснения о важности диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, приняли не менее 90% назначенных врачом препаратов. 27 пациентов группы сравнения, в которой предусматривалось аналогичное лечение, но без дополнительных действий, мотивировавших к строгому соблюдению назначенного лечения, 27 (15,8% числа лиц, завершивших исследование) пациентов сообщили о пропуске приема средств. Количество таблеток, принятых в ходе проводимого лечения, составило менее 70% назначенных врачом. В основной группе уровень достигнутой эрадикации составил 86%, в группе сравнения – 74,9% числа лиц, завершивших лечение по протоколу ($p < 0,02$). Отметим, что низкая приверженность антимикробной терапии ведет к накоплению в популяции резистентных возбудителей.

Таким образом, информированность пациента о сути заболевания, повышение его мотивации к соблюдению рекомендаций врача являются одной из составляющих успешного лечения [39, 40].

Заключение

Проведенный опрос выявил недостаточный уровень знаний врачей современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Соблюдение рекомендаций зависит не только от уровня образования врача, доступности методов диагностики и лечения, но и готовности врача следовать им. На приверженность врача существенное влияние оказывают как осведомленность, так и недостаточная степень согласия. Эти данные необходимо учитывать при планировании образовательных мероприятий. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

гастроэнтерология



Литература

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
4. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112. № 2. P. 212–239.
5. Cheng H.C., Liou J.M., Luo J.C. et al. The implementation of the consensus on the management of Helicobacter pylori and barriers to consensus // Helicobacter. 2018. Vol. 23. № 5. P. e12533.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова. М.: Практика, 1998.
7. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбтунникс Ю.В. Методы диагностики инфекции Helicobacter pylori в клинической практике // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 12. С. 133–139.
8. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога // Фармагека. 2019. Т. 26. № 2. С. 121–129.
9. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
10. Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика Helicobacter pylori и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 2. С. 33–41.
11. Cano-Contreras A.D., Rascón O., Amieva-Balmori M. et al. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to Helicobacter pylori is inadequate. There is much room for improvement! // Rev. Gastroenterol. Mex. 2018. Vol. 83. № 1. P. 16–24.
12. Kim B.G., Kim J.W., Jeong J.B. et al. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for Helicobacter pylori infection in Korea // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. № 1. P. 66–69.
13. Seifert B., Rubin G., de Wit N. et al. The management of common gastrointestinal disorders in general practice A survey by the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) in six European countries // Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40. № 8. P. 659–666.
14. Boltin D., Kimchi N., Dickman R. et al. Attitudes and practice related to Helicobacter pylori infection among primary care physicians // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 28. № 9. P. 1035–1040.
15. Zullo A., Hassan C., Olivetti D. et al. Helicobacter pylori management in non-steroidal anti-inflammatory drug therapy patients in primary care // Intern. Emerg. Med. 2012. Vol. 7. № 4. P. 331–335.
16. Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Peña A.S. et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for longterm safety // Am. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 90. № 3. P. 1401–1406.
17. Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis G.F. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy // Gut. 2000. Vol. 46. № 5. P. 615–621.
18. Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial // Gut. 2004. Vol. 53. № 1. P. 12–20.
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков П.А. и др. Инфекция Helicobacter pylori при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 3. С. 26–32.
20. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257–1261.
21. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 2. CD 002096.
22. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.
23. Бордин Д.С., Эмбтунникс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (HP-EUREG): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 год // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 16–24.
24. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 5 (153). С. 4–18.
25. Helicobacter Pylori in Developing Countries // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2010 // www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-english-2010.pdf.
26. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Эрадикация Helicobacter pylori // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 26–28.
27. He X., Liao X., Li H. et al. Bismuth-induced inactivation of ferric uptake regulator from Helicobacter pylori // Inorg. Chem. 2017. Vol. 56. № 24. P. 15041–15048.
28. Tulassay Z., Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 24. № 2. P. 99–108.
29. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Metaanalysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36. № 5. P. 414–425.



30. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 65. № 1. P. 19–31.
31. Никонов Е.Л., Солодовников А.Г., Кайбышева В.О. и др. Критический анализ публикации «Метаанализ: эзомепразол или рабепразол в сравнении с ингибиторами протонной помпы первого поколения в лечении инфекции» // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 4. С. 44–64.
32. Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от генотипа лекарственного метаболита ингибиторов протонной помпы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 3 (115). С. 31–33.
33. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F. et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 4. P. e62162.
34. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 84–90.
35. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 12 (148). С. 20–24.
36. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 40–49.
37. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД» // Вестник практического врача. 2014. Т. 3. № 3. С. 31–42.
38. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 27–31.
39. Бордин Д., Белоусова Н., Воробьева Н., Зеленикин С. Язвенная болезнь: пути повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* // Врач. 2011. № 4. С. 43–47.
40. Wang C.H., Liao S.T., Yang J. et al. Effects of daily telephone-based re-education before taking medicine on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective single-center study from China // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 39. P. 11179–11184.

Consent of Doctors to Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with *Helicobacter pylori*

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.¹⁻³, T.S. Krolevets, PhD⁴, M.A. Livzan, MD, PhD, Prof.⁴, M.F. Osipenko, MD, PhD, Prof.⁵, L.I. Tokareva⁶, Ye.V. Chebanenko⁴

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² Tver State Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Omsk State Medical University

⁵ Novosibirsk State Medical University

⁶ Kemerovo Clinical Hospital

Contact person: Tatyana S. Krolevets, mts-8-90@mail.ru

Purpose – to assess the commitment of doctors to follow the recommendations for the diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated diseases.

Material and methods. It was conducted an anonymous survey among 211 internists ($n = 154$; 69.7%) and gastroenterologists ($n = 57$; 25.8%), working in outpatient departments in different cities of the European and central part of Russia. The level of agreement was expressed by the degree: 0 – I don't know, 1 – disagree, 2 – not fully agree and 3 – fully agree.

Results. The doctors agreed to diagnose and eradicate HP in case of peptic ulcer in exacerbation (90.5%), in close relatives with stomach cancer (81.4%), and in case of chronic atrophic gastritis (77.8%), as well as in long-term intake of PPI in 38.9% cases, and NSAID in 42.6% cases. Disagreement was significantly essential among therapists with experience up to 20 years without any categories ($\chi^2 = 10.9537$; $p \leq 0.05$; $\chi^2 = 15.2542$; $p \leq 0.05$). Doctors preferred using histobacterioscopy of gastrobiopstat for diagnosis of HP both initially and as a control test after treatment (76.9 and 64.7%) in comparison with serological methods (43.9 and 14.5%). Doctors were less willing to use the respiratory test and stool test, both initially (56.3 and 55.4%) and after treatment (58.4 and 55.7%). Among treatment regimens, doctors follow the standard triple therapy with Kla (80.9%), it was significantly higher among therapists ($\chi^2 = 18.2540$; $p \leq 0.05$). Among the reasons for non-compliance with the recommendations the respondents noted low persistence of patients (93.4%) and limited diagnostic facilities (85.3%).

Conclusion. Inadequate agreement of therapists to recommendations may underlie the inefficiency of *H. pylori* diagnosis and treatment.

Key words: commitment, diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*, recommendations

гастроэнтерология



¹ Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Донецкая область, Украина

² ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина

³ Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, г. Днепр, Украина

Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у пациентов с различными клиничко-морфологическими формами хронического панкреатита

Н.Б. Губергриц, д.м.н., проф.¹, Е.А. Крылова, к.м.н.², В.А. Карачинова, к.б.н.³

Адрес для переписки: Елена Александровна Крылова, lenkrlenkr@gmail.com

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Крылова Е.А., Карачинова В.А. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у пациентов с различными клиничко-морфологическими формами хронического панкреатита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-32-36

В развитии и прогрессировании хронического панкреатита (ХП) определенную роль играет возрастание интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с угнетением ферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ).

Цель – изучить показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у пациентов с различными клиничко-морфологическими формами ХП.

Материал и методы. Обследованы четыре группы больных ($n = 120$). Первую группу составили 12 (10,0%) пациентов с обструктивной формой ХП, вторую – 33 (27,5%) пациента с кальцифицирующей формой, третью – 42 (35,0%) пациента с фиброзно-паренхиматозной формой, четвертую – 33 (27,5%) пациента с ХП, осложненным псевдокистой. Состояние системы ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах и уровню промежуточных продуктов ПОЛ. О состоянии системы АОЗ судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в гемолизате эритроцитов. В плазме крови измеряли содержание церулоплазмينا (ЦП). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Результаты. Практически у всех больных ХП (90,0%) имела место активация процессов ПОЛ (по уровню МДА и промежуточных продуктов), чаще у пациентов первой и второй групп ($p < 0,05$). У 97,4% больных ХП выявлен дисбаланс между накоплением первичных продуктов ПОЛ и ускоренным распадом продуктов их трансформации в диальдегидные продукты (МДА). У 31,8% больных ХП наблюдалось значительное снижение активности фермента СОД, у 39,5% – снижение активности каталазы. Активность внеклеточного фермента ЦП у всех больных была достоверно повышена.

Заключение. У пациентов с ХП зафиксирована выраженная интенсификация свободнорадикального ПОЛ на фоне напряжения ферментативной системы АОЗ. Наиболее существенный дисбаланс системы «ПОЛ – АОЗ» установлен у пациентов с более длительным течением заболевания.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, хронический панкреатит



Введение

В развитии и прогрессировании хронического панкреатита (ХП) особую роль играет увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с угнетением ферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ). Степень нарушений системы «ПОЛ – АОЗ» возрастает с увеличением длительности заболевания и частоты обострений ХП [1–6].

Цель исследования – изучить показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у пациентов с различными клиничко-морфологическими формами ХП.

Материал и методы

Обследованы 120 больных ХП (96 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 26 до 72 лет (средний возраст – $47,5 \pm 0,8$ года).

У 60 пациентов получены биоптаты поджелудочной железы при биопсии под ультразвуковым контролем и в ходе плановых операций на органе, что позволило нам провести морфологическое исследование поджелудочной железы и использовать Марсельско-Римскую классификацию [6]. На основании данной классификации и морфологических изменений поджелудочной железы, выявленных при визуализационных исследованиях, пациенты были распределены на четыре клинические группы. Первую составили 12 (10,0%) пациентов с обструктивной формой ХП, вторую – 33 (27,5%) пациента с кальцифицирующей формой, третью – 42 (35,0%) пациента с фиброзно-паренхиматозной формой, четвертую – 33 (27,5%) пациента с ХП, осложненным псевдокистой.

Состояние системы ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах и уровню промежуточных продуктов ПОЛ [7–10]. МДА определяли по интенсивности окраски триметилового комплекса, который образуется в кислой среде при реагировании МДА с 2-тиобарбитуровой кисло-

той, содержание промежуточных продуктов ПОЛ – по поглощению экстрагированными липидами монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра с распределением регистрации липидного экстракта крови в гептановой и изопропанольной фракциях [10].

Состояние системы АОЗ оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) [11] и каталазы [9] в гемолизате эритроцитов. В плазме крови измеряли содержание церулоплазмينا (ЦП) [12]. Активность СОД оценивали методом, основанным на ее способности тормозить аутоокисление адреналина в щелочной среде [8, 11]. Активность ЦП определяли модифицированным методом W. Revin, принцип которого базируется на окислении пара-фенилендиамина при участии ЦП. Показатели системы «ПОЛ – АОЗ» оценивали также у 20 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Для оценки равновесия в системе «ПОЛ – АОЗ» использовали коэффициент соотношения ЦП/МДА $\times 100$. У здоровых лиц он составляет $1,71 \pm 0,11$.

Полученные результаты анализировали с помощью описательной и индуктивной статистики. В отношении количественных данных, при условии их нормального распределения, использовали среднее и стандартную ошибку среднего. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. В отсутствие нормального распределения применялись медиана, минимум, максимум, верхние и нижние квартили, а достоверность различий определяли по U-критерию Манна – Уитни. Для описания качественных данных использовали частоту выявления признака (%). В этом случае достоверность различий между группами устанавливали с помощью χ -критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Применяли корреляционный и факторный анализ. Все расчеты проводились в программе SPSS 9.0 for Windows (или Statistica 6) [13, 14].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования биохимических показателей системы «ПОЛ – АОЗ» у пациентов с различными формами ХП представлены в табл. 1. У всех пациентов имело место достоверное повышение концентрации вторичного продукта ПОЛ МДА в 1,4 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) независимо от формы ХП, что могло свидетельствовать об интенсивном метаболизме первичных продуктов ПОЛ и/или задержке элиминации токсических веществ из организма.

При межгрупповом анализе установлено, что повышение уровня МДА у больных с различными формами ХП не имело достоверной разницы и выявлялось почти с одинаковой частотой (первая группа – 63,6%, вторая – 61,3%, третья – 65,9%, четвертая – 63,6%). Уровень первичных продуктов ПОЛ менялся неоднозначно: если в гептановой фазе липидного экстракта крови уровень диеновых конъюгатов (ДК) не отличался от такового группы контроля, то в изопропанольной был достоверно повышен, преимущественно у больных третьей (54,8%) и четвертой групп (61,1%) ($p < 0,05$) (см. табл. 1). При анализе частоты повышения уровня ДК установлено, что этот показатель в гептановой фазе липидного экстракта крови был достоверно повышенным у 44,3% больных ХП ($0,87 \pm 0,03$ против $0,67 \pm 0,03$ отн. ед./мл в группе контроля; $p < 0,05$), причем в первой (у 60,0% пациентов до $0,92 \pm 0,02$ отн. ед./мл) и второй группах (у 52,9% пациентов до $0,84 \pm 0,04$ отн. ед./мл) чаще, чем в первой (у 41,9% пациентов до $0,86 \pm 0,05$ отн. ед./мл) и четвертой (у 35,3% пациентов до $0,89 \pm 0,07$ отн. ед./мл) ($p > 0,05$). В изопропанольной фазе уровень ДК был повышен у большинства больных (у 55,7% пациентов до $2,05 \pm 0,06$ отн. ед./мл; $p < 0,05$), причем в первой (у 60,0% до $2,28 \pm 0,20$ отн. ед./мл) и четвертой группах (у 61,1% до $2,21 \pm 0,14$ отн. ед./мл) чаще, чем во второй (у 47,1% до $1,80 \pm 0,15$ отн. ед./мл) и третьей (у 54,8% до $2,03 \pm 0,07$ отн. ед./мл) ($p > 0,05$).

гастроэнтерология



Уровень оксидиеновых конъюгатов (ОДК) был значительно повышенным в гептановой фазе липидного экстракта крови (см. табл. 1), преимущественно у больных третьей и четвертой групп ($p < 0,05$). Уровень ОДК был значительно повышен в гептановой фазе у 22,5% больных ($0,19 \pm 0,01$ отн. ед./мл), у остальных находился в пределах нормы; в изопропанольной фазе повышался у 37,1% больных ($1,29 \pm 0,07$ отн. ед./мл), у 34,3% – снижался ($0,55 \pm 0,02$ отн. ед./мл) ($p < 0,05$). Достоверной разницы частоты изменений уровня ОДК по группам не зарегистрировано. Содержание изолированных двойных связей (ИДС) – субстрата ПОЛ было достоверно повышенным в гептановой фазе в трети случаев (у 28,6% пациентов до $1,42 \pm 0,04$ отн. ед./мл), в изопропанольной – почти в половине (у 41,7% пациентов до $1,01 \pm 0,1$ отн. ед./мл) ($p < 0,05$). Снижение уровня ИДС отмечалось у 22,9% (до $0,68 \pm 0,03$ отн. ед./мл) и 38,9% пациентов (до $2,62 \pm 0,04$ отн. ед./мл) в гептановой и изопропанольной фазах соответственно ($p < 0,05$).

При межгрупповом анализе частоты изменений уровня ИДС наиболее значительные изменения в гептановой фазе в сторону повышения наблюдались у большинства больных первой группы (60,0%), в сторону снижения – в изопропанольной фазе у половины больных второй группы (50,0%).

Конечные продукты ПОЛ также менялись. Так, у подавляющего большинства больных ХП (90,0%) в изопропанольной фазе липидного спектра крови выявлялись вещества, приводившие к полимеризации и поликонденсации молекул – оснований Шиффа ($p < 0,05$). У здоровых лиц такие вещества не выявлены. Учитывая изменения процессов ПОЛ, важно было изучить состояние системы антиоксидантной защиты, особенно ее ферментативного звена (табл. 2).

Активность фермента СОД – ключевого звена защиты организма от окислительного стресса у 31,8% больных ХП была сниженной в два раза – $15,50 \pm 1,0$ усл. ед. (в контрольной группе – $30,30 \pm 1,22$ усл. ед.; $p < 0,05$), что свидетельствовало об истощении системы АОЗ.

У 42,7% больных уровень СОД был повышенным в 1,8 раза – $53,21 \pm 2,15$ усл. ед. (в контрольной группе – $30,30 \pm 1,22$ усл. ед.; $p < 0,05$), что указывало на адекватный ответ системы АОЗ. Снижение уровня СОД регистрировали чаще в первой (у 36,4% пациентов до $15,83 \pm 1,16$ против $30,30 \pm 1,22$ усл. ед. в контрольной группе) и третьей группах (у 39,0% пациентов до $16,57 \pm 1,15$ против $30,30 \pm 1,22$ усл. ед. в контрольной группе). Во второй (22,6% пациентов) и четвертой группах (29,6% пациентов) данные показатели были снижены соответственно до $15,83 \pm 1,16$ усл. ед. (против $30,30 \pm 1,22$ усл. ед. в контрольной группе) и $15,50 \pm 1,0$ усл. ед. (против $30,30 \pm 1,22$ усл. ед. в контрольной группе) ($p > 0,05$). Установлены прямая зависимость ($r = 0,72$; $p < 0,001$) между уровнем продукции интерлейкина (ИЛ) 10 и содержанием ДК в плазме больных ХП и прямая зависимость средней силы ($r = 0,38$; $p < 0,05$) между уровнем продукции ИЛ-4 и активностью СОД. Это согласуется с литературными данными о роли цитокинов в обеспечении дина-

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие ПОЛ у больных ХП ($M \pm m$)

Показатель		Первая группа (n = 12)	Вторая группа (n = 33)	Третья группа (n = 42)	Четвертая группа (n = 33)	Всего (n = 120)	Контрольная группа (n = 20)
МДА, нмоль/мл		$2,72 \pm 0,23^1$	$2,83 \pm 0,18^1$	$2,82 \pm 0,12^1$	$2,87 \pm 0,19^1$	$2,82 \pm 0,09^1$	$2,07 \pm 0,13$
ДК, отн. ед./мл	А	$0,74 \pm 0,12$	$0,65 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,03$
	Б	$1,95 \pm 0,23$	$1,63 \pm 0,08$	$1,76 \pm 0,07^2$	$1,91 \pm 0,12^2$	$1,78 \pm 0,05^2$	$1,53 \pm 0,08$
ОДК, отн. ед./мл	А	0	$0,03 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,01$	0
	Б	$0,79 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,13^1$	$0,90 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,05$
ИДС, отн. ед./мл	А	$1,15 \pm 0,15$	$1,0 \pm 0,1$	$1,05 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,07$	$1,05 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,04$
	Б	$3,41 \pm 0,37$	$2,89 \pm 0,11^2$	$3,19 \pm 0,08$	$3,29 \pm 0,15$	$3,15 \pm 0,06$	$3,12 \pm 0,12$
Основание Шиффа, отн. ед./мл	А	0	$0,008 \pm 0,008$	$0,005 \pm 0,005$	0	$0,005 \pm 0,003$	0
	Б	$0,29 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,02$	0

¹ Статистически значимая ($p < 0,001$) разница между показателями исследуемых и контрольной групп.

² Статистически значимая ($p < 0,05$) разница между показателями исследуемых и контрольной групп.

Примечание. МДА – малоновый диальдегид. ДК – диеновые конъюгаты. А – гептановая фаза.

Б – изопропанольная фаза. ОДК – оксидиеновые конъюгаты. ИДС – изолированные двойные связи.



Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие АОЗ у больных хроническим панкреатитом ($M \pm m$)

Показатель	Первая группа (n = 12)	Вторая группа (n = 33)	Третья группа (n = 42)	Четвертая группа (n = 33)	Всего (n = 120)	Контрольная группа (n = 20)
СОД, усл. ед.	37,66 ± 7,2	35,16 ± 2,87	33,8 ± 3,18	32,73 ± 4,11	34,26 ± 1,88	30,30 ± 1,22
Активность каталазы, мкМ/мин•мгНб	1037,79 ± 63,82	1020,99 ± 30,76 ¹	1094,03 ± 31,86	1058,81 ± 41,06	1058,95 ± 19,07	1149,60 ± 49,30
ЦП, мг/мл	484,51 ± 38,96 ¹	450,23 ± 19,86 ¹	426,91 ± 13,05 ^{1,2}	442,42 ± 17,87 ¹	443,44 ± 9,49 ¹	308,08 ± 8,79
ЦП/МДА	1,56 ± 0,28	1,61 ± 0,12	1,54 ± 0,09	1,63 ± 0,12	1,58 ± 0,06	1,71 ± 0,11

¹ Статистически значимая ($p < 0,001$) разница между показателями исследуемых и контрольной групп.

² Статистически значимая ($p < 0,05$) разница между показателями первой и третьей групп.

Примечание. СОД – супероксиддисмутаза. ЦП – церулоплазмин.

мического равновесия системы «ПОЛ – АОЗ» посредством регулирования образования адекватного количества оксидантов и факторов антиоксидантной защиты [6].

Уровень каталазной активности (КА) – важного фермента АОЗ был снижен у 39,5% больных, наиболее значительно у пациентов второй группы ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Активность КА была изменена у 52,9% больных, причем у большинства из них (74,6%) снижена ($p < 0,05$), что свидетельствовало о декомпенсации соответствующего звена системы АОЗ. Снижение уровня КА чаще отмечалось у пациентов первой (у 50,0% до $868,85 \pm 48,46$ против $1149,60 \pm 49,30$ мкМ/мин•мгНб в контрольной группе) и четвертой групп (у 45,5% до $857,49 \pm 39,52$ против $1149,60 \pm 49,30$ мкМ/мин•мгНб в контрольной группе) по сравнению с пациентами второй (у 34,3% до $842,23 \pm 27,58$ против $1149,60 \pm 49,30$ мкМ/мин•мгНб в контрольной группе) и третьей групп (у 50,0% до $874,98 \pm 20,27$ против $1149,60 \pm 49,30$ мкМ/мин•мгНб в контрольной группе).

Анализ показал, что у больных всех групп активность внеклеточного фермента ЦП была достоверно повышена, причем содержание фактора защиты клеток (ЦП) закономерно повышалось

в ответ на высокие показатели ПОЛ – основание Шиффа и ОДК ($r = -0,59$; $p < 0,05$ и $r = -0,68$; $p < 0,05$ соответственно).

Для более достоверной оценки соотношения «ПОЛ – АОЗ» проведен анализ коэффициента ЦП/МДА. В отношении данного коэффициента дисбаланс системы «ПОЛ – АОЗ» установлен в 60,7% случаев, преимущественно у больных первой (66,7%), второй (60,9%) и четвертой групп (68,2%).

Таким образом, активация процессов ПОЛ имела место практически у всех больных ХП (90,0%), чаще у больных первой и второй групп (по МДА – 72,7 и 67,7%, ИДС (гептановая фаза) – 80,0 и 70,6%, ДК (гептановая фаза) – 80,0 и 94,3%, ОДК (изопропанольная фаза) – 40,0 и 83,3% соответственно). Причем у 97,4% больных ХП отмечался дисбаланс между накоплением первичных продуктов ПОЛ и значительно ускоренным распадом продуктов их трансформации в диальдегидные продукты (МДА). То есть у пациентов с ХП наблюдается интенсификация процессов липопероксидации, что способствует образованию вторичных продуктов ПОЛ, инактивирующих катионные помпы, каналы и ионную проводимость, мембранные белки, ферменты. Отмечается напряжение ферментативной системы АОЗ, что скорее всего

носит компенсаторный характер в ответ на чрезмерную генерацию активных форм кислорода и выраженную интенсификацию свободнорадикального ПОЛ.

Заключение

Оценивая в целом показатели системы «ПОЛ – АОЗ» у обследованных пациентов, можно констатировать усиление липопероксидации на фоне компенсированных изменений активности ферментов АОЗ – СОД и ЦП и декомпенсированных изменений КА. Усиление липопероксидации приводило к накоплению вторичного продукта ПОЛ – МДА и конечных продуктов (основание Шиффа), уровень повышения которых у пациентов всех групп был практически одинаковым.

В целях коррекции выявленных нарушений, ограничения окислительного стресса, снижения уровня продуктов ПОЛ, улучшения состояния системы АОЗ целесообразно в схему комплексного лечения больных ХП включать глутаргин (аргинина глутамат), обладающий не только антиоксидантными, но также цитопротекторными, антигипоксическими и мембраностабилизирующими свойствами. ☉

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.

гастроэнтерология



Литература

1. Губергриц Н.Б., Линеvская К.Ю., Беляева Н.В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии. От симптома и синдрома к диагнозу и лечению. Практическое руководство. Киев: Труш Е.Н., 2018.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
4. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L. et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis // Pancreatology. 2018. Vol. 18. № 1. P. 39–45.
5. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10031. P. 1957–1966.
6. Beger H.G. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Wiley Blackwell, 2018.
7. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18.
8. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2002.
9. Овсянникова Л.М., Алехина С.М., Дробинская О.В. Биохимические и биофизические методы оценки нарушений окислительного гомеостаза у лиц, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Методические рекомендации. М., 1999.
10. Волчегорский И.А., Шаранов В.Ф., Васильков А.Ю., Попов А.Н. Содержание продуктов липопероксидации в крови как показатель устойчивости к инфекционно-воспалительным осложнениям трансуретральной электрорезекции предстательной железы // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 1. С. 20–22.
11. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. 1999. Т. 45. № 3. С. 263–272.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Т. 2. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
13. Енюков И.С. Методы, алгоритмы, программы многомерного статистического анализа. М.: Финансы и статистика, 1986.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.

The State of the System of Lipid Peroxidation and Blood Antioxidant Protection in Patients with Various Clinical and Morphological Forms of Chronic Pancreatitis

N.B. Gubergrits, MD, PhD, Prof.¹, Ye.A. Krylova, PhD², V.A. Karachinova, PhD³

¹ Donetsk National Medical University, Liman, Donetsk region, Ukraine

² Endotekhnomed, Dnipro, Ukraine

³ State Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Contact person: Yelena A. Krylova, lenkrenkr@gmail.com

In the development and progression of chronic pancreatitis (CP), it is important to increase the intensity of lipid peroxidation (POL) processes with inhibition of the enzymatic antioxidant defense (AOD).

Purpose – to study the parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection of blood in patients with various clinical and morphological forms of CP.

Material and methods. 4 groups (120 patients) were examined: I – 12 patients (10.0%) with obstructive, II – 33 (27.5%) patients with calcific, III – 42 (35.0%) patients with fibro-parenchymal, IV – 33 (27.5%) patients with CP complicated by pseudocyst. The state of the lipid peroxidation system was assessed by the concentration of malondialdehyde (MDA) in the blood plasma and erythrocytes and the level of intermediate lipid peroxidation products. The state of the AOD system was assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase in erythrocyte hemolysate. Plasma levels of ceruloplasmin (CP) were measured. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Results. Practically in all patients with CP (90.0%), activation of the processes of lipid peroxidation was revealed (according to the level of MDA and intermediate products), more often in patients of groups I and II ($p < 0.05$). In 97.4% of patients with CP, there was an imbalance between the accumulation of primary POL products and a significantly accelerated decomposition of the products of their transformation into dialdehyde products (MDA). SOD enzyme activity was significantly reduced in 31.8% of patients with CP, catalase activity was reduced in 39.5% of patients, and the activity of the extracellular enzyme CP in all patients was significantly increased.

Conclusion. In patients with chronic pancreatitis, a pronounced intensification of free radical POL was established against the background of the stress of the enzymatic system of AOD. The most significant imbalance of the POL – AOD system was found in patients with a longer course of the disease.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, chronic pancreatitis



**ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ**

**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
МОНОТЕМАТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**

«INTESTINUM 2019»

5 декабря 2019 года

**Москва, ул. Русаковская, д. 24,
гостиница «Холидей Инн Сокольники»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» приглашают вас 5 декабря 2019 года принять участие в работе очередной монотематической конференции «Intestinum 2019», которая проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, президента РГА, академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина.

Конференция состоится в гостинице «Холидей Инн Сокольники» по адресу: Москва, ул. Русаковская, 24 (ст. метро «Сокольники»).

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ СВОБОДНОЕ



¹ Балтийский
федеральный
университет
им. Иммануила Канта

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин

С.В. Щелоченков, к.м.н.¹, Г.С. Джулай, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Щелоченков, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Щелоченков С.В., Джулай Г.С. Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-38-44

Цель – установить клинико-морфологические параллели патологии печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе.

Материал и методы. Клиническая часть исследования выполнена по типу «случай – контроль». В когорту «случай» вошли 58 женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, получавшие заместительную терапию левотироксином, когорту «контроль» – 52 женщины, у которых отсутствовали сонографические признаки жирового гепатоза, структурные и функциональные нарушения щитовидной железы (эутиреоз). Когорту «сравнение» составили 60 женщин с сонографическими признаками жирового гепатоза и отсутствием структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз). Всем пациенткам выполнено антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование. Экспериментальная часть исследования проведена на лабораторных животных (самки крыс, 40 особей): в исследовательской группе выполнена тиреоидэктомия, в группе контроля – мобилизация щитовидной железы без удаления органа. На 28-й и 56-й дни изучена морфологическая картина печени животных обеих групп на светооптическом и электронномикроскопическом уровнях.

Результаты. В клинической части исследования у 86,2% женщин с послеоперационным гипотиреозом, получавших заместительную терапию левотироксином, выявлена неалкогольная жировая болезнь печени с характерным нарушением углеводного и липидного метаболизма, более выраженным у лиц с избыточной массой тела, ассоциированной с промежуточным или андронидным типом жирораспределения. В эксперименте на 28-й и 56-й дни обнаружены белковая и жировая дистрофия, а также начальные признаки перивенулярного фиброза, проявления стресса эндоплазматического ретикулума и митохондриальная недостаточность.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, первичный гипотиреоз, стеатоз, баллонная дистрофия, перипортальный фиброз, митохондриальная недостаточность, метаболический синдром

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени как в Западных странах, так и в России. По данным различных авторов, распространенность

заболевания среди взрослого населения с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, а также степени доказательности применяемых методов диагностики варьируется от 17 до 46% [1, 2]. При этом общемировая распро-

страненность НАЖБП достигает 25% [1].

Чаще НАЖБП выявляется в Южной Америке и на Ближнем Востоке, за которыми следуют Азия, Соединенные Штаты Америки и Европа [3].



Согласно результатам исследования DIREG 1, в 2007 г. в Российской Федерации частота выявления НАЖБП составляла 27%, а в 2014 г., по данным исследования DIREG 2, уже 37% [4].

Традиционно НАЖБП рассматривается в тесной этиопатогенетической связи с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атерогенной дислипидемией, объединенных понятием метаболического синдрома (МС). В многочисленных исследованиях продемонстрировано значительное увеличение распространенности НАЖБП, развитие его прогрессивных форм (неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и типичными для МС обменными нарушениями. Однако все больше исследователей обращают внимание на иные возможные причины развития НАЖБП, в частности синдром гипотиреоза [5, 6]. Необходимость детализации причин НАЖБП, не связанных с МС, обусловлена еще и тем, что данное заболевание с типичными для НАЖБП морфологическими признаками выявляется у 7–9% людей с нормальной массой тела, чаще у женщин, протекает без изменения уровня сывороточных трансаминаз [7–9].

В настоящее время опубликовано четыре метаанализа исследований взаимосвязи НАЖБП и гипотиреоза [10–13]. В первом из них, объединившем 14 исследований с участием 42 000 пациентов, показано, что НАЖБП не связана с субклиническим (коэффициент риска случайных эффектов – отношение шансов (ОШ) 0,63; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,18–2,20) и явным гипотиреозом (ОШ 1,37; 95% ДИ 0,78–2,41) [10]. Напротив, в другом метаанализе, включавшем 13 обсервационных исследований с участием 37 000 пациентов, первичный субклинический и явный гипотиреоз были связаны с повышением распространенности НАЖБП (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,24–1,87) [11]. К аналогичным выводам пришли авторы и другого метаанализа

12 поперечных и трех продольных исследований (n = 44 140): как субклинический, так и явный гипотиреоз были независимо связаны с повышенным риском развития НАЖБП (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,15–1,77) [12].

Проведение метаанализа данных только продольных исследований показало, что субклинический гипотиреоз не связан с повышенным риском возникновения НАЖБП в среднем за пятилетний период наблюдения (ОШ 1,29; 95% ДИ 0,89–1,86) [12].

Метаанализ 2018 г. (26 исследований, n = 61 548) подтвердил, что у пациентов с НАЖБП уровень тиреотропного гормона (ТТГ) значительно выше, чем у пациентов без НАЖБП. Гипотиреоз связан с повышением распространенности НАЖБП [13].

В недавнем исследовании [14] выявлена значимая связь между НАЖБП и уровнем ТТГ. 425 пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП были разделены на три группы в зависимости от уровня ТТГ. Первую составили 282 пациента с эутиреозом (ТТГ 0,4–2,5 мЕД/л), вторую – 59 пациентов с субклиническим гипотиреозом (ТТГ > 4,5 мЕД/л) и третью – 84 пациента с низкой нормальной функцией щитовидной железы (ТТГ 2,5–4,5 мЕД/л). У всех обследованных T_{4cv} оставался в пределах референсных значений. Согласно результатам исследования, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и прогрессирующий фиброз выявлены с большей частотой в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с группой эутиреоза (52,4 против 37,2% для НАСГ и 21,0 против 10,6% для распространенного фиброза; $p < 0,01$). У пациентов второй группы (субклинический гипотиреоз) в отличие от пациентов третьей группы (низкая нормальная функция щитовидной железы) чаще выявлялись НАСГ и прогрессирующий фиброз (57,6 против 48,8% для НАСГ и 25,4 против 17,9% для распространенного фиброза; $p < 0,01$). У обследованных

с субклиническим гипотиреозом стеатоз печени характеризовался большей степенью выраженности баллонной дистрофии и фиброза. При проведении многофакторного анализа установлено, что низкая функция щитовидной железы ассоциирована с НАСГ (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,04–2,50; $p = 0,035$) и прогрессирующим фиброзом (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,18–4,23; $p = 0,014$). Риск НАСГ и прогрессирующего фиброза значительно повышался при увеличении содержания ТТГ в плазме крови (p -тренд $< 0,05$ для каждого).

Очевидно, что весь массив проведенных исследований не дает системных представлений о механизмах коморбидности указанных патологических состояний, хотя высокая распространенность обоих заболеваний в популяции делает данную проблему значимой в медико-социальном аспекте.

Целью клинико-экспериментального исследования стало установление клинико-морфологических параллелей патологии печени при первичном (послеоперационном) гипотиреозе.

В эксперименте на лабораторных животных (самки крыс, 40 особей) был смоделирован послеоперационный гипотиреоз [15]. На светооптическом и электронномикроскопическом уровнях изучена морфологическая картина печени.

Экспериментальные животные были разделены на две группы. Крысам первой (исследовательской) группы выполнена тотальная тиреоидэктомия, животным второй (контрольной) группы – мобилизация щитовидной железы, но без удаления органа. Животных выводили из эксперимента на 28-й и 56-й дни, осуществлялся забор печени, а также осмотр области трахеи животных исследовательской группы в непосредственной топографической близости со щитовидной железой для исключения возможности регенерации ее ткани. Гистопрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван

часть реферата



Таблица 1. Морфологическая характеристика печени лабораторных животных на 28-й и 56-й дни эксперимента

Морфологический признак	Срок наблюдения в эксперименте	
	28-й день	56-й день
Белковая дистрофия	Зернистая и умеренно выраженная гидропическая дистрофия	Выраженная гидропическая дистрофия
Жировая дистрофия	Очаговый пылевидный стеатоз	Диффузный пылевидный стеатоз, фокусы крупнокапельной жировой дистрофии
Воспалительная инфильтрация	Единичные фокусы воспалительной инфильтрации в перипортальной и перивенулярной зонах	Признаки хронического гепатита минимальной степени активности
Признаки фиброза	Нет	Расширение портальных трактов с формированием в отдельных полях зрения соединительнотканых тяжей, направленных от триад к центральной вене, с умеренно выраженным перивенулярным склерозом
Отек ткани	Минимально выражен	Расширение центральных вен и прилежащих к ним синусоидов

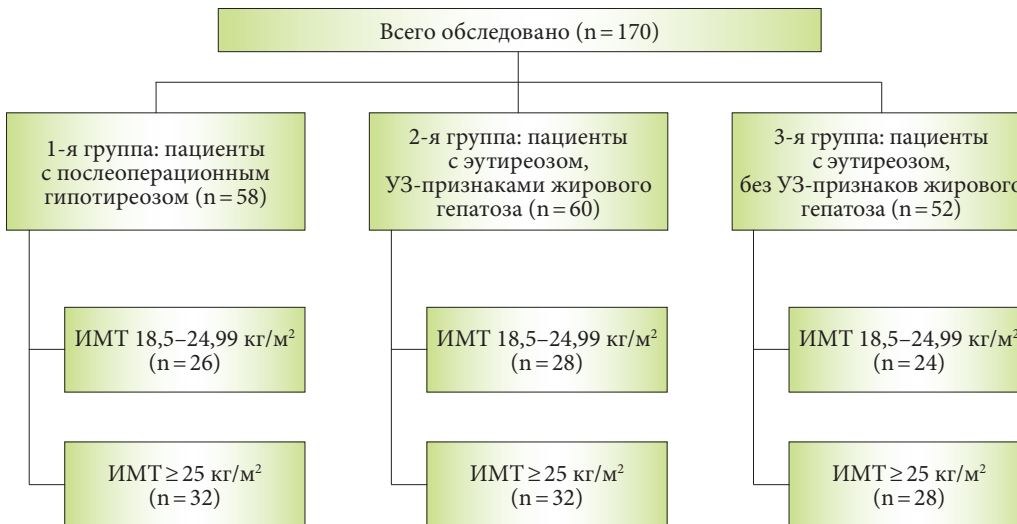


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в соответствии с основными и дополнительными критериями

Гизону, нейтральный жир выявляли при окраске нативных срезов суданом III. Анализ результатов экспериментального исследования показал, что в контрольной группе независимо от сроков наблюдения (28 и 56 дней) после экспериментального вмешательства на светоптическом и электронномикроскопическом уровнях отмечалась типичная морфологическая картина неизменной печени.

В исследовательской группе животных на 28-й и 56-й дни (табл. 1) после тиреоидэктомии наблюдалось сочетание белковой и жировой дистрофии, нарастающей с увеличением продолжительности эксперимента, признаки хронического гепатита минимальной степени активности. На 56-й день эксперимента выявлено расширение портальных трактов с формированием в отдельных полях зрения соединительнотканых

тяжей, направленных от триад к центральной вене, с умеренно выраженным перивенулярным склерозом. Обнаружено расширение центральных вен и прилежащих к ним синусоидов, что свидетельствовало об отеке ткани. На ультраструктурном уровне на 28-й день эксперимента выявлены увеличение числа и размеров липидных включений, признаки внутриклеточного отека: обилие вакуолей, сформированных в результате расширения цистерн эндоплазматического ретикулума, набухание митохондрий, расширение их межмембранных пространств, нечеткость контуров наружной мембраны, значительное уменьшение количества крист. Изменения ядер гепатоцитов проявлялись неровностью контуров, расширением перинуклеарных пространств, в ряде ядер отсутствовали ядрышки. На 56-й день эксперимента зафиксированы частичная или полная деструкция органелл гепатоцитов, отек митохондрий, лизис и деструкция их крист. Выявлены значительные скопления крупных вторичных лизосом, сформированных на месте деструктивно измененных электронноплотных митохондрий, и фрагментов гранулярного эндоплазматического ретикулума. В цитоплазме гепатоцитов обнаружены липидные включения, заполнившие большую часть объема цитоплазмы клетки и деформировавшие ядро. В большинстве ядер гепатоцитов имели место участки расслоения и микронадрывы ядерной мембраны, хроматин занимал маргинальное положение.

Клиническая часть исследования проводилась по типу «случай – контроль». 170 женщин были разделены на три группы (рис. 1).

Критерии включения в основную (первую) группу:

- ✓ женский пол (средний возраст – $51,67 \pm 11,26$ года, Me – 52 года);
- ✓ наличие сформировавшегося в результате хирургического вмешательства (частичное или полное удаление щитовидной железы) гипотиреоза, требующего заместительной терапии левотироксином.



Критерии включения в группу сравнения (вторая группа):

- ✓ женский пол (средний возраст – 50,22 ± 10,46 года, Ме – 49 лет);
- ✓ сонографические признаки жирового гепатоза;
- ✓ отсутствие структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз).

Критерии включения в контрольную (третью) группу:

- ✓ женский пол (средний возраст – 49,45 ± 9,14 года, Ме – 50 лет);
- ✓ отсутствие сонографических признаков жирового гепатоза, структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз).

Жировой гепатоз диагностировали при выявлении стандартных сонографических признаков, по данным ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости. Его результаты служили также критерием формирования пар больных с целью их отбора в группы сравнения и контроля.

У 50 (86,2%) из 58 пациенток первой группы выявлены УЗ-признаки жирового гепатоза. При этом 8 пациенток без сонографических признаков стеатоза печени имели нормальную массу тела (ИМТ) – 22,04 кг/м².

Критерии исключения из исследования для всех групп пациенток были однотипными:

- употребление гепатотоксичных доз алкоголя (более 20 г чистого алкоголя в сутки) (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016);
- возраст старше 70 лет;
- тяжелая сопутствующая патология;
- сахарный диабет;
- положительные маркеры вирусных гепатитов В и С или указания в анамнезе на перенесенные ранее вирусные гепатиты В и С;
- прием лекарственных препаратов с известным гепатотоксичным действием;
- диффузные заболевания печени другой этиологии.

Из-за малочисленности пациенток с ожирением 1-й и 2-й степени они были отнесены к группе обследованных с избыточной

массой тела, поэтому для формирования подгрупп использовались следующие градации. Нормальной массе тела соответствовал диапазон ИМТ по Кетле от 18,5 до 24,99 кг/м²; условно избыточной массой тела считали ИМТ ≥ 25,0 кг/м².

Всем пациенткам выполнено антропометрическое исследование: измерение роста, веса, окружности талии, бедер, шеи. На основании антропометрических показателей были рассчитаны ИМТ по Кетле, индекс «талия/рост», индекс «талия/бедро», содержание жира в организме. Комплексное лабораторное обследование включало определение сывороточных показателей крови – уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ), общего белка, альбумина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, непрямого билирубина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics (v. 22). Использованы параметрические критерии – t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона. Для сравнения трех и более выборок применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, для попарного сравнения групп – критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) составил < 0,05. Силу связи количественных показателей оценивали с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) при использовании статистической методики Бутстреп. Связь между признаками считалась высокой при r ≥ 0,7, средней – при r = 0,5–

0,7, умеренной – при r = 0,3–0,49, слабой – при r ≤ 0,29.

Результаты клинического исследования

При изучении особенностей формирования первичного гипертиреоза (ПГ) у пациенток первой группы установлено, что показаниями к оперативному вмешательству на щитовидной железе были многоузловой коллоидный зоб – 28 (48,3%) случаев, узловой коллоидный зоб – 17 (29,3%), аденома щитовидной железы – 12 (20,7%) случаев. По объему выполненных операций преобладала субтотальная резекция обеих долей щитовидной железы (32 (55,2%) пациентки), реже – гемитиреоидэктомия (19 (32,7%)) и тиреоидэктомия (7 (12,1%) случаев). Большинство больных (38 (65,5%)) было прооперировано в течение последних пяти лет, 10 (17,2%) пациенток – в срок от пяти до десяти лет, 7 (12,1%) – от десяти до 15 лет, 3 (5,2%) пациентки – от 15 до 20 лет.

Все пациентки получали заместительную терапию левотироксином в индивидуально подобранной эндокринологом дозе. При этом тиреоидный статус, оцененный по уровням ТТГ (в среднем по группе – 2,61 ± 0,85 мЕд/л) и Т_{4св.} (12,74 ± 6,42 пмоль/л), на момент проведения исследования соответствовал эутиреозу у 51 (87,9%) больной. В 6 (10,4%) случаях выявлен субклинический гипотиреоз, в одном (1,7%) – клинически выраженный гипотиреоз.

Сравнительный анализ антропометрических параметров в трех группах продемонстрировал ряд существенных отличий, определяемых ИМТ. Для пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² было характерно дисгармоничное телосложение со значительным увеличением окружности талии по отношению к росту, высокое процентное содержание жира в организме. У большинства пациенток первой и второй групп тип жирораспределения соответствовал промежуточному, у пациенток третьей группы – гиноидному. При этом у четырех женщин первой группы выявлен

гастроэнтерология



Таблица 2. Антропометрические характеристики обследованных лиц с избыточной массой тела

Показатель	ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P ₁	P ₂
	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 24)		
Окружность талии/рост	0,55 ± 0,08	0,54 ± 0,06	0,54 ± 0,11	0,172	0,229
Окружность талии/окружность бедер	0,82 ± 0,07	0,83 ± 0,04	0,74 ± 0,06	0,578	0,047
Содержание жира в организме, %	39,79 ± 6,57	36,52 ± 1,74	34,86 ± 4,38	0,824	0,067

Примечание. p₁ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. p₂ – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые (p < 0,05) межгрупповые различия по t-критерию Стьюдента.

Таблица 3. Показатели углеводного, белкового и липидного метаболизма у женщин с избыточной массой тела

Показатель	ИМТ ≥ 25 кг/м ²			p
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 32)	3-я группа (n = 28)	
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,78 ± 1,35	5,12 ± 0,76	5,04 ± 0,59	0,087
Гликированный гемоглобин, %	5,20 ± 0,36	5,49 ± 0,57	4,71 ± 0,62	0,145
Инсулин, мкМЕ/мл	15,04 ± 8,38	12,84 ± 6,43	8,40 ± 2,77	0,461
Индекс НОМО-IR, абс. ед.	3,86 ± 2,46	2,92 ± 1,03	1,88 ± 0,82	0,046
Холестерин общий, ммоль/л	6,27 ± 1,14	5,22 ± 0,94	4,96 ± 1,04	0,032
Триглицериды, ммоль/л	1,67 ± 1,01	1,67 ± 0,27	0,61 ± 0,28	0,147
ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,34	1,31 ± 0,29	1,92 ± 0,37	0,046
ЛПНП, ммоль/л	4,29 ± 0,94	4,16 ± 0,91	2,56 ± 0,78	0,048
ЛПОНП, ммоль/л	0,77 ± 0,46	0,64 ± 0,27	0,39 ± 0,19	0,004
Коэффициент атерогенности, абс. ед.	4,59 ± 1,78	3,84 ± 1,02	3,65 ± 1,35	0,026
АпоА1, мг/дл	158,56 ± 25,01	140,52 ± 42,34	168,39 ± 21,82	0,074
АпоВ, мг/дл	131,19 ± 29,75	129,02 ± 19,30	84,31 ± 6,35	0,001
АпоВ/АпоА1, абс. ед.	0,85 ± 0,24	0,79 ± 0,11	0,67 ± 0,18	0,013

Примечание. p – статистическая значимость различий между 1-й, 2-й и 3-й группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые (p < 0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела – Уоллеса.

андроидный тип жирораспределения (табл. 2).

По антропометрическим характеристикам женщины с ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² во всех трех группах значимо не различались между собой (p > 0,05), пациентки имели правильное соотношение окружности талии к росту, умеренное развитие подкожной жировой клетчатки, нормальное содержание жира и гиноидный тип его распределения.

При оценке биохимических показателей крови, характеризующих углеводный, липидный и белковый метаболизм, выявлены существенные различия в сравниваемых группах, ассоциированные с ИМТ. Так, у женщин первой группы

с ИМТ ≥ 25 кг/м² по сравнению с пациентками второй и третьей групп были значимо выше индекс инсулинорезистентности НОМО-IR, уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, АпоВ, коэффициента атерогенности и индекса АпоВ/АпоА1. Уровень ЛПВП было значимо ниже в первой группе, различий показателей белкового обмена в группах больных не выявлено (табл. 3).

У пациенток с ПГ и ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² уровни ЛПОНП и АпоВ были значимо выше, чем у пациенток второй и третьей групп: 0,43 ± 0,19, 0,37 ± 0,09, 0,33 ± 0,11 ммоль/л (p = 0,047) и 104,00 ± 42,59, 96,78 ± 39,48, 86,29 ± 14,09 мг/дл (p = 0,027) соответственно. Индекс

АпоВ/АпоА1 у лиц с нормальной массой тела находился в пределах референсных значений, однако его показатели в первой группе были значимо выше, чем во второй и третьей (0,59 ± 0,06, 0,57 ± 0,13, 0,52 ± 0,09; p = 0,047).

Оценка биохимических параметров крови, характеризующих функциональное состояние печени, у пациенток как с избыточной, так и с нормальной массой тела не выявила существенных отклонений от референсных значений. Средние показатели сывороточных аминотрансфераз в группах лиц с избыточной массой тела оставались в пределах нормальных значений, однако в первой группе они были значимо выше, чем во второй и третьей (АСТ – 22,94 ± 7,62, 21,39 ± 5,35 и 17,07 ± 4,83 ЕД/л соответственно; p = 0,053; АЛТ – 20,37 ± 7,21, 19,43 ± 8,65 и 17,96 ± 5,02 ЕД/л соответственно; p = 0,021).

У пациенток с нормальной массой тела значимые различия выявлены лишь по показателю АЛТ с его минимальным значением в первой группе (14,68 ± 7,76, 25,00 ± 9,90, 19,71 ± 9,66 ЕД/л соответственно; p = 0,046). При расчете коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) значимые различия установлены только в подгруппах лиц с избыточной массой тела (1,11 ± 0,28, 1,18 ± 0,13, 0,96 ± 0,15 соответственно; p = 0,041).

С целью выявления взаимосвязи между нарушениями углеводного и липидного метаболизма и функциональными параметрами печени в первой группе выполнен парный корреляционный анализ. Он показал прямые и обратные связи средней и слабой силы преимущественно между липидными индексами (коэффициент атерогенности, коэффициент АпоВ/АпоА1) и уровнем сывороточных аминотрансфераз (рис. 2 и 3), коэффициентом де Ритиса и индексом НОМО-IR, характеризующим инсулинорезистентность.

Средней силы парная корреляционная связь выявлена между следующими показателями: индекс АпоВ/АпоА1 и коэффициент де Ритиса (r = -0,579; p = 0,002); индекс



АпоВ/АпоА1 и уровень сывороточной АЛТ ($r = 0,611$; $p = 0,001$); АпоВ и коэффициент де Ритиса ($r = -0,509$; $p = 0,008$); коэффициент атерогенности и индекс инсулинорезистентности НОМО-IR ($r = 0,578$; $p = 0,001$).

Корреляционная связь слабой силы установлена между следующими показателями: уровень ЛПОНП и коэффициент де Ритиса ($r = -0,364$; $p = 0,034$); АпоВ и уровень сывороточной АЛТ ($r = 0,465$; $p = 0,017$); уровень ЛПОНП и АЛТ ($r = 0,377$; $p = 0,028$). Во второй и третьей группах указанные парные корреляции характеризовались очень слабой силой связи или являлись незначимыми.

Обсуждение

Полученные в эксперименте данные показали развитие дистрофических процессов в печени при «выключении» тиреоидной функции щитовидной железы у лабораторных животных. Типичные морфологические признаки НАЖБП, воспроизведенные в эксперименте с тотальной тиреоидэктомией, – жировая дистрофия и гидropическая дистрофия и ее частный вариант – баллонная дистрофия. Причем оба признака отчетливо выявлялись в эксперименте уже на раннем сроке наблюдения (28-й день). Обращает на себя внимание тот факт, что одной из стадий НАЖБП является неалкогольный стеатогепатит, однако в эксперименте выявлены минимальные признаки воспаления без существенного прогрессирования по мере увеличения продолжительности наблюдения. При этом у лабораторных животных с увеличением срока послеоперационного гипотиреоза наблюдалось развитие фиброза преимущественно перивенулярно.

Характер дистрофических процессов, минимальная степень выраженности гепатита, преимущественная локализация фиброзных изменений печени, обнаружение признаков отека ткани позволили предположить преимущественно ишемический генез поражения. Морфологическая картина печени при экспериментальном послеоперационном гипотиреозе не в пол-

ной мере соответствовала таковой при «классическом» варианте НАЖБП, ассоциированном с МС. Данные, полученные с помощью электронной микроскопии, подтвердили и дополнили результаты светооптической микроскопии. Об ишемическом генезе патологических процессов в печени прежде всего свидетельствовали изменения в митохондриях в виде их набухания, уменьшения количества крист, а на более поздних сроках эксперимента – деструкции органелл с развитием митохондриальной недостаточности. Ультраструктурной основой белковой и жировой дистрофии служили отчетливо выявляемые признаки перегрузки (стресса) эндоплазматического ретикулума.

С учетом того что взаимоотношения в функциональной системе «печень – щитовидная железа» считаются эволюционно устойчивыми без существенных различий у млекопитающих, результаты, полученные в эксперименте на лабораторных животных, могут быть с высокой степенью доказательности экстраполированы на человека. В клинической части исследования удалось показать высокую частоту формирования (86,2%) НАЖБП у пациенток, которым выполнена субтотальная/тотальная резекция щитовидной железы с последующей заместительной терапией левотироксином. В разные сроки после формирования ПГ у них развились метаболические расстройства с преимущественным нарушением углеводного и липидного метаболизма, более выраженные у лиц с избыточной массой тела, ассоциированной с промежуточным или андронидным типом жирораспределения. В этом случае инсулинорезистентность значимо коррелировала с атерогенной дислипидемией. У пациенток с гипотиреозом отмечалось наличие стойких корреляционных связей показателей метаболизма и функциональных печеночных проб. Установленные закономерности подтверждены многократными сравнениями при подборе пар с сопоставимыми по возрасту (в исследование были включены только женщины) пациентками с НАЖБП, но без признаков гипотиреоза, с од-

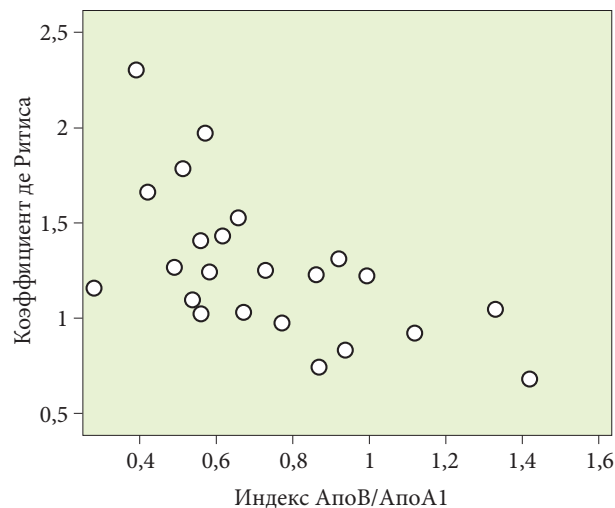


Рис. 2. Корреляция между коэффициентом де Ритиса и индексом АпоВ/АпоА1 у женщин с послеоперационным гипотиреозом

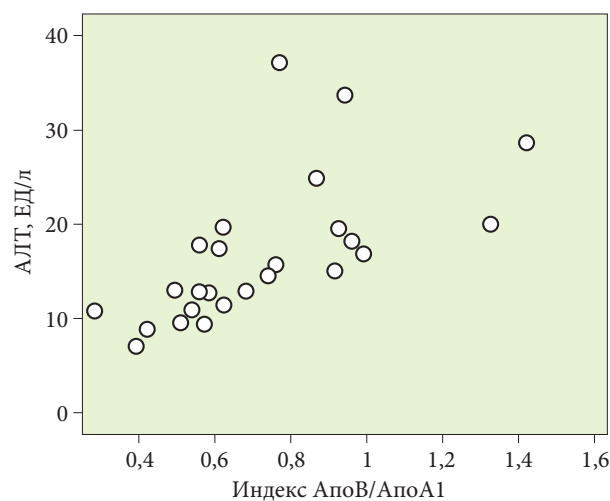


Рис. 3. Корреляция между уровнем АЛТ и индексом АпоВ/АпоА1 у женщин с послеоперационным гипотиреозом

ной стороны, и пациентками как без НАЖБП, так и без гипотиреоза – с другой. Выявленные в клинической части исследования метаболические нарушения у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом согласуются с результатами эксперимента на животных.

Заключение

Полученные данные позволяют считать первичный (послеоперационный) гипотиреоз независимым этиопатогенетическим фактором развития НАЖБП с характерными клиническими и морфологическими особенностями. ●



Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
2. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011. Vol. 34. № 3. P. 274–285.
3. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 6. P. 1138–1153.
4. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41.
5. Lonardo A., Ballestri S., Mantovani A. et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? // *Dig. Liver Dis*. 2019. Vol. 51. № 4. P. 462–470.
6. Manka P., Bechmann L., Best J. et al. Low free triiodothyronine is associated with advanced fibrosis in patients at high risk for nonalcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci*. 2019. Vol. 64. № 8. P. 2351–2358.
7. Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States // *Medicine (Baltimore)*. 2012. Vol. 91. № 6. P. 319–327.
8. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. № 6. P. 1387–1395.
9. Kim D., Kim W.R. Nonobese fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 15. № 4. P. 474–485.
10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Thyroid. J*. 2017. Vol. 6. № 4. P. 208–215.
11. He W., An X., Li L. et al. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. ID 335.
12. Mantovani A., Nascimbeni F., Lonardo A. et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid*. 2018. Vol. 28. № 10. P. 1270–1284.
13. Guo Z., Li M., Han B., Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis // *Dig. Liver Dis*. 2018. Vol. 50. № 11. P. 1153–1162.
14. Kim D., Kim W., Joo S.K. et al. Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. Vol. 16. № 1. P. 123–131.e1.
15. Способ моделирования неалкогольной жировой болезни печени у крыс. Патент 2600476 РФ: МПК51 G 09 В 23/28 / С.В. Щелоченков, Г.С. Джулай, М.Б. Петрова, Т.Д. Эшонова. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. № 2015130985/14, заявл. 24.07.2015, опубл. 20.10.2016. Бюл. № 29.

Primary (Postoperative) Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women

S.V. Shchelochkov, PhD¹, G.S. Dzhulay, MD, PhD, Prof.²

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University

² Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Shchelochkov, workmedbox@gmail.com

Purpose – to establish clinical and morphological parallels of liver pathology, developing with primary (postoperative) hypothyroidism.

Material and methods. The clinical part of the study was performed according to the case-control type. The ‘case’ cohort included 58 women with primary (postoperative) hypothyroidism who received levothyroxine replacement therapy. The cohort ‘comparison’ consisted of 60 women with sonographic signs of fatty hepatosis and the absence of structural and functional disorders of the thyroid gland (euthyroidism). The ‘control’ cohort included 52 women who lacked sonographic signs of fatty hepatosis, structural and functional thyroid disorders (euthyroidism). All patients underwent anthropometric, laboratory and instrumental examinations. The experiment was performed on 40 laboratory animals (female rats): a thyroidectomy was performed in the research group, and the thyroid gland was mobilized in the control group without organ removal. On the 28th and 56th days, the morphological picture of the liver of animals of both groups was studied at light-optical and electron-microscopic levels.

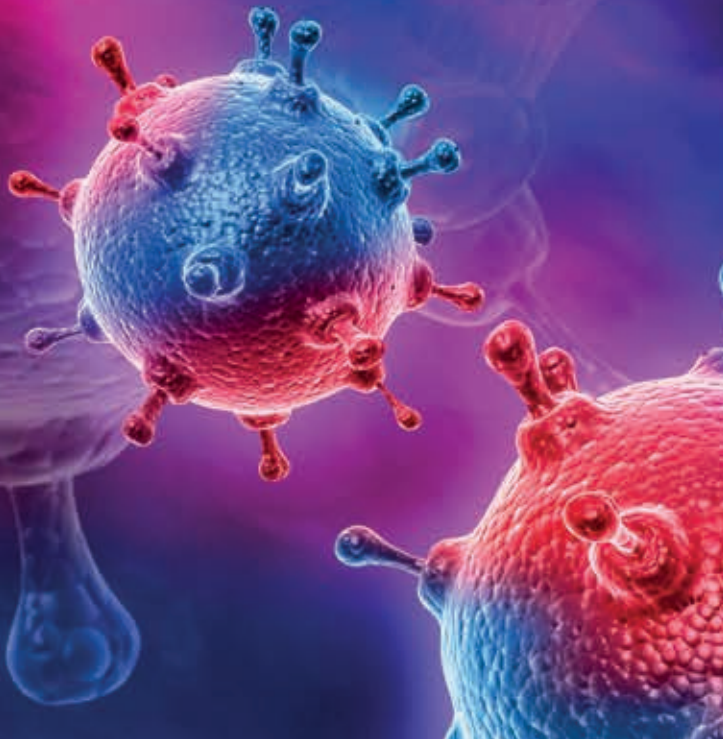
Results. In the clinical part of the study, 86.2% of women with postoperative hypothyroidism who received levothyroxine replacement therapy revealed NAFLD with typical disorders of carbohydrate and lipid metabolism, more pronounced in individuals with excess body weight associated with an intermediate or android type of fat distribution. In the experiment, on the 28th and 56th days, protein and fatty degeneration were revealed, as well as the initial signs of perivenular fibrosis, signs of stress of the endoplasmic reticulum and mitochondrial insufficiency.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, primary hypothyroidism, steatosis, balloon dystrophy, periportal fibrosis, mitochondrial insufficiency, metabolic syndrome



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1



XVIII

Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

12–14 декабря 2019

Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр
Москва, площадь Европы, 2

Навстречу XVIII Конгрессу детских инфекционистов России с международным участием

XVIII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием посвящен актуальным вопросам инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Пройденный нами путь доказал необходимость проведения такого форума, созданного 17 лет назад Ассоциацией педиатров-инфекционистов. Ликвидация и значительное снижение распространенности многих заболеваний, наблюдаемые сегодня, являются следствием достижений зарубежной и отечественной науки. С этих позиций наш конгресс с участием ученых многих стран способствует решению очередных задач в области инфектологии, обмену опытом, осуществлению профессиональной консолидации, укреплению и развитию профессиональных связей между специалистами по лечению и профилактике инфекционных болезней.

Основной целью конгресса является повышение качества и доступности оказываемой врачами-педиатрами специализированной медицинской помощи детскому населению за счет углубления их знаний по всем направлениям инфектологии, проведения дискуссий и мастер-классов ведущими детскими инфекционистами России.

Сегодня профессия педиатра с углубленным знанием инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей является одной из самых востребованных в оказании современной медицинской помощи детям и подросткам.

Ждем вас на конгрессе и надеемся на его успешное проведение и ваше активное участие в его работе.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНГРЕССА

Учайкин Василий Федорович
президент Ассоциации
педиатров-инфекционистов,
академик РАН, профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНГРЕССА

Шамшева Ольга Васильевна

заведующая кафедрой инфекционных болезней
у детей ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н., профессор,
генеральный директор Ассоциации
педиатров-инфекционистов



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

M+D МЕДИ Экспо

Подробная информация на сайте mediexpo.ru



¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского

² Московский государственный университет пищевых производств

³ ООО «ТНК СИЛМА»

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени

А.И. Павлов, д.м.н.^{1,2}, А.В. Хованов, к.м.н.³, А.К. Хаваншанов¹,
Ж.В. Фади́на¹, А.Б. Шамес, д.м.н.¹, А.А. Павлова⁴

Адрес для переписки: Александр Игоревич Павлов, doctor-pavlov@mail.ru

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Коррекция уровня эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 46–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-46-49

В ходе исследования изучали корреляцию между выраженностью печеночной энцефалопатии при алкогольной болезни печени (АБП) – алкогольном гепатите и алкогольном циррозе и концентрацией кишечного эндотоксина сыворотки крови, а также влиянием полиметилсилоксана полигидрата (ПМС ПГ) на уровень эндотоксина и выраженность печеночной энцефалопатии в комплексной терапии АБП. Полученные предварительные данные подтвердили наличие корреляции между уровнем эндотоксина и выраженностью клинической картины. У пациентов с алкогольным гепатитом и циррозом печени, получавших в комплексной терапии ПМС ПГ, уровень эндотоксина, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, нормализовался в среднем быстрее, чем у пациентов, которые не принимали ПМС ПГ.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, эндотоксин, энтеросорбент

Последнее десятилетие в России на фоне общего снижения смертности от заболеваний алкогольной этиологии отмечается рост смертности от алкогольного цирроза печени [1–3]. Одновременно наблюдаются рост заболеваемости алкогольной болезнью печени в Азии и его снижение в Западной Европе [4, 5]. Учитывая особенности патогенеза алкогольной болезни, то есть взаимосвязь печени с кишечником (ось «кишечник – печень», англ. *the gut – liver axis*), исследователи ведут активный поиск новых методов лечения [6].

Регулярное употребление алкогольных напитков не только приводит к повышению проницаемости барьера кишечника, но и влияет на состав микрофлоры слизистой оболочки толстой кишки, способствуя росту грамотрицательной флоры в кишечнике. В свою очередь патогенная флора начинает синтезировать эндотоксин, который в избытке проникает в центральный кровоток посредством транслокации [7–11]. Повышение концентрации токсических веществ при патологии печени обусловлено формированием синдрома полиорганной недостаточ-

ности, при котором повреждаются системы детоксикации и регуляции гомеостаза. Развившийся эндотоксикоз поддерживает метаболические нарушения [12].

Исходя из сказанного, перспективным представляется подход к лечению, направленный на предотвращение избыточного поступления эндотоксина в сыворотку крови. Одним из наиболее изученных подходов считается использование современной энтеросорбции.

В предыдущем обзоре мы показали, что в многочисленных исследованиях помимо сорбционного действия *in vitro* в различных моделях острого и хронического гепатита *in vivo* Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат, ПМС ПГ) продемонстрировал протективное действие на слизистую оболочку кишечника и печень, что способствовало нормализации уровня эндотоксина в периферической крови [12, 13]. Эти данные послужили основанием для изучения в клинической практике корреляции между выраженностью печеночной энцефалопатии при алкогольной болезни печени (АБП) – алкогольном гепатите и алкогольном циррозе и концентрацией кишечного эндотоксина сыворотки крови, а также влияния ПМС ПГ на уровень эндотоксина и выраженность печеночной энцефалопатии в комплексной терапии АБП.



Материал и методы

В исследовании приняли участие 96 пациентов обоего пола – 40 (41,7%) с гепатитом и 56 (58,3%) с циррозом печени алкогольной этиологии (72 мужчины (18 – с гепатитом, 54 – с циррозом печени), 24 женщины (6 – с гепатитом, 18 – с циррозом печени)). Средний возраст больных составил $59,67 \pm 10,14$ года (с гепатитом – $52,73 \pm 13,37$ года, с циррозом печени – $62,13 \pm 7,54$ года). Имели место осложнения АБП: печеночная энцефалопатия различной стадии (от латентной до печеночной комы) – 96 (100%), асцит – 72 (75%), спленомегалия – 63 (65,6%), варикозное расширение вен пищевода – 51 (53,1%), гиперспленизм – 49 (51%), спонтанный бактериальный перитонит – 7 (7,3%), гепаторенальный синдром – 5 (5,2%) пациентов.

Диагностика гепатита и цирроза печени проводилась на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных, согласно стандартам оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим больным (у 23 пациентов цирротическая трансформация верифицирована гистологическим исследованием). Алкогольный генез заболевания подтвержден анамнестическими данными, в беседе с родственниками пациентов, а также результатами анкетирования с помощью современных опросников (AUDIT, анкета ПАС). Асцит и спленомегалия диагностированы при ультразвуковом исследовании, компьютерной и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, варикозное расширение вен пищевода – при фиброгастроуденоскопии.

Стадию печеночной энцефалопатии определяли по тесту на цифровую последовательность (нет энцефалопатии – менее 40 с; латентная энцефалопатия – 40–60 с; I, I–II стадии – 61–90 с; II стадия – 91–120 с; II–III стадии – 121–150 с; III стадия – более 150 с). При отсутствии сознания и реакции на сильные раздражители, коме устанавливалась IV стадия. Пациенты без печеночной энцефалопатии из исследования исключались.

Спонтанный бактериальный перитонит диагностирован у 7 (7,3%) пациентов на основании клинической симптоматики и исследования ас-

цитической жидкости (количество нейтрофилов в 1 мм^3 более 250 и положительный/отрицательный результат посева).

Гепаторенальный синдром выявлен у 5 (5,2%) больных, согласно диагностическим критериям [14].

Случайным образом каждая из двух групп пациентов с АБП (гепатит и цирроз) была разделена на две подгруппы: в первой в комплексной терапии был предусмотрен ПМС ПГ в стандартной дозе 15 г три раза в день между приемами пищи, во второй (контрольной) ПМС ПГ не назначали. Таким образом, группа пациентов с гепатитом была разделена на две равные подгруппы (по 20 человек), а группа пациентов с циррозом печени – на подгруппы – основную (ПМС ПГ) ($n=30$) и контрольную (без ПМС ПГ) ($n=26$).

В ходе исследования изучали концентрацию эндотоксина сыворотки крови с применением ЛАЛ-теста. Наличие и степень печеночной энцефалопатии определяли с помощью стандартного теста связи чисел. Исследования выполнялись при поступлении пациента в стационар и выписке из него. При ухудшении состояния пациента проводились промежуточные исследования уровня эндотоксина. В результате установлена прямая корреляция между тяжестью печеночной энцефалопатии и уровнем эндотоксина. При этом концентрация эндотоксина при алкогольном гепатите была, как правило, выше, чем при циррозе печени.

У пациентов, получавших в составе терапии ПМС ПГ, определяли уровень кишечного эндотоксина с помощью ЛАЛ-теста, основанного на способности белкового лизата циркулирующих амебоцитов краба *Limulus polyphemus* сворачиваться (превращаться в гель) при инкубации с ЛПС (*Limulus Amebocyte Lysate*). В результате реакции эндотоксина и продуктов расщепления клеток крови мечехвостов-амебоцитов (лизата) прозрачная реакционная смесь мутнеет или образуется твердый гель, что и служит индикатором наличия эндотоксина. Реакция проста, и для ее реализации не требуется много времени, ответ может быть получен через 30–60 минут. Положительным результатом реакции для каждой повторности является наименьшая концентрация сывороточного эндо-

токсина с образованием фракталов. На основании этих данных рассчитывается среднее геометрическое значение чувствительности ЛАЛ-реактива. Результаты исследований были подвергнуты математической обработке методом вариационной статистики с вычислением средних величин, средних ошибок и достоверности их различия с помощью критерия Стьюдента с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Различия значений и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование продолжается. По предварительным данным, установлена прямая корреляция между тяжестью печеночной энцефалопатии и уровнем эндотоксина. При этом концентрация эндотоксина при алкогольном гепатите была, как правило, выше, чем при алкогольном циррозе печени (рис. 1). Вероятно, это объясняется корреляцией между активностью воспалительного процесса в печени, сопровождающегося некрозом печеночных клеток, и острым нарушением барьерной функции печени. Результаты более раннего клинического исследования продемонстрировали снижение уровня эндотоксина в периферической крови у пациентов с диареей неинфекционного генеза. Оказалось, что степень повышения уровня эндотоксина связана с выраженностью воспалительного процесса. Чем сильнее выражен воспалительный процесс, тем выше уровень эндотоксина в крови, соответственно заметнее снижение последнего на фоне энтеросорбции по сравнению с контролем [15].

Как известно, в патогенезе осложненного течения алкогольного поражения печени, включая развитие печеночной энцефалопатии, особое место отводится состоянию микробно-тканевого комплекса кишечника [16, 17]. Данный комплекс образуют микроколонии бактерий, продуцируемые ими экзополисахариды, другие элементы микробиоценоза (вирусы, простейшие), слизь, гликокаликсы, эпителиальные и стромальные клетки слизистой оболочки, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла, питающие ее сосуды,

гастроэнтерология

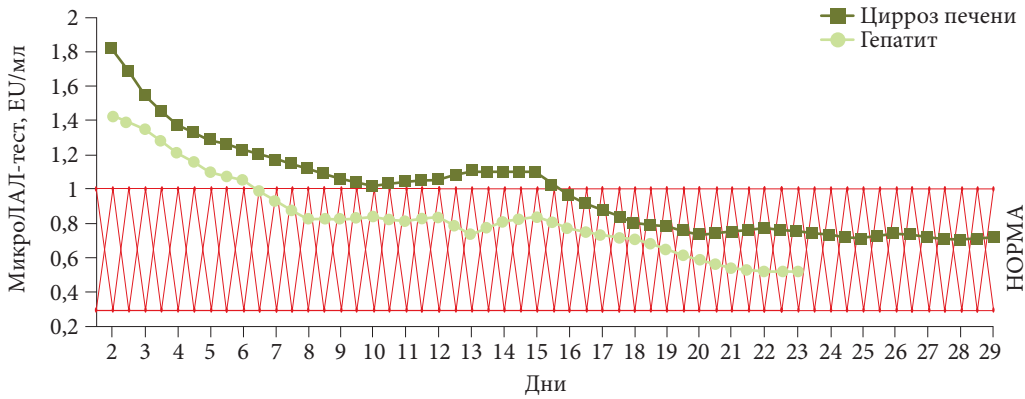


Рис. 1. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови на фоне терапии у пациентов с гепатитом и циррозом печени (ЛАЛ-тест)

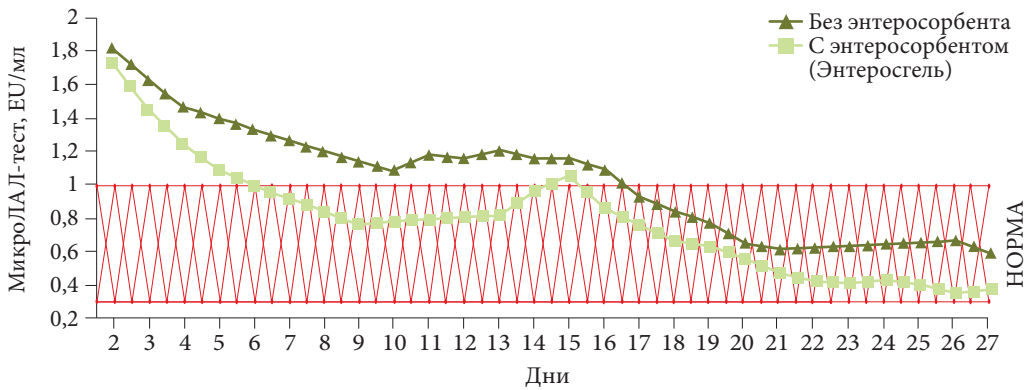


Рис. 2. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови на фоне терапии у пациентов с гепатитом (ЛАЛ-тест)

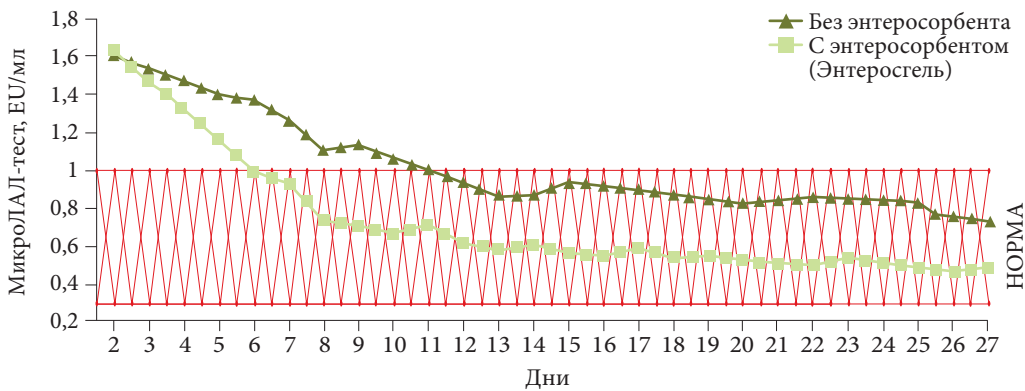


Рис. 3. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови на фоне терапии у пациентов с циррозом печени (ЛАЛ-тест)

лимфоидные фолликулы, окончания сплетений энтеральной нервной системы [18–20].

На фоне применения ПМС ПГ при АБП (как алкогольный гепатит, так и алкогольный цирроз печени) концентрация эндотоксина снижается быстрее, чем в отсутствие энтеросорбента (рис. 2 и 3).

При алкогольном гепатите средняя концентрация эндотоксина при поступле-

нии в стационар составила 1,8 EU/мл в первой подгруппе и 1,75 EU/мл – во второй (контрольной) (рис. 2). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в первой подгруппе средний уровень эндотоксина составил 0,38 EU/мл, во второй (контрольной) – 0,6 EU/мл ($p < 0,05$). При циррозе печени средняя концентрация эндотоксина при поступле-

нии в стационар составила 1,6 EU/мл в обеих подгруппах пациентов (рис. 3). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в первой подгруппе средний уровень эндотоксина достиг 0,50 EU/мл, во второй (контрольной) – 0,75 EU/мл ($p < 0,05$).

Полученные предварительные данные подтвердили наличие корреляции между уровнем эндотоксина и клинической картиной: выраженность печеночной энцефалопатии уменьшалась в более короткие сроки.

Выводы

На основании результатов исследования можно сделать предварительные выводы.

1. У пациентов с алкогольной болезнью печени уровень эндотоксина в периферической крови, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, повышен. При этом у пациентов с алкогольным гепатитом повышение более значительное, чем у больных алкогольным циррозом печени.

2. У пациентов с алкогольным гепатитом, получавшим в комплексной терапии ПМС ПГ, уровень эндотоксина, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, нормализовался в среднем быстрее, чем в контрольной подгруппе, пациенты которой не получали энтеросорбент (на 6-й и 17-й дни соответственно). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в подгруппе энтеросорбента средний уровень эндотоксина достоверно отличался от такового в контрольной подгруппе – 0,38 и 0,6 EU/мл соответственно.

3. У пациентов с алкогольным циррозом печени, получавших в комплексной терапии ПМС ПГ, уровень эндотоксина, определяемый с помощью ЛАЛ-теста, нормализовался в среднем быстрее, чем в контрольной подгруппе, пациенты которой не получали энтеросорбент (на 6-й и 11-й дни соответственно). При выписке из стационара уровень эндотоксина нормализовался у пациентов обеих подгрупп. При этом в подгруппе энтеросорбента средний уровень эндотоксина достоверно отличался от такового в контрольной подгруппе – 0,50 и 0,75 EU/мл соответственно. ●



Литература

1. Семенова В.Г., Сабгайда Т.П., Михайлов А.Ю. и др. Смертность населения России от причин алкогольной этиологии в 2000-е годы // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1 (59). С. 3.
2. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени. М.: ООО «ЛЮКС ПРИНТ», 2008.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 2. P. 406–460.
4. Liangpunsakul S., Haber P., McCaughan G. Alcoholic liver disease in Asia, Europe, and North America // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 8. P. 1786–1797.
5. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
6. Wiest R., Albillos A., Trauner M. et al. Corrigendum to 'Targeting the gut-liver axis in liver disease' [J Hepatol 67 (2017) 1084–1103] // J. Hepatol. 2018. Vol. 68. № 6. P. 1336.
7. Kirpich I.A., Feng W., Wang Y. et al. Ethanol and dietary unsaturated fat (corn oil/linoleic acid enriched) cause intestinal inflammation and impaired intestinal barrier defense in mice chronically fed alcohol // Alcohol. 2013. Vol. 47. № 3. P. 257–264.
8. Malaguarnera G., Giordano M., Nunnari G. et al. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 44. P. 16639–16648.
9. Mutlu E., Keshavarzian A., Engen P. et al. Intestinal dysbiosis: a possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2009. Vol. 33. № 10. P. 1836–1846.
10. Szabo G., Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 11. P. 1321–1329.
11. Xie G., Zhong W., Zheng X. et al. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites // J. Proteome Res. 2013. Vol. 12. № 7. P. 3297–3306.
12. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншианов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 36–41.
13. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 5629.
14. Salerno F., Gerbes A., Ginès P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // Gut. 2007. Vol. 56. № 9. P. 1310–1318.
15. Павлов А.И., Хованов А.В., Хованшианов А.К. и др. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 32–38.
16. Шульпекова Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 6. С. 82–88.
17. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: The human gut microbiome in health and disease // Integr. Med. (Encinitas). 2014. Vol. 13. № 6. P. 17–22.
18. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. СПб., 2003.
19. Ткаченко Е.И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 5 (105). С. 4–8.
20. Уголев А.М., Ивашкин В.Т. Теория универсальных функциональных блоков и фундаментальные биомедицинские проблемы // Клиническая медицина. 1992. № 2. С. 8–14.

Endotoxin Level Correction in Patients with Alcoholic Liver Disease

A.I. Pavlov, MD, PhD^{1,2}, A.V. Khovanov, PhD³, A.K. Khavanshanov¹, Zh.V. Fadina¹, A.B. Shames, MD, PhD¹, A.A. Pavlova⁴

¹ A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital

² Moscow State University of Food Production

³ TNK SILMA, LLC

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr I. Pavlov, doctor-pavlov@mail.ru

The study examined the correlation between the severity of hepatic encephalopathy in alcoholic liver disease (ALD) – alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis – and the concentration of intestinal serum endotoxin, as well as the effect of polymethylsiloxane polyhydrate (PMS PH) on the level of endotoxin and the severity of hepatic encephalopathy in the treatment of ALD. The obtained preliminary data confirmed the correlation between the level of endotoxin and the severity of the clinical picture. In patients with alcoholic hepatitis and cirrhosis of the liver, receiving PMS PH in the complex therapy, the level of endotoxin, determined by the LAL-test, was normalized on average faster than in patients who did not take PMS PH.

Key words: alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, endotoxin, enterosorbent

гастроэнтерология



¹ Гастро-энтерологический блок, кафедра медицины и хирургии, Университет Пармы, Италия

Долгосрочная эффективность рифаксимина в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки

² Дигестивная эндоскопия, Unit, ULSS7, Альто Висентино, Санторсо, Италия

³ Отделение внутренней медицины и гастроэнтерологии, больница Кристо Ре, Рим, Италия

⁴ Отделение гастроэнтерологии, ASL RM6, Альбано-Лациале, Италия

⁵ Отделение хирургии, больница Коломбо, ASL RM6, Веллетри, Италия

⁶ Гастро-энтерологическая служба, ASL BAT, Андрия, Италия

Ф. Ди Марио¹, К. Мираглия¹, Д. Камбье¹, А. Виоли¹, А. Нувенн¹, М. Франчески², Дж. Брандимарте³, У. Елисей⁴, М. Пиккио⁵, А. Турси⁶

Адрес для переписки: Антонио Турси, antotursi@tiscali.it

Для цитирования: Ди Марио Ф., Мираглия К., Камбье Д. и др. Долгосрочная эффективность рифаксимина в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-50-54

Несмотря на то что рифаксимин в настоящее время рекомендован при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни (СНДБ) толстой кишки, соответствующие долгосрочные данные отсутствуют. В данном ретроспективном исследовании оценивали исход заболевания у большой когорты пациентов с СНДБ, получавших рифаксимин, на протяжении восьмилетнего наблюдения. В основную группу (группа А) вошли 346 пациентов с СНДБ (медиана возраста – 64 года, межквартильный интервал (МКИ) – 58–69 лет, 62,4% женщин), получавших рифаксимин 800 мг/сут в течение семи дней каждый месяц. Контрольная группа (группа Б) включала 470 пациентов с СНДБ (медиана возраста – 65 лет, МКИ – 59–74 лет, 60,8% женщин), получавших любое другое лечение «по требованию». Два симптома (боль в левой нижней части живота и вздутие живота) оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 – отсутствие симптома до 10 – самый тяжелый симптом. Кроме того, сообщалось о количестве актов дефекации в сутки. Медиана (МКИ) оценки по шкале ВАШ для боли составила 6 (5–7) в группе А и 6 (6–7) в группе Б на исходном уровне ($p=0,109$). После восьмилетнего наблюдения она достигла 3 (3–4) и 6 (5–7) соответственно ($p<0,001$). Как вздутие живота, так и количество актов дефекации в сутки были значимо снижены в группе А. Острый дивертикулит возник у 9 (2,6%) пациентов группы А и 21 (4,5%) пациента группы Б ($p=0,155$). Оперативное вмешательство выполнено 4 (1,2%) больным группы А и 9 (1,9%) пациентам группы Б ($p=0,432$). Смертность, связанная с заболеванием, составила 0% в группе А и 0,4% (два случая) в группе Б ($p=0,239$). За весь период исследования побочных эффектов не зафиксировано. Показано, что у пациентов с СНДБ рифаксимин эффективен в облегчении симптомов и снижении риска осложнений, связанных с болезнью.

Ключевые слова: рифаксимин, симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки, острый дивертикулит



Введение

Дивертикулез толстой кишки является основным анатомическим дефектом, выявляемым при колоноскопии, но в большинстве случаев он протекает бессимптомно [1]. Симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь (СНДБ) толстой кишки, характеризующаяся болью в левом нижнем квадранте на протяжении более 24 часов, не отвечающая критериям диагностики синдрома раздраженного кишечника и сопровождающаяся повышенным уровнем фекального кальпротектина [2, 3], встречается примерно у 20% больных дивертикулезом [4]. Согласно заявлениям, сделанным на двух последних международных симпозиумах по дивертикулярной болезни [5, 6], в настоящее время существует несколько методов терапии, которые целесообразно использовать при СНДБ. Один из них – применение рифаксимины, неаминогликозидного полусинтетического несистемного антибиотика, производного рифамицина SV. Основным механизмом действия рифаксимины является ингибирование синтеза бактериального белка путем связывания с бета-субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Это приводит к подавлению инициации РНК-цепи во время синтеза РНК [7].

В условиях *in vitro* и *in vivo* рифаксимин продемонстрировал мощный эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, как аэробных, так и анаэробных [7, 8]. Кроме того, благодаря очень низкой системной абсорбции [9] препарат обладает превосходным профилем безопасности: нежелательные явления отмечались менее чем у 2% пациентов [10]. Рифаксимин признан эффективным в купировании симптомов СНДБ. В частности, метаанализ показал значительное преимущество рифаксимины перед рядом контрольных режимов терапии (пищевые волокна, плацебо) в купировании симптомов. Показатель ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) был превосходным [11]. Между тем в проведенных к настоящему моменту исследованиях рифаксимины период наблюдения не превышал 24 месяцев. Наша цель состояла в том, чтобы оценить исход заболевания у большой когорты пациентов с СНДБ, получавших

рифаксимин, в период длительного наблюдения.

Материал и методы

Мы провели многоцентровое ретроспективное исследование, посвященное оценке исхода СНДБ у всех подходящих пациентов с данным заболеванием, о которых имелись данные за восьмилетний период наблюдения вплоть до 31 декабря 2017 г.

Пациенты считались подходящими для исследования, если соответствовали следующим критериям:

- ✓ прошли колоноскопию для выявления дивертикулеза;
- ✓ СНДБ диагностирована впервые. СНДБ определяли как наличие симптомов у больных дивертикулезом, при отсутствии признаков и/или симптомов и лабораторных и/или эндоскопических и/или рентгенологических признаков острого дивертикулита, а также при отсутствии каких-либо других осложнений (стеноз, абсцессы, свищи) [4]. Кроме того, наличие боли в левом нижнем квадранте на протяжении свыше 24 часов считалось основным симптомом для постановки диагноза СНДБ [2, 3];
- ✓ проходили оценку во время каждого ежегодного планового визита. На каждом визите два симптома (боль в левой нижней части живота и вздутие живота) оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 – отсутствие симптома до 10 – самый тяжелый симптом. На каждом визите также сообщалось о количестве дефекаций в сутки;
- ✓ подписали информированное согласие перед прохождением колоноскопии.

В исследовании не включались пациенты, которые соответствовали любому из следующих критериев:

- радиологические признаки (компьютерная томография органов брюшной полости или ультразвуковое исследование) острого дивертикулита (осложненного или неосложненного);
- воспалительные заболевания кишечника и ишемический колит;
- резекция кишки в анамнезе;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда – Пью);

Значение исследования

Что известно по данной теме

В настоящее время рифаксимин рекомендуется при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни (СНДБ) толстой кишки. Результаты ряда исследований подтвердили эффективность и безопасность препарата у пациентов с этим заболеванием. К настоящему моменту нет долгосрочных данных об эффективности и безопасности рифаксимины.

Каковы новые данные?

Данное исследование наиболее длительное (восьмилетнее наблюдение) из всех исследований, о которых когда-либо сообщалось. Рифаксимин эффективен и безопасен даже при долгосрочном применении у пациентов с СНДБ. Скорее всего препарат эффективен и в снижении риска осложнений, связанных с болезнью.

Как полученные результаты могут изменить направленность исследований и клинической практики

Длительная циклическая терапия рифаксимином, вероятно, превосходит лечение «по требованию» у больных СНДБ в отношении контроля симптомов и безопасности. Возможно, это связано не с известным антибиотическим эффектом, а с эубиотическим и противовоспалительным действием данного неабсорбируемого антибиотика. Длительная циклическая терапия рифаксимином может быть оптимальным вариантом у пациентов с СНДБ.

- тяжелая почечная недостаточность;
- рак (любого происхождения) в период прохождения лучевой терапии или химиотерапии;
- запор, злоупотребление алкоголем, наркомания или токсикомания в анамнезе.

Мы разделили выбранную популяцию следующим образом: группа А – пациенты, которые прошли плановое лечение рифаксимином 800 мг/сут в течение семи дней каждый месяц, группа Б – пациенты, получавшие лечение кратковременным курсом (не более двух недель) симптоматической терапии (клетчатка, спазмолитики, месалазин или другие противовоспалительные препараты, антибиотики, пробиотики) только при необходимости (исключительно при появлении симптомов).

Для сбора демографических и клинических данных использовалась общая база данных. Основная конечная точка

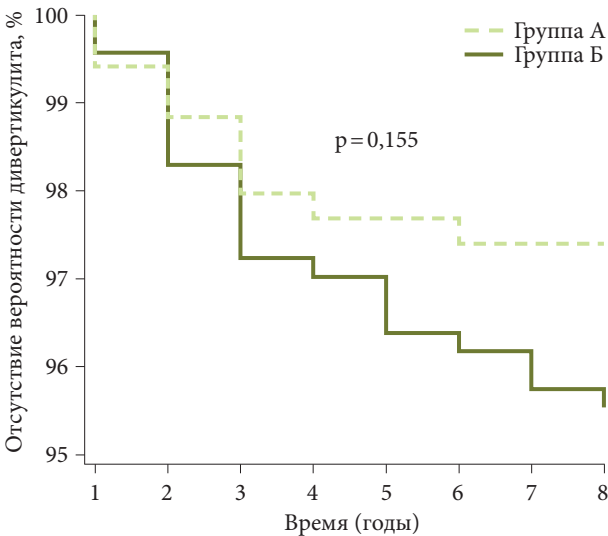


Таблица 1. Оценка симптомов на исходном уровне и в конце периода наблюдения

Переменная	Группа А	Группа Б	p*
Боль			
Исходный уровень	6 (5–7)	6 (6–7)	0,109
В конце наблюдения	3 (3–4)	6 (5–7)	< 0,001
Вздутие			
Исходный уровень	3 (2–3)	2 (2–3)	< 0,001
В конце наблюдения	1 (0–1)	3 (2–3)	< 0,001
Акты дефекации (количество в сутки)			
Исходный уровень	2 (1–3)	2 (2–3)	0,718
В конце наблюдения	1 (0–1)	2 (1–3)	< 0,001

* Тест Краскела – Уоллиса.

Примечание. Значения выражаются в виде медианы (межквартильный интервал) оценки по ВАШ.



Развитие остро дивертикулита во время последующего наблюдения

Таблица 2. Хирургическое вмешательство и смерть вследствие заболевания в конце дальнейшего наблюдения

Переменная	Группа А	Группа Б	p*
Операция	4 (1,2%)	9 (1,9%)	0,432
Смерть вследствие заболевания	0 (0%)	2 (0,4%)	0,239

* Тест Краскела – Уоллиса.

исследования заключалась в анализе динамики оценки симптомов от исходного уровня (T0) до конца наблюдения (T8) в обеих группах и в сравнении между группами.

Вторичными конечными точками были сравнение частоты возникновения острого дивертикулита между группами во время наблюдения, сравнение частоты проведения операции и частоты связанных с заболеванием осложнений между группами.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Согласно итальянскому законодательству, для такого вида исследования не требуется официального согласия пациентов.

Статистические методы

Статистические анализы выполнены с использованием программы MedCalc для Windows, v. 18.2.1 (программное обеспечение MedCalc, Мариакерке, Бельгия). Категориальные переменные выражены через абсолютные значения и проценты, в то время как непрерывные переменные – через медиану и межквартильный интервал. Статистический анализ проведен с помощью точного критерия Фишера для категориальных данных и критерия Краскела – Уоллиса для непрерывных данных. Проанализирована вероятность отсутствия возникновения дивертикулита во время периода наблюдения методом Каплана – Мейера, проведено сравнение между группами на основании логарифмического анализа. Все критерии были двусторонними, уровень значимости составил 0,05.

Результаты

На основании указанных критериев была выделена когорта из 816 пациентов с СНДБ, наблюдавшихся в течение восьми лет. Пациенты были разделены следующим образом:

- группа А: 346 пациентов (216 (62,4%) женщин, 130 (37,6%) мужчин), медиана возраста которых составила 64 (58–69) года;
- группа Б: 470 пациентов (286 (60,8%) женщин, 184 (39,2%) мужчины), медиана возраста которых составила 65 (59–74) лет.

Статистически значимой разницы между группами по возрасту ($p=0,546$) и полу ($p=0,498$) не выявлено.

Оценка по ВАШ для боли в левой нижней части живота и вздутия живота на исходном уровне и в конце восьмилетнего наблюдения, а также оценка количества актов дефекации представлены в табл. 1. В группе А отмечалось значительное снижение оценки по ВАШ для боли в левой нижней части живота и вздутия живота, а также количества актов дефекации.

Возникновение острого дивертикулита во время наблюдения показано

на рисунке. Острый дивертикулит имел место у 9 (2,6%) пациентов группы А и 21 (4,5%) пациента группы Б ($p=0,155$). В частности, большинство таких случаев (6 из 9 в группе А и 14 из 21 в группе Б) зарегистрировано в течение трех лет с момента постановки диагноза СНДБ.

Оперативное вмешательство по поводу осложнений заболевания выполнено 4 (1,2%) больным группы А и 9 (1,9%) пациентам группы Б ($p=0,432$). Смертность от заболевания составила 0% в группе А и 0,4% (два случая) в группе Б ($p=0,239$) (табл. 2).

Существенно, что все пациенты полностью соблюдали режим терапии рифаксимином, во время исследования не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов.

Обсуждение

Согласно рекомендациям [5, 6], целью лечения больных с СНДБ является купирование симптомов и профилактика осложнений (в основном острого дивертикулита). Были предложены различные лекарственные средства, такие как объемобразующие препараты, спазмолитики, местные антибиотики и противовоспалительные средства, действующие на различные потенциальные патофизиологические механизмы (аномальная моторика толстой кишки, недостаточное потребление пищевых волокон, дисбактериоз кишечника и воспаление слизистой оболочки) [4]. Эффективность некоторых из этих методов неоднозначна. Так, спорным является применение волоконсодержащих пищевых добавок, хотя они и считаются основой терапии СНДБ [5] из-за предполагаемого благотворного влияния на функцию кишечника, связанную со способностью волокон удерживать воду, увеличивая внутрипросветную массу толстой кишки, расслабляя кишечную стенку и уменьшая внутрипросветное давление [4].

Несмотря на то что вопрос об использовании антибиотиков при неосложненном заболевании дискутируется, они часто применяются при остром дивертикулите [9, 10]. Применение антибиотиков при СНДБ, по-видимому, не обоснованно. Тем не менее рифаксимин изучали в ходе как неконтролируемых, так и контролируемых клинических исследований у пациентов с СНДБ. Об интересных результатах сообщалось



в рамках недавнего метаанализа [11]. Механизм, посредством которого рифаксимин купирует симптомы СНДБ, до конца не ясен. Предполагается синергичное действие рифаксимины и диеты с высоким содержанием волокон в отношении снижения пролиферации кишечной микрофлоры с последующим уменьшением бактериальной продукции водорода и метана и/или в отношении увеличения объема каловых масс за счет снижения бактериальной деградации волокон [5, 6]. Кроме того, его эффективность можно объяснить противовоспалительным [12] и новым «эубиотическим» действием [13].

Проведенные к настоящему моменту исследования ограничены коротким периодом наблюдения, не превышающим 24 месяца. И в более крупном исследовании (свыше 900 пациентов) [14], и в более длительном (24 месяца) [15] установлено, что рифаксимин эффективен в улучшении симптомов и снижении частоты осложнений заболевания. Предполагается, что благоприятный клинический эффект рифаксимины более выражен в течение первых 12 месяцев, причем эффективность сохраняется вплоть до 24 месяцев. В связи с терапевтической неопределенностью относительно длительного применения рифаксимины мы решили оценить его эффективность в ходе длительного наблюдения на большой когорте пациентов с СНДБ.

В настоящем исследовании получено несколько интересных результатов. Во-первых, мы обнаружили снижение качества жизни пациентов с СНДБ. Литературные данные по этому вопросу противоречивы. Т.А. Salem и соавт. установили, что подавляющее большинство пациентов с симптоматической дивертикулярной болезнью в течение пятилетнего наблюдения описывали свои симптомы как отсутствующие или умеренные и не влияющие на повседневную деятельность [16]. Совсем недавно мы выяснили, что пациенты с СНДБ, не принимавшие никаких препаратов, в течение 12-месячного наблюдения страдали от более сильной боли в животе [17]. В этом ис-

следовании продемонстрировано, что оценка по ВАШ в контрольной группе в период последующего наблюдения оставалась неизменной, что служило явным доказательством плохого качества жизни пациентов. Следовательно, рифаксимин у таких больных может быть одним из вариантов терапии для контроля симптомов.

Во-вторых, данное исследование четко показало, что долгосрочная циклическая терапия рифаксимином способна контролировать симптомы у пациентов с СНДБ и этот эффект сохраняется на протяжении достаточно длительного наблюдения. Сказанное означает, что плановое лечение эффективнее, чем лечение «по требованию» (только при появлении симптомов).

В-третьих, можно предположить, что рифаксимин положительно влияет на естественное течение СНДБ. Пока нет окончательных данных относительно оптимального способа контроля симптомов, предотвращения их рецидива и профилактики осложнений [5, 6]. Настоящее исследование показывает, что все типы осложнений заболевания (острый дивертикулит, хирургические операции и смерть, связанная с заболеванием) у пациентов, проходящих циклическую терапию рифаксимином, ниже, чем у пациентов, принимающих любое другое лечение «по требованию». Статистическая значимость не была достигнута, вероятно, из-за низкого числа явлений, произошедших в ходе наблюдения. Например, на рисунке видно, что циклическая терапия рифаксимином может снизить вероятность возникновения острого дивертикулита и этот эффект остается неизменным в течение всего периода исследования. Таким образом, циклическая терапия рифаксимином способна влиять на качество жизни за счет контроля симптомов и снижения риска осложнений.

Наконец, в-четвертых, сильная сторона этого исследования заключается в том, что эффективность данного терапевтического подхода впервые продемонстрирована в большой популяции с очень длительным наблюдением.

Кроме того, рифаксимин подтвердил превосходный профиль безопасности, зафиксированный в других исследованиях [9, 10].

Очевидно, что в данном исследовании имели место ограничения. Главным из них является ретроспективный дизайн. Однако большая популяция в сочетании с очень длительным периодом наблюдения частично компенсировала это ограничение. Другое ограничение, также связанное с ретроспективным дизайном, состоит в том, что мы не смогли оценить, повлияли ли некоторые факторы, такие как курение или употребление пищевых волокон, на эффективность лечения, как сообщается в литературе, посвященной естественному течению СНДБ [17].

Заключение

Данное исследование показывает, что циклическая терапия рифаксимином эффективнее симптоматической терапии «по требованию» в уменьшении персистенции/рецидива симптомов и риска возникновения осложнений у пациентов с СНДБ. Кроме того, данный положительный эффект сохраняется в течение нескольких лет. ●

Концепция и дизайн исследования:
FDM, AT.

Сбор данных или анализ и интерпретация данных: FDM, CM, GC, AV, AN, MF, GB, WE, MP, AT.

Написание рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания: FDM, WE, MP, AT.

Окончательное утверждение представляемого варианта: FDM, CM, GC, AV, AN, MF, GB, WE, MP, AT.

Финансирование: авторы не заявляли о конкретном гранте для этого исследования от какой-либо финансирующей организации в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

Конкурирующие интересы не заявлены.

Согласие пациента на публикацию не требуется.

Источники и экспертная оценка: запроса не поступало, внешняя экспертная оценка.

гастроэнтерология

Литература

1. Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched // Therap. Adv. Gastroenterol. 2016. Vol. 9. № 2. P. 213–228.

2. Tursi A., Elisei W., Picchio M. et al. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a comparison with fecal calprotectin in clinical setting // J. Clin. Gastroenterol. 2015. Vol. 49. № 3. P. 218–221.



- Cuomo R, Barbara G, Andrezzi P. et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome // Eur. J. Clin. Invest. 2013. Vol. 43. № 11. P. 1147–1155.
- Tursi A., Papa A., Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 42. № 6. P. 664–684.
- Tursi A., Picchio M., Elisei W. et al. Management of patients with diverticulosis and diverticular disease: consensus statements from the 2nd International Symposium on Diverticular Disease // J. Clin. Gastroenterol. 2016. Vol. 50. Suppl. 1. P. S101–107.
- Scarpignato C., Barbara G., Lanas A., Strate L.L. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017 // Therap. Adv. Gastroenterol. 2018. Vol. 11. ID 1756284818771305.
- Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // Chemotherapy. 2005. Vol. 51. Suppl. 1. P. 36–66.
- Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // Digestion. 2006. Vol. 73. Suppl. 1. P. 13–27.
- Blandizzi C., Viscomi G.C., Marzo A., Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 85. P. 39–44.
- Shah E., Kim S., Chong K. et al. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome // Am. J. Med. 2012. Vol. 125. № 4. P. 381–393.
- Bianchi M., Festa V., Moretti A. et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 8. P. 902–910.
- Ma X., Shah Y.M., Guo G.L. et al. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 322. № 1. P. 391–398.
- Ponziani F.R., Scaldaferrri F., Petito V. et al. The Role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin // Dig. Dis. 2016. Vol. 34. № 3. P. 269–278.
- Latella G., Pimpo M.T., Sottili S. et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon // Int. J. Colorectal. Dis. 2003. Vol. 18. № 1. P. 55–62.
- Colecchia A., Vestito A., Pasqui F. et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. № 2. P. 264–269.
- Salem T.A., Molloy R.G., O'Dwyer P.J. Prospective, five-year follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease // Dis. Colon. Rectum. 2007. Vol. 50. № 9. P. 1460–1464.
- Tursi A., Brandimarte G., Elisei W. et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 38. № 7. P. 741–751.

Rifaximin Long-Term Efficacy in the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Colon Disease

F. Di Mario¹, Ch. Miraglia¹, G. Cambiè¹, A. Violi¹, A. Nouvenne¹, M. Franceschi², G. Brandimarte³, W. Elisei⁴, M. Picchio⁵, A. Tursi⁶

¹ Gastroenterological Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Parma, Italy

² Digestive Endoscopy, Unit, ULSS7, Alto Vicentino, Santorso, Italy

³ Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Cristo Re hospital, Rome, Italy

⁴ Department of Gastroenterology, ASL RM6, Albano Laziale, Italy

⁵ Department of Surgery, Colombo Hospital, ASL RM6, Velletri, Italy

⁶ Gastroenterology Service, ASL BAT, Andria, Italy

Contact person: Antonio Tursi, antotursi@tiscali.it

Although rifaximin is currently recommended for symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) of the colon, no relevant long-term data are available. This retrospective study evaluated the disease outcome in a large cohort of SUDD patients treated with rifaximin for the following eight-year period. The main group (group A) included 346 patients with SUDD (median age – 64 years, interquartile range (IQR) 58–69 years, 62.4% of women) who received rifaximin 800 mg/day for seven days each month. The control group (group B) included 470 patients with SUDD (median age – 65 years, IQR 59–74 years, 60.8% of women) who received any other treatment ‘on demand’. Two symptoms (pain in the left lower abdomen and bloating) were assessed on a visual analog scale (VAS), graded from 0 – no symptom to 10 – the most severe symptom. In addition, the number of defecation acts per day was reported. The median (IQR) score on the VAS scale for pain was 6 (5–7) in group A and 6 (6–7) in group B at baseline ($p = 0.109$). After eight years of following observation, it was 3 (3–4) and 6 (5–7), respectively ($p < 0.001$). Both bloating and the defecation acts number per day were significantly reduced in group A. Acute diverticulitis occurred in 9 (2.6%) patients of group A and 21 (4.5%) patients of group B ($p = 0.155$). Surgical intervention was performed in 4 (1.2%) patients of group A and 9 (1.9%) patients of group B ($p = 0.432$). Mortality associated with the disease was 0% in group A and 0.4% (two cases) in group B ($p = 0.239$). For the entire period of the study, no side effects were recorded. Revealed the efficiency of rifaximin in relieving symptoms and reducing the risk of disease-related complications in patients with SUDD.

Key words: rifaximin, symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon, acute diverticulitis



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



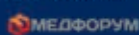
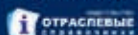
Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

18–19 декабря 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»
vasileva-icrk@mail.ru
8-495-637-68-98



Лекарственное повреждение печени, индуцированное приемом витаминов А и Е

Л.Н. Гендриксон, к.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н., С.Г. Хомерики, д.м.н., Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Е.С. Сбикина, Ю.Г. Сандлер, к.м.н.

Адрес для переписки: Лариса Николаевна Гендриксон, gendrikson@bk.ru

Для цитирования: Гендриксон Л.Н., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г. и др. Лекарственное повреждение печени, индуцированное приемом витаминов А и Е // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 56–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-56-62

По данным DILIN (Drug Induced Liver Injury Network), лекарственные поражения печени (ЛПП) заметно участились в результате использования витаминных препаратов лицами, ведущими здоровый образ жизни. Наибольшую опасность представляет бесконтрольное употребление препаратов в повышенных дозах, что может привести к токсическим повреждениям печени. ЛПП могут быть связаны в том числе с приемом высоких доз витаминов А и Е. В статье представлены данные литературы о ЛПП, обусловленных применением препаратов и диетических добавок, содержащих витамины А и Е. Результаты ряда исследований демонстрируют повышение уровня печеночных трансаминаз, развитие нецирротической портальной гипертензии, гепатита и цирроза печени при гипервитаминозе А, тяжелых поражений печени, приводящих к трансплантации. Высокий риск развития геморрагического инсульта и даже увеличение смертности от разных причин ассоциируются с гипервитаминозом Е, особенно при сочетанном применении высоких доз обоих витаминов. Проанализирован редкий случай ЛПП, ассоциированный с неконтролируемым приемом высоких доз комбинированного витаминного препарата Аевит. 23-летняя женщина без алкогольного анамнеза с отеочно-асцитическим синдромом, синдромом гепатодепрессии без желтухи самостоятельно принимала препарат Аевит ежедневно по 15 капсул в течение двух лет. Заболевание дебютировало появлением отеочно-асцитического синдрома. Тщательное исследование исключило вирусный гепатит (А, В, С и Е), аутоиммунную, токсическую, ишемическую и метаболическую этиологию, в частности болезнь Вильсона. Аевит с высокой степенью вероятности был определен как этиологический фактор ЛПП. На основании результатов биопсии печени диагностирован хронический фокальный лобулярный гепатит лекарственной этиологии. Диагностирована нецирротическая портальная гипертензия, вызванная гипервитаминозом витамина А.

Ключевые слова: Аевит, лекарственное поражение печени, гипервитаминоз А и Е, нецирротическая портальная гипертензия

Введение

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – одна из распространенных причин ее дисфункции [1, 2]. Гепатотоксические свойства и клинические проявления в виде печеночного цитолиза, которыми характеризуются современные препараты, а таковых насчитывается более тысячи, приводят к печеночной недостаточности [1–4]. В международной базе данных по мониторингу побочных действий лекарственных средств (Vigi Base) Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization) за 2016 г. содержалось 13 208 000 отчетов об индивидуальных неблагоприятных реакциях на препараты (ICSR – Individual Case Safety Report) [5–7].

В европейских странах и США ЛПП наблюдаются в среднем у 15 из 100 тыс. пациентов, использующих лекарственные средства (ЛС) [2, 8]. Острый гепатит и печеночная недостаточность развиваются в 10% случаев ЛПП [1, 8]. Согласно результатам проспективных исследований, хроническое течение отмечается в 7–14% ЛПП, показатели летальности или трансплантации органа варьируются от 3,7 до 11% [9–11].

ЛПП могут быть вызваны применением не только ЛС, но также растительных и поливитаминных биологически активных добавок (БАД) [12–14]. Эффективность БАД весьма сомнительна. Тем не менее они популярны среди населения. Количество зарегистрированных повреждений печени в результате их употребления ежегодно возрастает [14–16]. По данным ряда рестров ЛПП, доля подобных ЛПП колеблется от 2 до 20% всех выявленных случаев [17–19].

Согласительный консенсус по использованию ряда витаминов отсутствует. Между тем их употребление лицами обоего пола, ведущими здоровый образ жизни, возрастает [14, 16]. Врачи и пациенты недооценивают возможность развития гепатотоксического эффекта вследствие бесконтрольного приема витаминов [14, 16].

Во многих исследованиях продемонстрированы индивидуальные

особенности гепатотоксичности аюрведических и китайских трав, зеленого чая, гербалайфа, в том числе витаминов А и Е [20–23]. Жирорастворимые витамины А и Е чаще рассматриваются как антиоксиданты, которые тормозят реакции, предупреждающие образование свободных радикалов, повреждающих клеточные мембраны [24–26]. Однако на фоне нарушения режима приема или сбоя в гепатобилиарной системе они оказывают токсическое воздействие на печень [25–27]. Более опасной считается передозировка этих витаминов при наличии острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности печени [27, 28]. Из побочных эффектов передозировки витамина Е следует отметить угнетающее воздействие на процесс свертывания крови и, как следствие, возможные кровотечения [26].

В ряде исследований у пациентов вследствие передозировки витамина А развивались ЛПП в виде гепатита, нецирротической портальной гипертензии (НПГ), цирроза печени [26–28].

G. Vucsiol и соавт. в 2018 г. и T. Mounejjed и соавт. в 2014 г. объяснили развитие НПГ при гипервитаминозе А облитерацией пространства Диссе в результате гиперплазии и гипертрофии звездчатых клеток, стимулированных липидными вакуолями их цитоплазмы, аккумулирующими ретинол [29, 30]. Дальнейшая активация клеток Ито может приводить к их трансформации в миофибробласты с выработкой большого количества коллагена и развитием перисинусоидального фиброза печени с формированием цирроза [30, 31]. Внутриклеточное удержание витамина А способствует не только прогрессированию фиброза, но и развитию канцерогенеза [30, 31]. При гипервитаминозе Е зарегистрирована повышенная смертность по разным причинам [32, 33]. Тяжесть поражения печени в результате сочетанного гипервитаминоза А и Е варьируется от легкого гепатита до острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации [34, 35].

Витамин А (ретинол и другие ретиноиды) является основным компонентом для функционирования сетчатой оболочки глаза, поскольку образует зрительный пурпур родопсин, необходимый для зрительной адаптации в темноте [20, 28]. Витамин А в различных биохимических процессах играет роль кофактора, повышает митотическую активность эпителиальных клеток, а также предотвращает гиперкератоз через синтез РНК и сульфатированные мукополисахариды [20, 21, 28]. Ретинол всасывается в тонкой кишке при участии желчных кислот. Из кишечника он поступает в печень, где около 90% депонируется в звездчатых клетках. Суточная потребность в витамине А взрослого человека около 3000–3500 МЕ [26, 28].

Функция витамина Е (альфа-токоферола) до конца не изучена. Структура витамина Е делает его высокоэффективным антиоксидантом, он тормозит свободно-радикальные реакции, предупреждает образование перекисей, оказывающих повреждающее воздействие на клеточные мембраны, что обеспечивает функционирование нервной и мышечной систем [22–34]. Альфа-токоферол, находясь внутри фосфолипидного слоя клеточных мембран, защищает клеточные мембраны от окисления свободными радикалами [24]. Совместно с селеном он тормозит гемолиз эритроцитов, является кофактором некоторых ферментных систем – восстанавливает капиллярное кровообращение и повышает устойчивость тканей к гипоксии [23].

Гепатотоксичность витамина А

В 1937 г. швейцарскому химику P. Karrer была присуждена Нобелевская премия по химии за работу «Исследование каротиноидов и флавинов», а также за изучение витаминов А и В₂ [36]. В клинической практике витамин А применяют в целях лечения и профилактики его дефицита. Высокие дозы жирорастворимых витаминов содержат многие БАД, как правило бесконтрольно исполь-



зубаемые населением. Как следствие – увеличение частоты случаев хронической интоксикации жирорастворимыми витаминами [22, 34]. Только в США ежегодно регистрируется 10–15 случаев подобной хронической интоксикации [8–10].

Тяжелое повреждение печени в результате хронической интоксикации развивается при использовании высоких доз витамина А (> 40 000 МЕ/сут в течение нескольких лет) или сверхвысоких доз в течение непродолжительного периода (> 100 000–200 000 МЕ/сут в течение дней/недель) [26, 28]. Около 90% общего витамина А находится в печени, в основном в звездчатых клетках, которые склонны активироваться, приобретая миофибробластоподобный фенотип и производя большое количество внеклеточного матрикса [31].

Гистопатологическая картина при заболеваниях печени, обусловленных применением витамина А, характеризуется гиперплазией звездчатых клеток печени с наличием крупных, заполненных липидами вакуолей в цитоплазме клеток при электронной микроскопии, и облитерацией пространства Диссе с отложениями коллагена, что вызывает портальную гипертензию [29, 30].

Ряд авторов обнаружили гистологическое сходство между заболеваниями печени, вызванными витамином А, и первичным билиарным холангитом. Это позволило рекомендовать урсодезоксихолевую кислоту в качестве терапии холестатических типов поражения печени [37].

В литературе описано несколько клинических случаев ЛПП в результате гипервитаминоза А [31, 34, 36, 38–40].

N.L. Jeffrey и соавт. в 2015 г. диагностировали НПП вследствие воздействия лекарственных средств и поливитаминных добавок. При однозначных признаках портальной гипертензии отсутствовали цирроз и тромбоз в системе воротной вены [38].

Тесную корреляционную связь между тяжестью перисинусои-

дального фиброза и суточной дозой ретинола в виде зависимости «доза – эффект» установили M.C. Nollevaux и соавт. в 2006 г. Ученые пришли к выводу, что витамин А в высоких дозах токсичен для печени и может приводить к циррозу [31].

A.P. Geubel и соавт. в 1991 г. опубликовали результаты исследования клинической симптоматики и морфологических характеристик печени 41 пациента с ЛПП, обусловленных применением витамина А. Гистологические характеристики свидетельствовали о гиперплазии жировых клеток с флуоресцентными вакуолями. Цирроз печени зарегистрирован у 17 больных, легкий хронический гепатит – у десяти, НПП – у пяти, «повышенное содержание вакуолей витамина А» – у девяти пациентов. За 4,6 года наблюдения зарегистрировано шесть летальных исходов вследствие заболевания печени. Точный факт употребления витамина А доказан в 29 случаях. Среди них суммарный кумулятивный прием был самым высоким у больных циррозом печени ($423 \pm 103 \times 10^6$ МЕ) и значительно ниже у больных нецирротической болезнью печени ($88,5 \pm 41$ МЕ; $p < 0,02$). Минимальное непрерывное ежедневное потребление 25 000 МЕ в течение шести лет приводило к циррозу, более высокие суточные дозы ($\geq 100 000$ МЕ) в течение двух с половиной лет – к аналогичным гистологическим изменениям. Авторы заключили, что хроническое потребление витамина А приводит к заболеваниям печени, причем длительное и непрерывное потребление витамина А в низких терапевтических дозах также может вызывать угрожающее жизни повреждение печени [39].

G.C. Farrell и соавт. в 1977 г. описали случай хронического гипервитаминоза А у 57-летней женщины, которая принимала витаминные препараты по поводу алопеции. Морфологическое исследование печени пациентки показало увеличение количества и размера клеток, накапливающих жир, при световой микроскопии, быстро

исчезающую зеленую аутофлуоресценцию витамина А. Электронная микроскопия подтвердила присутствие насыщенных витамином А клеток, накапливающих жир, в пространстве Диссе и незначительные токсические изменения в гепатоцитах. Авторы констатировали наличие ранних морфологических изменений в ткани печени при хроническом гипервитаминозе А [34].

G. Hensley и соавт. в 2010 г. описали необычный случай внутрипеченочного холестаза, вызванного интоксикацией витамином А. Пациент ежедневно в течение 12 лет принимал коктейль Herbalife™ с двумя мультивитаминными таблетками (суточная норма потребления витамина А). Нарушенные функциональные пробы печени соответствовали холестатическому синдрому. Биопсия печени выявила патогномоничные признаки гепатотоксичности витамина А без обычного фиброза. После прекращения приема БАД и мультивитаминных проявлений холестаза были полностью купированы. Этот случай доказывает, что длительное употребление витамина А в низких дозах может вызывать холестатические повреждения печени [37].

H.J. Kistler и соавт. в 1977 г. наблюдали обратимость портальной гипертензии у пациента с псориазом, длительно использовавшего ретинол в чрезмерных количествах. Авторы представили клинический случай манифестации гипервитаминоза А с портальной гипертензией без гистологических признаков цирроза печени. Все характерные признаки хронической интоксикации были обратимы после отмены препарата, нарушенная функция печени нормализовалась, а признаки портальной гипертензии полностью исчезли [40].

В настоящее время не существует надежного метода подсчета оптимальной дозы витамина А. Уровень ретинола в крови не отражают его накопления в печени. Поэтому уровень витамина А может оставаться в пределах нормы, несмотря на доказанную гиперплазию

звездчатых клеток печени и повреждение печени [31]. Наиболее чувствительным методом оценки состояния витамина А по отношению к его запасам в печени является тест на разбавление изотопов [41, 42].

Гепатотоксичность витамина Е

Витамин Е (альфа-токоферол, токотриенол) – жирорастворимый антиоксидант, известный как ингибитор перекисного окисления липидов [24, 25]. С учетом данного свойства токоферол рассматривается как протектор при сердечно-сосудистых заболеваниях и используется при ишемической болезни сердца [26]. Однако эксперименты на животных показали, что большие дозы этого витамина нарушают абсорбцию других жирорастворимых витаминов [26]. Длительный прием высоких доз витамина Е может вызвать дефицит витаминов D, А и К [25, 26, 43]. Суточная потребность витамина Е для мужчин составляет 13 мг/сут, для женщин – 10 мг/сут. Исходя из результатов проведенных исследований, при длительном применении в дозах до 300 МЕ серьезные побочные эффекты регистрировались редко [23, 28]. При длительном приеме токоферола в количестве, превышающем 800 МЕ/сут, возрастал риск развития кровотечений, особенно при дефиците витамина К. Тяжелая форма передозировки влечет за собой развитие тромбозов, закупорку кровеносных сосудов [23, 28, 43]. Так, данные метаанализа показывают повышение риска развития геморрагического инсульта на 20% при использовании витамина Е. Применение высокодозной добавки витамина Е приводит к статистически значимому увеличению общей смертности [33, 44]. Учитывая указанные риски, эксперты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени рекомендуют использовать витамин Е только у взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, но не у больных сахарным диабетом и детей [45].

В одном из крупных обзоров литературы по гепатопротективным

свойствам витамина Е у человека и животных сказано, что витамин Е характеризуется высоким гепатопротективным эффектом у животных, но не у человека. Гепатопротективное действие токоферола связано с уменьшением окислительного стресса в печени. При этом снижаются микросомальное перекисное окисление липидов, уровни фактора некроза опухоли, печеночного порфирина, воспаление и фиброз печени, нормализуются уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, глутатиона и улучшаются гистопатологические изменения в печени [22, 35]. В связи с этим исследователи изучали роль витамина Е при заболеваниях печени. Однако анализ гистологического эффекта добавок альфа-токоферола при неалкогольном стеатогепатите не показал гистологического улучшения по сравнению с плацебо [45]. У пациентов с хроническим гепатитом С высокие дозы альфа-токоферола значительно снижали окислительный стресс, но не влияли на ферменты печени или гистологические особенности повреждения [32].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании алкогольного гепатита не зафиксировано положительного эффекта на фоне применения витамина Е в дозе 1000 МЕ/сут [33].

Гепатотоксичность сочетанного применения витаминов А и Е

В литературе описаны единичные случаи ЛПП, спровоцированные одновременным приемом высоких доз жирорастворимых витаминов. Как правило, это отдельные наблюдения, связанные с гипервитаминозом А и Е [35]. Самые опасные осложнения гипервитаминоза А и Е – инфаркт миокарда, сепсис, расстройство центральной нервной системы. При назначении высоких доз появляются сонливость, головная боль и тошнота [25, 35]. Избыток витаминов А и Е блокирует всасывание витамина К, возможно в результате конкурентного действия при диффузии в прок-

симальном отделе тонкой кишки [26]. В результате такого ферментативного процесса остатки глутаминовой кислоты превращаются в остатки гамма-карбоксилглутаминовой кислоты (Gla-радикалы). Gla-радикалы благодаря двум свободным карбоксильным группам участвуют в связывании кальция и играют важную роль в биологической активности всех известных Gla-белков [28]. Gla-белки участвуют в регулировании свертывания крови (протромбин (фактор II), факторы VII, IX, X, белки С, S и Z), метаболизме костной ткани (остеокальцин – Gla-белок кости или матрица Gla-белка) [35, 43].

G. Bjelakovic и соавт. в 2007 г. провели метаанализ 68 рандомизированных исследований с участием 232 606 пациентов (385 публикаций), посвященный влиянию антиоксидантных добавок на смертность от всех причин. Доказано, что и витамин А (относительный риск (ОР) 1,16; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,10–1,24), и витамин Е (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07) отдельно или в совокупности значительно повышают смертность. Одновременное лечение бета-каротином, витамином А и витамином Е также повышает летальность [44].

Клиническое наблюдение

Больная Л. 23 лет, домохозяйка, поступила в Центр диагностики заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова в сентябре 2018 г. с жалобами на тяжесть в правом подреберье и эпигастральной области, общую слабость, сухость кожи, выпадение волос, увеличение живота, отеки нижних конечностей. Пациентка в течение двух лет самостоятельно для «общего оздоровления» принимала препарат Аевит (комплекс жирорастворимых витаминов А и Е) в повышенных дозах (15 капсул в сутки), что соответствовало 1500 МЕ/сут альфа-токоферола ацетата и 1 500 000 МЕ/сут ретинола. Использование травяных добавок, чаев, наркотических

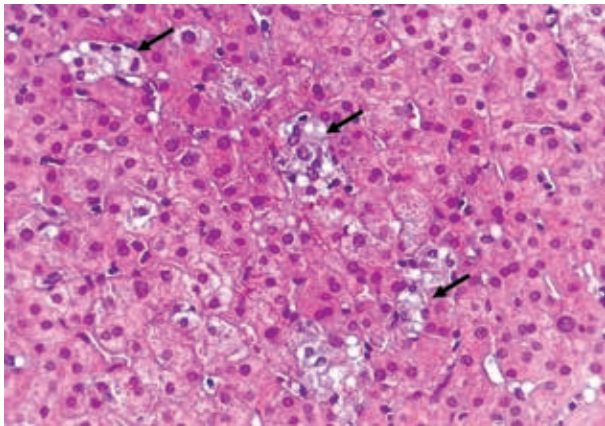


Рис. 1. Лекарственный гепатит – гипервитаминоз А. Цитоплазма клеток Ито переполнена липидными вакуолями, содержащими витамин А. Окраска гематоксилином и эозином (500-кратное увеличение)

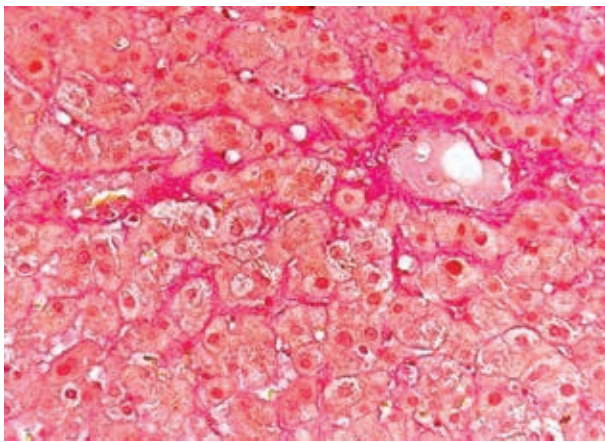


Рис. 2. Лекарственный гепатит – гипервитаминоз А. Перисинусоидальный фиброз – тонкие пучки коллагеновых волокон откладываются вдоль границ печеночных балок. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону (500-кратное увеличение)

и любых других ЛС отрицала, алкоголь употребляла крайне редко. Семейный анамнез без особенностей. При физическом осмотре – субиктеричность склер, увеличение печени на 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенки на 3 см. Признаков печеночной энцефалопатии нет. Начальные лабораторные исследования выявили умеренное повышение уровней аспаратаминотрансферазы – 62,4 МЕ/л, щелочной фосфатазы – 251 МЕ/л, гипоальбуминемии (альбумин – 30 г/л). Гемоглобин – 114,0 г/л, эритроциты – $3,58 \times 10^6$ /мкл, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты – $97,0 \times 10^3$ /мкл. Остальные лабораторные показатели, вклю-

чая уровни глюкозы и креатинина, в пределах нормы. Больной начато внутривенное введение адеметионина. Проведена полная оценка причин повреждения печени: исключен вирусный гепатит (гепатит А, В, С и Е), вирус иммунодефицита человека, аутоиммунный гепатит (исследован полный спектр аутоантител, уровень иммуноглобулина G), исключены системные воспалительные заболевания (системная склеродермия, синдром Шегрена), болезни накопления, в частности болезнь Вильсона. Этиологию повреждения печени предварительно определили как связанную с ЛС. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, небольшой асцит. По данным фиброэластометрии печени, эластичность – 13,3 кПА, что соответствовало стадии F4 по шкале METAVIR, то есть циррозу печени. Была проведена стандартизированная оценка причинной связи и степени тяжести повреждения печени по шкале Руссея Юклафа (RUCAM), согласно которой этиологическая связь с ЛС (Аевит) была определена с высокой вероятностью (≥ 7 баллов).

На основании результатов лабораторных и инструментальных исследований (цитолитический и холестатический синдромы, синдром гиперспленизма, выраженный фиброз печени при фиброэластометрии, УЗИ-признаки портальной гипертензии) установлен предварительный клинический диагноз: цирроз печени лекарственной этиологии, минимальной биохимической активности с синдромом холестаза, класс В по шкале Чайлда – Пью (6 баллов), портальная гипертензия – расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия, синдром гиперспленизма – латентная тромбоцитопения, лейкопения легкой степени, печеночная энцефалопатия 0–1-й степени. Для верификации диагноза выполнена биопсия печени. Гистологических признаков цирроза печени не выявлено. При окраске

биоптата на медь болезнь Вильсона исключена. При окрашивании на железо изменений, характерных для гемохроматоза, не обнаружено. Патоморфологическое заключение свидетельствовало о фокальном лобулярном гепатите лекарственной этиологии (гипервитаминоз А) (рис. 1 и 2). Морфологическое заключение: хронический фокальный лобулярный гепатит низкой степени активности, вероятнее всего лекарственной этиологии (гипервитаминоз А). Активность по METAVIR A1, стадия фиброза F1. По данным биопсии печени, диагностирован лекарственный гепатит вследствие гипервитаминоза А. Дополнительно выполнено дуплексное сканирование сосудов брюшной полости и сосудов печени для уточнения наличия портальной гипертензии. Выявлено увеличение диаметра вен портальной системы (воротная вена – 14,5 мм, селезеночная – 8,8 мм), свидетельствовавшее об умеренно выраженных признаках внепеченочной формы портальной гипертензии с повышением скоростных показателей по висцеральным артериям.

Заключение

У больной Л. 23 лет, принимавшей длительно препарат Аевит в повышенных дозах, развился гипервитаминоз А и Е, клинически проявившийся астеническим, отечно-асцитическим, цитолитическим и холестатическим синдромами. На основании клинических данных и результата фиброэластометрии печени предварительно диагностирован цирроз печени. Однако результаты морфологического исследования не подтвердили цирроз печени и показали характерную гистологическую картину лекарственного гепатита. Развитие НИП скорее всего было вызвано облитерацией пространства Диссе в результате гиперплазии и гипертрофии звездчатых клеток, стимулированных липидными вакуолями, аккумулирующимися в их цитоплазме ретинол. Результаты фиброэластометрии, показавшие выраженный фиброз

печени, можно объяснить завышением показателей на фоне значительного количества жировых вакуолей в структуре печени.

Заключительный диагноз был сформулирован как лекарственный гепатит, индуцированный гипервитаминозом А и Е, низкой биохимической активности с синдромом холестаза, А1, F1 по шкале METAVIR, НПП.

Пациентке при выписке из стационара было рекомендовано продолжить гепатопротективную терапию препаратом урсодезокси-холевой кислоты в дозе 750 мг/сут, исключить прием любых лекарственных препаратов (в том числе поливитаминных биодобавок). После трехмесячного амбулаторного наблюдения у пациентки не зарегистрировано прогрессирова-

ния симптомов заболевания, она сообщила о хорошем самочувствии. Повторные функциональные тесты печени не выявили отклонений от нормальных величин. Признаки портальной гипертензии не определялись, что еще раз свидетельствовало в пользу диагноза НПП, которая регрессирует при устранении этиологического фактора. ☉

Литература

1. *Chalasani N., Hayashi P., Bonkovsky H. et al.* ACG Clinical Guide: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. № 7. P. 950–966.
2. *Chalasani N., Fontana R., Bonkovsky H. et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // *Gastroenterol.* 2008. Vol. 135. № 6. P. 1924–1934.
3. *Wen Z., Wang K., Li H., Shi V.* Complex study of the association between hepatotoxicity of the drug and daily dose, the metabolism of the liver, and lipophilicity using 975 oral medications // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6. № 19. P. 17031–17038.
4. *Leise M., Poterucha J., Talwalkar J.* Drug-induced liver injury // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89. № 1. P. 95–106.
5. *Lindquist M.* VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts // *Ther. Inn. Reg. Sci.* 2008. Vol. 42. № 5. P. 409–419.
6. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др.* Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019. Т. 29. № 1. С. 85–115.
7. *Yudina E.* Access to VigiBase: response from WHO – UMC to ISDB. 2012.
8. *Björnsson E.* Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds // *Arch. Toxicol.* 2015.
9. *Björnsson E., Bergmann O., Björnsson H. et al.* Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // *Gastroenterol.* 2013. Vol. 144. № 7. P. 1419–1425.
10. *Reuben A., Koch D., Lee W.* Drug-induced acute liver failure: results a United States multicenter, prospective study // *Hepatology.* 2010. Vol. 52. № 6. P. 2065–2076.
11. *Hayashi P.H., Rokey D.C., Fontana R. et al.* Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury // *Hepatology.* 2017. Vol. 66. № 4. P. 1275–1285.
12. *Devarbhavi H., Dierkhising R., Kremers W.K. et al.* Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 11. P. 2396–2404.
13. *Mullie P., Clarys P., Hulens M., Vansant G.* Socioeconomic, health, and dietary determinants of multivitamin supplements use in Belgium // *Int. J. Public Health.* 2011. Vol. 56. № 3. P. 289–294.
14. *Stickel F., Shouval D.* Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update // *Arch. Toxicol.* 2015. Vol. 89. № 6. P. 851–865.
15. *Bunchorntavakul C., Reddy K.R.* Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. № 1. P. 3–17.
16. *Navarro V.J., Barnhart H., Bonkovsky H.L. et al.* Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network // *Hepatology.* 2014. Vol. 60. № 4. P. 1399–1408.
17. *Garcia-Alvarez A., Egan B., de Klein S. et al.* Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 3. P. e92265.
18. *Mennini T.* Plant food supplements // *Nutrafoods.* 2014. Vol. 13. № 2. P. 89–89.
19. *García-Cortés M., Robles-Díaz M., Ortega-Alonso A. et al.* Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 4. P. 537.
20. *Olson J., Shah N.* Vitamin A toxicity. 2019.
21. *Hathcock J.N., Hattan D.G., Jenkins M.Y. et al.* Evaluation of vitamin A toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* 1990. Vol. 52. № 2. P. 183–202.
22. *Sheth A., Khurana R., Khurana V.* Potential liver damage associated with over-the-counter vitamin supplements // *J. Am. Diet. Assoc.* 2008. Vol. 108. № 9. P. 1536–1537.
23. *Hickman I., Macdonald G.* Is vitamin E beneficial in chronic liver disease? // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. № 2. P. 288–290.
24. *Adikwu E.* Hepatoprotective effect of vitamin E // *Am. J. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 7. № 4. P. 154–163.
25. *Clarke M.W., Burnett J.R., Croft K.D.* Vitamin E in human health and disease // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2008. Vol. 45. № 8. P. 417–450.
26. *Хавкин А.И., Комарова О.Н.* Нарушение всасывания и перспективы применения жирорастворимых витаминов при болезнях печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 7 (131). С. 86–94.
27. *Chaves G.V., Peres W.A., Gonçalves J.C., Ramalho A.* Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients // *Nutrition.* 2015. Vol. 31. № 5. P. 664–668.
28. *Aleksandrova Y., Gaydasheva Y., Burnevich E.* Chronic vitamin A intoxication as a cause of hepatic cirrhosis // *J. Archive.* 2010. № 10. P. 37–41.
29. *Buccioli G., Cassiman D., Roskams T. et al.* Liver transplantation for very severe hepatopulmonary syndrome due to



- vitamin A-induced chronic liver disease in a patient with Shwachman-Diamond syndrome // *Orphanet J. Rare Dis.* 2018. Vol. 13. № 1. P. 69.
30. Mounajjed T., Graham R.P., Sanderson S.O., Smyrk T.C. Clinical associations of hepatic stellate cell (HSC) hyperplasia // *Virchows Archiv.* 2014. Vol. 465. № 1. P. 57–65.
 31. Nollevaux M.C., Guiot Y., Horsmans Y. et al. Hypervitaminosis A-induced liver fibrosis: stellate cell activation and daily dose consumption // *Liver Int.* 2006. Vol. 26. № 2. P. 182–186.
 32. Schürks M., Glynn R.J., Rist P.M. et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* 2010. Vol. 341. ID c5702.
 33. Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 1. P. 37–46.
 34. Farrell G.C., Bhathal P.S., Powell L.W. Abnormal liver function in chronic hypervitaminosis A // *Am. J. Dig. Dis.* 1977. Vol. 22. № 8. P. 724–728.
 35. Maksimov M., Simakova S. A review of cases of development of acute hepatic insufficiency due to the intake of biologically active additives // *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 6. № 2. P. 68–77.
 36. Karrer P., Morf R., Schopp K. Zur Kenntnis des Vitamins-A aus Fischtranen II // *Helvetica Chimica Acta.* 2014. Vol. 14. № 6. P. 1431–1436.
 37. Hensley G., French S., Eysselein V., Ramanathan S. Hypervitaminosis A inducing intra-hepatic cholestasis – a rare case report // *Exp. Mol. Pathol.* 2010. Vol. 88. № 2. P. 324–325.
 38. Schouten J.N., Verheij J., Seijo S. et al. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review // *Orphanet J. Rare Dis.* 2015. Vol. 10. ID 67.
 39. Geubel A.P., De Galocsy C., Alves N. et al. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases // *Gastroenterology.* 1991. Vol. 100. № 6. P. 1701–1709.
 40. Kistler H.J., Plüer S., Dickenmann W., Pirozynski W. Portal hypertension without liver cirrhosis in chronic vitamin A intoxication // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1977. Vol. 107. № 24. P. 825–832.
 41. Tanumihardjo Sh. Biomarkers of vitamin A status: what do they mean? / World Health Organization. Report: Priorities in the assessment of vitamin A and iron status in populations. Panama City, 2010. P. 44–54. World Health Organization. Geneva, 2012.
 42. Escaron A.L., Tanumihardjo S.A. Orally ingested (13)C(2)-retinol is incorporated into hepatic retinyl esters in a nonhuman primate (*Macaca mulatta*) model of hypervitaminosis A // *Comp. Med.* 2010. Vol. 60. № 1. P. 71–76.
 43. Beulens J.W., Booth S.L., van den Heuvel E.G. et al. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health // *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 110. № 8. P. 1357–1368.
 44. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 8. P. 842–857.
 45. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2485–2490.

Drug-Induced Liver Injury Caused by Use of Vitamins A and E

L.N. Gendrikson, PhD, Ye.V. Vinnitskaya, MD, PhD, S.G. Khomeriki, MD, PhD, T.Yu. Khaymenova, PhD, Ye.S. Sbukina, Yu.G. Sandler, PhD

A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific and Practical Center*

Contact person: Larisa N. Gendrikson, gendrikson@bk.ru

According to DILIN (Drug Induced Liver Injury Network), drug-induced liver injury (DILI) has increased significantly as a result of the use of vitamin drugs by men and women leading a healthy lifestyle. The greatest danger is the uncontrolled use of drugs in high doses, leading to toxic damage to the liver. DILI can be caused by taking high doses of vitamins A and E. A literature review on DILI is presented as a result of taking drugs and dietary supplements containing vitamins A and E. A number of studies demonstrate an increase in hepatic transaminases, the development of non-cirrhotic portal hypertension, hepatitis and cirrhosis of the liver in hypervitaminosis A, severe liver lesions leading to transplantation. A high risk of hemorrhagic stroke and even an increase in mortality from various causes were noted in hypervitaminosis E, and especially in the combined use of high doses of both vitamins. The article presents a rare case of DILI associated with uncontrolled intake of high doses of the combined vitamin preparation Aevit. There was a 23-year-old woman without an alcoholic history with ascitic syndrome, hepatodepression syndrome without jaundice, who independently took the drug Aevit daily for 15 capsules for two years. The disease made its debut with the appearance of edematous-ascitic syndrome. A thorough study ruled out viral hepatitis (A, B, C, and E), autoimmune, toxic, ischemic, and metabolic etiology, including Wilson's disease. Aevit was identified with a high degree of probability as an etiological factor of DILI. According to the results of liver biopsy, chronic focal lobular hepatitis of medicinal etiology was diagnosed. Non-cirrhotic portal hypertension caused by vitamin A, hypervitaminosis was diagnosed.

Key words: Aevit, drug-induced liver injury, hypervitaminosis A and E, non-cirrhotic portal hypertension

III междисциплинарная научная
конференция Московского региона

4 февраля 2020 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*



Место проведения:
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации



Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии

Д.Т. Дичева, к.м.н., Д.Н. Андреев, к.м.н., Е.В. Ульянкина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 64–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70

Среди наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля особое положение занимает синдром перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Перекрест симптоматики с трудно дифференцируемыми доминирующими проявлениями усложняет клиницисту верификацию диагноза и выбор стратегии терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром перекреста, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, висцеральная гиперчувствительность, абдоминальная боль, диарея, запор, Пепсан-Р, Метеоспазмил

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) относятся к наиболее распространенным нозологиям в рутинной гастроэнтерологической практике. Сочетание этих заболеваний у одного пациента принято называть синдромом перекреста [1]. Наиболее частыми вариантами таких сочетаний являются перекрест ГЭРБ и ФД, а также СРК и ФД [2–4]. Подобный перекрест симптоматики с трудно дифференцируемыми доминирующими симптомами усложняет клиницисту верификацию диагноза и выбор алгоритма лечения [1, 5].

Высокая клиническая и социальная значимость ГЭРБ, ФД и СРК

обусловлена тем, что заболевания, нередко протекающие в хронической форме и склонные к частому рецидивированию, существенно снижают качество жизни пациентов, преимущественно молодого возраста [1, 6].

В Римских критериях – IV (2016 г.) впервые описана проблема синдрома перекреста, которая, по мнению исследователей и практикующих интернистов, на протяжении последних лет оставалась чрезвычайно актуальной [7]. Это подтверждают и результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие о высокой частоте перекрестных синдромов у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Синдром перекреста характеризуется ре-

цидивующим характером течения.

Согласно данным исследований, в которых применялись устаревшие критерии диагностики, частота синдрома перекреста ФД и ГЭРБ варьировалась от 7 до 20% [8, 9]. В более поздних исследованиях такой перекрест выявлялся чаще чем в 20% случаев. Так, в бельгийском исследовании симптоматика ГЭРБ зарегистрирована у 33,8% пациентов с ФД, в турецком исследовании – у 29,4%, южно-корейском – у 24,1% [10–12]. Однако эти исследования имеют ряд ограничений, обусловленных тем, что диагноз ГЭРБ устанавливали с помощью опросников, без использования эндоскопии и методик суточной рН-метрии или рН-импедансометрии. При постановке диагноза ФД современные критерии диагноза не принимались во внимание. Валидированные опросники высокочувствительны, но исключительно на их основании в отсутствие эндоскопии добиться объективной оценки у всей выборки включенных в исследование пациентов не представляется возможным.

В хорошо спланированном японском исследовании для диагностики ГЭРБ и ФД использовали Монреальские и Римские критерии соответственно. У 1076 пациентов с жалобами на беспокойство

со стороны верхних отделов ЖКТ симптомы ГЭРБ и ФД выявлены в 15,6 и 10,3% случаев, частота перекреста ГЭРБ и ФД не превысила 10%-ный барьер. При этом только клиническая оценка при менее строгом подходе (без применения диагностических критериев) предполагала существенно более высокую частоту перекреста ФД и ГЭРБ – в пределах 40% [13].

В ряде исследований зарегистрирована также высокая частота синдрома перекреста СРК и ФД. В недавнем метаанализе распространенность СРК у пациентов с ФД достигла 37% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 30–45) (7% (95% ДИ 5–10) у лиц без проявлений диспепсии). Суммарное отношение шансов (ОШ) для СРК у пациентов с диспепсией составило 8 (95% ДИ 5,74–11,16) [14]. В бельгийском исследовании у 46% пациентов, преимущественно лиц женского пола, ФД сочеталась с СРК. В китайском исследовании перекрест ФД и СРК отмечался в 16,9–24,8% случаев, в южнокорейском – в 20,8% [15–17]. В педиатрической практике перекрест ФД и СРК зафиксирован у 33% пациентов [18].

Согласно данным наших наблюдений, синдром перекреста выявляется у 40–58% пациентов. Частота его выявления возрастает по мере увеличения длительности анамнеза функционального заболевания, возникшего первым. Чаще дебютирует СРК, затем присоединяется ФД (постпрандиальный дистресс-синдром), впоследствии ГЭРБ.

В целом данные об ассоциации ГЭРБ, ФД и СРК могут указывать на общие патофизиологические механизмы их формирования. Подтверждение тому – результаты многолетних наблюдений за пациентами с ФД или СРК, у которых имело место переключение симптоматики указанных заболеваний с одного на другое [19, 20]. Обращает на себя внимание общий патофизиологический механизм ФД и СРК – феномен висцеральной гиперчувствительности. При СРК этот механизм выявляется у 50–60% пациентов [21, 22]. Висцеральная гиперчувствительность играет одну из ключевых

ролей в патогенезе ФД, особенно в аспекте повышенной чувствительности к растяжению проксимального отдела желудка, соляной кислоте и нутриентам. В рамках ГЭРБ висцеральная гиперчувствительность рассматривается как ведущий патогенетический компонент формирования симптоматики у пациентов с нормальным уровнем экспозиции соляной кислоты в просвете пищевода, но со строгой корреляцией между физиологическими рефлюксами и наличием симптоматики [3, 23]. Верификация синдрома перекреста ФД и ГЭРБ требует комплексного диагностического подхода к каждой нозологии. Для ГЭРБ в диагностическом плане основным методом признана клиническая оценка в комбинации с эзофагогастродуоденоскопией, позволяющей дифференцировать форму заболевания (неэрозивная или рефлюкс-эзофагит), а также степень поражения слизистой оболочки. При необходимости целесообразно проведение суточной внутрипищеводной рН-метрии (лучше рН-импедансометрии) для оценки продолжительности и длительности эпизодов рефлюкса (рН < 4) [24]. Верификация синдрома перекреста ФД и СРК также требует комплексного диагностического подхода к каждой нозологии отдельно. В целом диагностический алгоритм при СРК базируется на установлении соответствия пациента диагностическим критериям (дефинициям Римского консенсуса – IV) и исключения симптомов тревоги как ориентиров органической патологии, делающих диагноз СРК маловероятным [2]. К таковым относят:

- ректальные кровотечения, наличие макро- и микропримесей крови в кале;
- немотивированное снижение массы тела;
- постоянную и интенсивную боль в животе как единственный симптом заболевания;
- хроническую диарею;
- анемию и другие изменения в анализах крови;
- лихорадку;

- манифестацию заболевания в возрасте старше 50 лет;
- рак и воспалительные заболевания кишечника у родственников;
- ночную симптоматику.

Безусловно, у пациентов с синдромом перекреста ФД и ГЭРБ предпочтительна комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и прокинетики длительностью от четырех до восьми недель и более [3]. Самый высокий процент эффективности лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном использовании ИПП, прокинетики и антацидов [25]. Представителем современного поколения антацидов является комбинированный препарат с гастропротекторным действием Пепсан-Р® («Майоли Спиндлер», Франция), содержащий гвайазулен и пеногаситель диметикон [26]. Гвайазулен обладает выраженным противовоспалительным свойством, оказывает антиоксидантное действие, а также усиливает регенеративные процессы в слизистой оболочке. Важный момент: благодаря ингибирующему эффекту на высвобождение гистамина из тучных клеток слизистой оболочки желудка гвайазулен способен снижать секрецию соляной кислоты. Диметикон – гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, уменьшающее газообразование на всем протяжении ЖКТ, включая желудок и кишечник. Пепсан-Р® выпускается в двух формах – капсулы и гель.

Эффективность Пепсана-Р при ГЭРБ продемонстрирована в исследовании Э.П. Яковенко и ее коллег [26]. Четырехнедельный курс Пепсана-Р в монорежиме способствовал достоверному снижению частоты развития классических симптомов ГЭРБ (изжога и отрыжка), а также регрессу диспепсических жалоб (чувство быстрого насыщения, тяжесть в эпигастрии и метеоризм) (рис. 1) [26]. Эти результаты актуализируют использование Пепсана-Р в рамках комплексной терапии синдрома перекреста ГЭРБ и ФД.

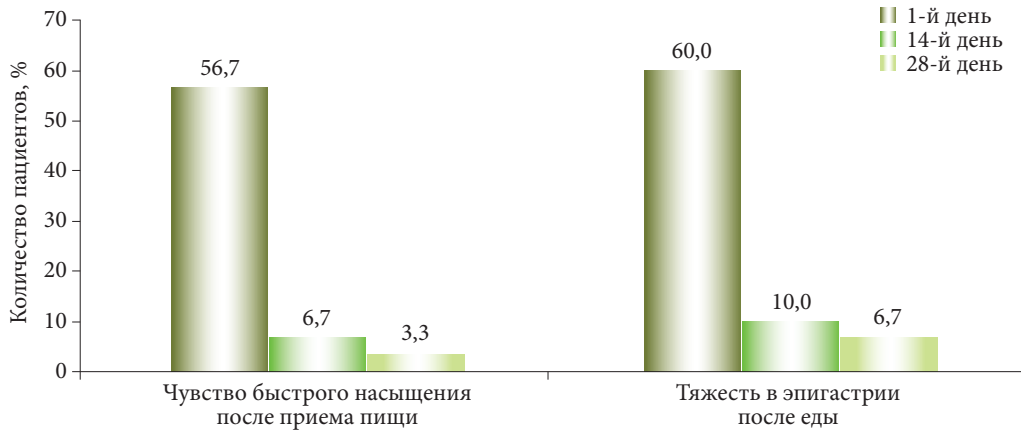


Рис. 1. Динамика снижения диспепсических проявлений после четырехнедельного курса терапии препаратом Пепсан-Р®

Структура диеты со сниженным содержанием FODMAP

FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Моносахариды (фруктоза)	Фрукты: яблоко, персик, манго, груша, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз	Фрукты: банан, виноград, грейпфрут, дыня, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Мед и медсодержащие продукты	Заменители меда: светлая патока, кленовый сироп
	Повышенная концентрация фруктозы: большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок, концентрированные фруктовые соусы	Сахарозаменители: любые подсластители, кроме полиолов
Дисахариды (лактоза)	Молоко: обычное и с низким содержанием жира, козье молоко Мороженое на основе цельного молока и сливок	Молоко: безлактозное, соевое Заменители мороженого: замороженные соки, шербет
	Обычные и нежирные йогурты	Безлактозные йогурты
	Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни	Сыры твердые
Олигосахариды (фруктаны и/или галактаны)	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокочанная капуста, укроп, бамяя (окра), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот	Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажан, зеленая фасоль, салат, тыква, побеги бамбука
	Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия	Зерновые: безглютеновые и полбы хлеб/крупяная продукция
	Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль Фрукты: яблоки, хурма, арбузы, белые персики	
Полиолы	Фрукты: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня, груша, нектарин, персик, слива, чернослив, арбуз	Фрукты: банан, дыня, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Овощи: капуста, стручковый горох	
	Грибы	
	Подсластители: изомальтит, мальтит, маннит, сорбит, ксилит, другие подсластители, оканчивающиеся на «ол»	Сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители, не оканчивающиеся на «ол»

Лечение синдрома перекреста ФД и СРК требует дифференцированного подхода к каждой нозологии и не регламентируется какими-либо утвержденными международными рекомендациями. К основным целям терапии пациентов с СРК относятся достижение клинической ремиссии, восстановление социальной активности, а также улучшение или нормализация качества жизни. Больным СРК рекомендуется диета со сниженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов – FODMAP (Fermentable, Oligo, Di, Mono and Polyol) (таблица). Данные короткоцепочечные углеводы плохо всасываются и осмотически активны в просвете кишечника, где они быстро ферментируются, вызывая симптомы вздутия живота и боли [27, 28]. Фармакотерапия СРК должна быть дифференцированной в зависимости от подтипа заболевания [29–31]. В силу наибольшей значимости в клинической картине СРК болевого абдоминального синдрома ведущее место в фармакотерапии отводится селективным спазмолитикам. Эффективность препаратов данной группы по сравнению с плацебо (56 и 38% соответственно) подтверждена в метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований (1888 пациентов) [32]. В другом метаанализе показано, что спазмолитики значительно эффективнее плацебо в разрешении абдоминальной боли (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,28–1,80) [33]. В целях улучшения качества жизни целесообразно селективные спазмолитики назначать уже на первом приеме, поскольку основная жалоба пациента – абдоминальная боль. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника 2017 г., одним из рекомендуемых селективных спазмолитиков является Метеоспазмил («Майоли Спиндлер», Франция). Это комбинированный препарат, включающий два активных компонента – спазмолитик алверина

цитрат и пеногаситель симетикон [34]. Алверина цитрат блокирует серотониновые 5HT_{1A}- и 5HT₃-рецепторы, располагающиеся на энтерохромаффинных клетках, энтероцитах, гладкомышечных клетках и нейронах [35]. Данные рецепторные структуры в значительной степени связаны с висцеральной гиперчувствительностью и моторикой кишечника. Кроме того, алверина цитрат блокирует поступление ионов кальция из межклеточного пространства в гладкие миоциты через потенциал-зависимые и рецептор-зависимые каналы [36]. С учетом того что кальций является основным медиатором сократительной активности гладкой мускулатуры кишечника, в клиническом плане достигается эффект купирования спазма и ассоциированных с ним болевых ощущений. В свою очередь симетикон действует как поверхностно-активное соединение (сурфактант), способствуя регрессу симптомов, обусловленных повышенным газообразованием. Это особенно важно для пациентов с СРК, имеющих в генезе абдоминальной боли не только спазм гладкой мускулатуры, но и дистензию (боль при растяжении полого органа – кишечника за счет газов) [35, 36]. Уровень доказательности клинических исследований, подтверждающих эффективность Метеоспазмил в рамках терапии СРК, – I, уровень практических рекомендаций – А [34].

В крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (409 пациентов с СРК) Метеоспазмил оказался значительно эффективнее плацебо в уменьшении абдоминальной боли у пациентов с СРК (рис. 2) [37]. Отдельно следует отметить, что при использовании баллонно-дилатационного теста у лиц, принимавших Метеоспазмил, порог болевой чувствительности повышался в 95% случаев, а в 34% случаев достигал показателей здоровых обследованных лиц [38]. Эффективность комбинации алверина цитрата и симетикона продемонстрирована и в недавнем открытом многоцентровом неслепом клиническом ис-

следовании В.С. Manzano и соавт. (894 пациента с абдоминальной болью, вздутием живота и нарушением стула при СРК). На фоне лечения отмечалось значимое уменьшение выраженности основных симптомов. Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – от 1 до 10 баллов (по оценке пациента). Почти 75% пациентов отметили существенное облегчение симптомов к концу исследования (рис. 3А). Наблюдалось также уменьшение вздутия живота более чем на 80% (рис. 3Б). Изменения характеристик стула и ритма опорожнения кишечника нормализовались примерно у двух третей пациентов, достигнув 75,5% к концу курса терапии [39]. Через месяц после отмены терапии наблюдалось прогрессивное улучшение симптоматики, что говорит

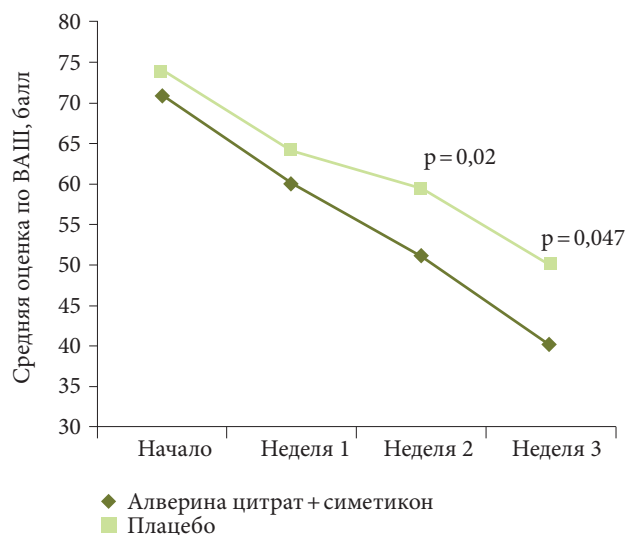


Рис. 2. Сравнительная эффективность Метеоспазмил и плацебо в регрессии абдоминальной боли у пациентов с СРК

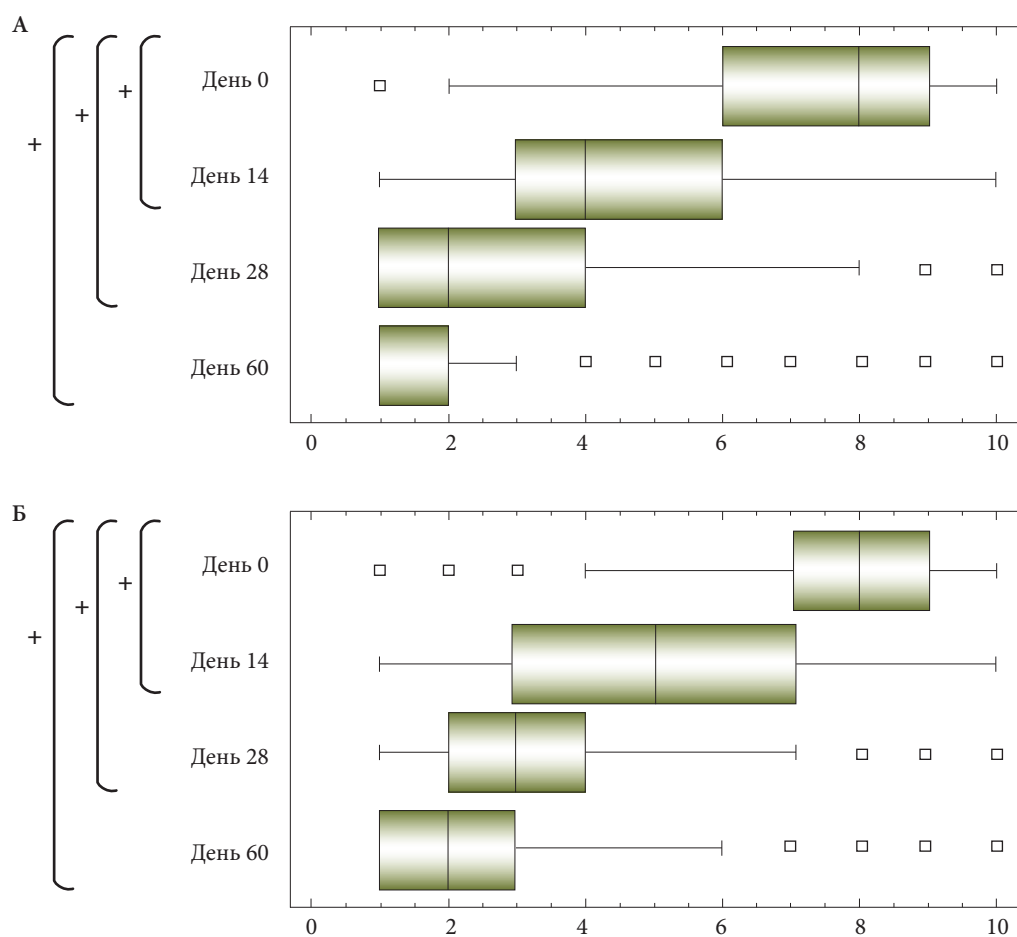


Рис. 3. Эффективность Метеоспазмил в регрессии абдоминальной боли (А) и интенсивности вздутия живота (Б) у пациентов с СРК (оценка по ВАШ: 0 – отсутствие, 10 – выражено). Анализ с использованием критерия Краскела – Уоллиса показывает статистически значимую разницу ($p < 0,00001$) между визитами

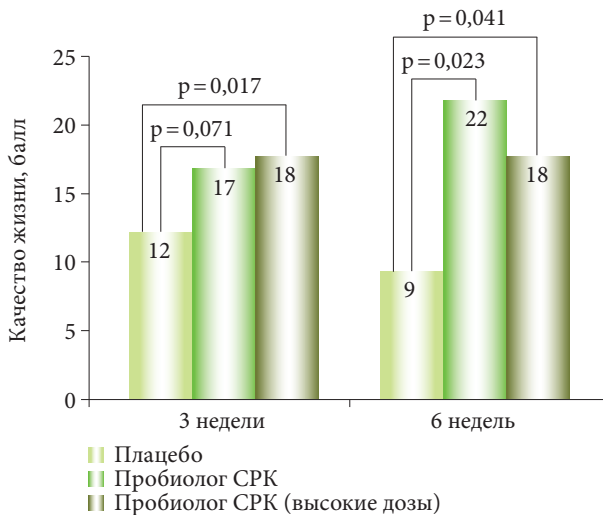


Рис. 4. Эффективность препарата Пробиолог СРК в нормализации качества жизни пациентов с СРК в сравнении с плацебо

о пролонгированном эффекте Метеоспазмила.

Данные, полученные отечественными исследователями при назначении Метеоспазмила пациентам с СРК, аналогичны мировым. В исследовании Н.А. Агафоновой и соавт. (2011 г.) двухнедельный прием Метеоспазмила приводил к купированию болевого абдоминального синдрома и диспепсических явлений у 95% пациентов с СРК [40]. Во всех зарубежных и отечественных исследованиях отмечался хороший профиль безопасности препарата, лишь в единичных случаях сообщалось о кожных реакциях, не требовавших его отмены [37, 39, 40]. Как показывает собственный опыт, даже при длительном применении препарата побочные явления отсутствуют.

Боль при СРК можно разделить на спастическую и дистензионную, возникающую при растяжении полого органа. Согласно данным Н.Б. Губергриц (2010 г.), у 63% пациентов наблюдается преимущественно спастическая боль, у 37% – дистензионная [41]. Известный метод, иллюстрирующий висцеральную гиперчувствительность, – появление боли в животе при нагнетании воздуха в баллончик, введенный в прямую кишку. Этот метод по сути воспроизводит механизм возникновения дистензионной боли, то есть боли, возникающей при растя-

жении полого органа. Избыток кишечных газов при метеоризме, так же как баллончик в кишке, воздействует на барорецепторы и вызывает спазм вышележащих отделов в попытке пропульсивно изгнать раздражающий фактор – кишечный газ. Клинической особенностью дистензионной боли является распирающее, тяжесть, ощущение давления, невозможность носить обтягивающую одежду, сидеть, особенно в положении с наклоном туловища вперед. Активная флатуленция (отхождение кишечных газов) облегчает клинические проявления дистензионной боли, в то же время ограничивает социальную активность [1]. Таким образом, дистензионная боль – один из факторов, способствующих формированию синдрома перекреста СРК и ФД.

С учетом вышеизложенного преимущество препарата Метеоспазмил, в состав которого входят спазмолитик и адсорбент кишечных газов симетикон, очевидно. Однако в случае синдрома перекреста за счет выраженной желудочной и кишечной дистензии болеутоляющий эффект терапии можно значительно усилить при одновременном назначении Метеоспазмила и Пепсана-Р. Оптимальной терапевтической схемой считается назначение Метеоспазмила по одной капсуле три раза в сутки за 30 минут до еды. Прием пищи активирует желудочную и кишечную перистальтику, и на фоне ее изначальной дискоординации (вне приема препарата) могут возникать абдоминальная боль и/или ощущения распирания, тяжести, дискомфорта. По нашему мнению, Пепсан-Р® целесообразно применять в промежутках между приемами пищи (через два часа после еды и за час до следующего приема пищи) по одной капсуле/саше три раза в сутки. В этом случае лучше реализуются обволакивающие свойства препарата.

В случае СРК с запором помимо традиционных рекомендаций, касающихся модификации образа жизни и диеты, особую роль отводят препаратам водорастворимой клетчатки, в частности псиллиуму (одно саше 1–3 раза в сутки рас-

творяют в стакане воды) [34]. Препараты данной группы позволяют уменьшить плотность каловых масс и мягко стимулируют пропульсивную активность толстой кишки. Псиллиум можно применять как натощак, так и после еды. В одном из последних метаанализов продемонстрировано, что из всех пищевых волокон только псиллиум оказывает положительное действие при СРК с запором [42].

Кроме того, при СРК с запором эффективны осмотические слабительные лактулоза и лактитол [43, 44]. При использовании этих препаратов важен индивидуальный подбор дозы. Начинать следует с 10–15 г, постепенно увеличивая дозу на 5 г каждые два-три дня [45].

В рамках существующих отечественных и зарубежных рекомендаций по лечению СРК пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, назначают при СРК с диареей [46, 47]. Однако, по нашему мнению, пробиотики целесообразно назначать и больным СРК с запором, особенно с жалобами на выраженный метеоризм. Пепсан-Р® оказывает быстрый и продолжительный симптоматический эффект, уменьшая симптомы диспепсии. Применение пробиотиков работает на перспективу, поскольку нормализация кишечной микробиоты приводит к уменьшению метанпродуцирующих штаммов, а значит, постепенному купированию метеоризма.

Недавний метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования показал, что терапия с применением пробиотиков значительно эффективнее плацебо в купировании симптомов СРК (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,27–2,60) и улучшении качества жизни (стандартизированная разница средних 0,29; 95% ДИ 0,08–0,50) [48].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании применяли комбинации трех пробиотических бактерий – двух штаммов *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ7484 и СЕСТ7485) и одной



Pediococcus acidilactici (СЕСТ7483) в составе Пробиолога СРК («Майоли Спиндлер», Франция), зарегистрированного на территории Российской Федерации. На фоне шестинедельного курса терапии отмечалось положительное влияние на качество жизни больных

СРК с диареей (рис. 4) [49]. Данная комбинация трех пробиотических бактерий включена в практические рекомендации «Пробиотики и пребиотики – 2017» Всемирной гастроэнтерологической организации для использования у пациентов с СРК [36].

■ ■ ■
Синдром перекреста – нередкое явление в практике интернистов. Разрешить проблему позволяет назначение мультитаргетной терапии, включающей в себя препараты с антацидным, регенеративным и спазмолитическим действием. ☉

Литература

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 4–11.
2. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. 2014. № 18 (291). С. 7–14.
3. Маев И.В., Юрнев Г.Л., Вьючнова Е.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 17–22.
6. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25. № 6. P. 1151–1156.
7. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257–1261.
8. Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // MedGenMed. 2007. Vol. 9. № 3. P. 31.
9. Ruigómez A., García Rodríguez L.A., Wallander M.A. et al. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. № 7. P. 751–760.
10. Kitapçioğlu G., Mandiracioğlu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community // Turk. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 18. № 1. P. 14–19.
11. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study // Digestion. 2009. Vol. 79. № 3. P. 196–201.
12. Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // Neurogastroenterol. Motil. 2009. Vol. 21. № 4. P. 378–388.
13. Ohara S., Kawano T., Kusano M., Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan // J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. № 5. P. 603–611.
14. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 8. № 5. P. 401–409.
15. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 6. P. 1152–1159.
16. Hu W.H., Wong W.M., Lam C.L. et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. № 12. P. 2081–2088.
17. Wang A., Liao X., Xiong L. et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria // BMC Gastroenterol. 2008. Vol. 8. ID43.
18. Friesen C.A., Rosen J.M., Schurman J.V. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia // BMC Gastroenterol. 2016. Vol. 16. № 1. P. 75.
19. Halder S.L., Locke G.R., Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. № 3. P. 799–807.
20. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 5. P. 1229–1239.
21. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome // Gut. 2002. Vol. 51. Suppl. 1. P. i67–671.
22. Talley N.J. Irritable bowel syndrome. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
23. De Giorgi F., Palmiero M., Esposito I. et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2006. Vol. 26. № 5. P. 241–246.
24. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 76–83.
25. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
26. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. и др. Лечение больных неэрозивной рефлюксной болезнью // Лечащий врач. 2012. № 7. С. 131–134.
27. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С. и др. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов

гастроэнтерология



- (FODMAP) при синдроме раздраженного кишечника // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 8. С. 75–78.
28. Magge S., Lembo A. Low-FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome // *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2012. Vol. 8. № 11. P. 739–745.
 29. Руководство по внутренней медицине / под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Маргынова, А.А. Спасского. М., 2015.
 30. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцваниа-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // *Медицинский совет*. 2018. № 3. С. 60–66.
 31. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные немедикаментозные и фармакотерапевтические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2014. № 2. С. 47–52.
 32. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15. № 3. P. 355–361.
 33. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Rev. Gastroenterol. Mex*. 2012. Vol. 77. № 2. P. 82–90.
 34. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. № 5. С. 76–93.
 35. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. № 20. P. 6031–6043.
 36. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность – две грани одной реальности для пациентов с СРК // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. Выпуск 32. *Гастроэнтерология*. № 3. С. 26–33.
 37. Wittmann T., Paradowski L., Ducrotté P. et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. № 6. P. 615–624.
 38. Подмаренкова Л.Ф., Михайлова Т.Л., Головенко О.В., Макачук П.А. Динамика клинических симптомов и показателей висцеральной чувствительности у больных синдромом раздраженного кишечника при лечении метеоспазмилем // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2005. № 1. С. 25–29.
 39. Manzano B.S., Hernández A.R., Herrera J.A.L. et al. Investigación de eficiencia y seguridad citrato/simeticona cuando se usa para tratar el síndrome irritable intestinos en población Mexicana // *Practical Gastroenterology*. 2019.
 40. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др. Метеоспазмил в коррекции нарушений функции толстой кишки // *Врач*. 2011. № 7. С. 77–81.
 41. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Нездигестивные причины абдоминальной боли. М.: Медпрактика-М, 2010.
 42. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2008. Vol. 337. ID a2313.
 43. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов // *Фарматека*. 2012. № 13 (246). С. 37–43.
 44. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 8. С. 116–120.
 45. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора // *Врач*. 2012. № 3. С. 45–48.
 46. Sebastián Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults // *Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 40. № 6. P. 417–429.
 47. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры // *Врач*. 2012. № 8. С. 51–55.
 48. Zhang Y., Li L., Guo C. et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis // *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 62.
 49. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C. et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. № 26. P. 8709–8716.

Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy

D.T. Dicheva, PhD, D.N. Andreyev, PhD, Ye.V. Ulyankina, PhD

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Dmitry N. Andreyev, dna-mit8@mail.ru

Among the most common diseases of the gastroenterological profile, the specific position is occupied by the syndrome of intersection of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. The intersection of symptoms with difficult differentiable dominant manifestations complicates the task of the clinician to verify the diagnosis and choose the therapy strategy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, intersection syndrome, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, abdominal pain, diarrhea, constipation, Pepsan-R, Meteospasmyl



Элегантный
выбор для
чувствительного
кишечника



МЕТЕОСПАЗМИЛ

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ¹ ПРОТИВ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

АЛВЕРИН:

- оказывает спазмолитическое действие¹
- способствует снижению висцеральной гиперчувствительности²

СИМЕТИКОН:

уменьшает газообразование в кишечнике¹



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Метеоспазмил.

2. Wittman T et. al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simethicone combination on abdominal pain/ discomfort irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2010. - №31 (6) - P.615-624

ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»

127051 Москва, ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27

Тел: +7 (495) 664-83-03. E-mail: vopros@mayoly-spindler.ru

www.meteospasmyl.ru





Неалкогольный стеатогепатит – общепопуляционная проблема

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Неалкогольный стеатогепатит – общепопуляционная проблема // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 72–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-72-75

В статье приведены сведения об эпидемиологии, этиопатогенезе неалкогольного стеатогепатита, представлена клиническая симптоматика заболевания, а также методы лабораторной и инструментальной диагностики, основные подходы к терапии.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, жировая дистрофия, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), метаболический гепатит, псевдоалкогольный гепатит – гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией паренхимы и стромы с наличием очаговых некрозов на фоне жировой дистрофии гепатоцитов у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах. НАСГ – самостоятельная нозологическая единица, форма распространенного метаболического заболевания – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1–3].

В 1980 г. J. Ludwig и соавт. опубликовали результаты наблюдения за больными с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, в анамнезе которых отсутствовали указания на злоупотребление алкоголем. При этом морфологическая картина при исследовании биоптатов печени не отличалась от картины алкогольного гепатита [1–6]. Сочетание двух основных диагностических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма) послужило основанием для введения термина

«неалкогольный стеатогепатит». Для обозначения этого заболевания использовали и другие термины (например, псевдоалкогольный гепатит, гепатит с жировой дистрофией печени, стеатонекроз, диабетический гепатит). Однако наиболее распространенным остается термин НАСГ [4].

Последние годы НАЖБП и ее формы приобрели статус общепопуляционной проблемы, что диктует необходимость своевременной диагностики и лечения заболевания.

Эпидемиология

Частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США достигает 7–9% [1, 3, 4, 7]. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития данной патологии. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть гипотезу, что в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии формируется в исходе нераспознанного НАСГ. Вместе с тем показатели истинной распро-

страненности заболевания неизвестны. Практически все опубликованные данные базируются на результатах исследований в специализированных клиниках, причем зачастую стадии болезни, четкие дифференциальные критерии между жировой дистрофией и НАСГ не указываются [3–6, 8].

НАСГ наблюдается во всех возрастных группах, но его частота увеличивается с возрастом (чаще у лиц старше 45 лет), по мере прогрессирования ожирения, особенно висцерального. Большинство пациентов с НАСГ – женщины (60–75%) [3, 4, 9].

Этиопатогенез

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе НАСГ, является инсулинорезистентность. Она характеризуется снижением чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве [2, 7]. Причины инсулинорезистентности не до конца изучены. Не исключается роль наследственных факторов, таких как мутации генов, регулирующих процессы окисления свободных жирных кислот (СЖК), окислительное равновесие в клетке и экспрессия фактора некроза опухоли (ФНО) альфа. При развитии инсулинорезистентности прежде всего нарушается баланс цикла «глюкоза – свободные жирные кислоты» (цикл Рендла). Однако механизмы и топография повреждения гепатоцитов, воспаления, пути формирования периферического и перигепатоцеллюлярного фиброза остаются неясными [1–3, 7].



Кроме того, установлено влияние внешних факторов риска на возникновение НАСГ: гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке, ассоциируемая с повышением уровня ФНО-альфа в печени.

ФНО-альфа – ключевой медиатор инсулинорезистентности, вызывающий фосфорилирование субстрата 1 инсулинового рецептора (IRS-1). Фосфорилирование уменьшает сродство рецептора к инсулину и транспорт глюкозы в клетки.

Жир является источником ряда биологически активных веществ, в том числе ФНО-альфа. При значительном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, развивается каскад реакций, приводящих к инсулинорезистентности [2, 7–9].

Снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождаются повышением скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации СЖК в сыворотке крови. Гиперинсулинемия также способствует снижению скорости бета-окисления СЖК в печени и увеличению синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Избыточное поступление СЖК в печень, образование из них триглицеридов и одновременно уменьшение скорости окисления СЖК способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов.

Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез – фибролиз» с активацией фиброгенеза. С клинической точки зрения это может стать причиной формирования цирроза печени.

Перечень этиологических факторов вторичного НАСГ достаточно широк, хотя по отдельности они наблюдаются крайне редко. К числу таких факторов относят [2, 8, 10, 11]:

- лекарственные препараты (хлорохин, дилтиазем, нифедипин, амиодарон, глюкокортикостероиды, эстрогены, изониазид, тамоксифен, метотрексат, аналоги нуклеозидов, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты и др.);

- синдром мальабсорбции (следствие наложения илеоюнального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т.д.);
- быстрое похудение;
- длительное парентеральное питание;
- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- абеталипопротеинемия/гипобеталипопротеинемия;
- липодистрофию конечностей;
- болезнь Вебера – Крисчена (идиопатический лобулярный панникулит);
- болезнь Вильсона – Коновалова и др.

Классификация и клинические проявления

Как уже отмечалось, НАСГ является формой самостоятельного метаболического заболевания – НАЖБП. Последняя в свою очередь классифицируется на три основные клинико-морфологические формы [3, 4]:

- 1) стеатоз печени (жировой гепатоз);
- 2) НАСГ;
- 3) НАСГ с фиброзом (цирроз печени).

В настоящее время выделяют первичный и вторичный НАСГ [4, 7, 9]. Первичный обусловлен эндогенными нарушениями углеводного и липидного обмена (риск развития стеатоза печени наиболее высок у лиц с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, гипертриглицеридемией). Вторичный индуцируется внешними факторами: развивается на фоне некоторых расстройств обмена веществ, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции, быстрого снижения массы тела и т.д.

НАСГ способен длительно протекать бессимптомно, вследствие чего болезнь, как правило, выявляется случайно – на основании лабораторных или инструментальных тестов, выполняемых по иному поводу [1, 3, 4].

В ряде случаев клиническая картина соответствует симптомам метаболического синдрома:

- ✓ висцеральное ожирение;
- ✓ нарушение обмена глюкозы;
- ✓ дислипидемия;
- ✓ артериальная гипертензия.

Часть пациентов предьявляет жалобы неспецифического характера, которые отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести:

- ✓ повышенная утомляемость;
- ✓ ноющая боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.

Объективно выявляется гепатомегалия более чем у половины больных. Реже у пациентов с НАСГ отмечают такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема. Снижение мышечной массы имеет место у 15–30% больных, однако трудно поддается диагностике из-за ожирения.

Кожный зуд, анорексия, диспепсический синдром, а также желтуха и симптомокомплекс портальной гипертензии свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАСГ (цирроз печени) [3–5].

Диагностика

В 1990 г. были предложены следующие диагностические критерии НАСГ [3, 5, 7, 9]:

- при гистологическом исследовании биоптата печени – умеренная/выраженная крупнокапельная жировая дистрофия и воспаление (лобулярное или портальное) при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори, признаков фиброза или цирроза;
- при сборе анамнеза тремя независимыми врачами, опросе членов семьи и участкового врача подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (менее 40 г этанола в неделю); результаты нескольких рандомизированных анализов крови для определения уровня алкоголя в крови отрицательные; результаты определения в сыворотке крови маркера употребления алкоголя – трансферрина, не содержащего сиаловых кислот, также отрицательные;
- при серологическом исследовании – отсутствие признаков инфицирования вирусом гепатита В, С, G. Исключено наличие обменных, аутоиммунных заболеваний.

Чаще всего при физикальном обследовании отмечается увеличение печени в отсутствие симптомов, характерных для хронических заболеваний печени.

Лабораторная диагностика

В биохимическом анализе крови обычно обнаруживаются повышенные в два-три раза уровни аланин-

гастроэнтерология



аминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). При НАСГ активность АЛТ превышает такую АСТ (для алкогольного гепатита соотношение обратное) [1, 2, 7]. Активность гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в два раза. В ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. У 1/3 больных повышается уровень щелочной фосфатазы, но он обычно не превышает верхний предел нормы более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза) [1, 5–7].

У 10–25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, значение которых неясно.

Кроме того, особое значение в диагностике запущенных стадий НАСГ имеют современные неинвазивные методы [3, 4, 8, 9]:

- тест ФиброМакс включает пять не коррелирующих между собой биохимических показателей (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин) для оценки выраженности фиброза с помощью дискриминантной функции. С помощью теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4);
- тест ФиброМетр включает пять показателей биохимического и клинического анализов крови (альфа-2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты) для оценки выраженности фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и цирроза печени (F4).

При подозрении на НАСГ необходимо также исследование липидного профиля [1, 2]. Диагностически значимые отклонения, характерные для НАСГ и НАЖБП в рамках метаболического синдрома, – повышение содержания триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ($< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин).

Инструментальные методы диагностики

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать портальную гипертензию [2, 3, 8, 12].

С помощью эзофагогастродуоденоскопии исключается варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [6].

Эластометрия проводится на аппарате FibroScan и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа [3–5]. Эластометрию можно проводить на всех стадиях фиброза (F0–F4). К преимуществам метода относятся:

- ✓ неинвазивность;
 - ✓ воспроизводимость;
 - ✓ больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
 - ✓ быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем пять минут);
 - ✓ немедленный ответ;
 - ✓ оценка эффективности терапии;
 - ✓ возможность обследования детей.
- Интерпретация результатов эластометрии затруднена:
- ✓ при избыточной массе тела (индекс массы тела > 35 кг/м²);
 - ✓ выраженном стеатозе печени;
 - ✓ значительной активности АЛТ и АСТ – выше верхней границы нормы в три раза и более [3, 4].

Биопсия печени

Биопсия печени – золотой стандарт диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАСГ и НАЖБП. Для гистологического заключения НАСГ необходимо наличие ряда компонентов, имеющих разное диагностическое значение. К «необходимым» компонентам 1-го порядка относятся [2, 4, 5, 10, 12]:

- стеатоз (с преобладанием крупноподпеченочного) с максимумом в 3-й зоне ацинуса;
- смешанное, мягкое лобулярное воспаление с рассеянной инфильтрацией полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеарами;
- баллонная дистрофия гепатоцитов, более выраженная в гепатоцитах

3-й зоны, с признаками жировой инфильтрации.

Компонентами 2-го порядка (обычно присутствуют, но не обязательны для диагностики) являются:

- перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса;
- гликогеноз ядер 1-й зоны;
- липогранулемы в дольках;
- ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера и жировые кисты.

Наконец, компонентами 3-го порядка (могут присутствовать, но не обязательны для диагностики) включают:

- тельца Маллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса (в 1-й зоне – при сахарном диабете 2-го типа или приеме амиодарона);
- отложение железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусоид мегамитохондрии в гепатоцитах.

Лечение

Общепринятой схемы терапии НАСГ не разработано. Лечение эмпирическое [3–5, 11–13]. Исходя из современных представлений, специальная фармакотерапия показана только при прогрессирующем течении заболевания или высоком риске его прогрессирования.

Правильное питание, умеренные аэробные нагрузки и нормализация массы тела – основа лечения инсулинорезистентности и НАСГ. Необходимо добиваться плавного снижения избыточной массы тела, первоначально на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю.

Терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). У части пациентов применение УДХК (250 мг, внутрь, три раза в сутки, 3–6 месяцев) способствует улучшению биохимических показателей, обратному развитию клинических проявлений и улучшению морфологической картины печени. Используются также комбинации УДХК с другими лекарственными препаратами (статины, витамином Е) [2, 4, 11, 12].

Омега-3, -6, -9-полиненасыщенные жирные кислоты. Данные лекарственные средства относятся к препаратам первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако не считаются препаратами выбора при НАЖБП/НАСГ.



С целью коррекции дислипидемии и повышенного уровня триглицеридов применяются *статины* и *фибраты* [3, 7, 9].

Витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего сахарного диабета и может быть включен в схему комплексной терапии только данной группы больных, а также детей с НАСГ [1, 2, 4].

Тиазолидиндионы (глитазоны) – препараты, способные удерживать жир в пределах жировой ткани. Эти лекарственные средства могут усиливать липогенез в жировой ткани. Как следствие – уменьшение СЖК в сыворотке. При назначении данных

препаратов не следует забывать, что глитазоны способны увеличивать количество подкожного жира, а значит, массу тела.

Эссенциальные фосфолипиды характеризуются антиоксидантным, противовоспалительным действием, способны восстанавливать целостность клеточных мембран [12].

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) участвует в трех основных биохимических процессах в организме. В реакциях трансметилирования, 85% которых протекает именно в печени, адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. Препараты адеметионина обычно применяются

в дозе 800–1600 мг/сут (таблетированные формы) или 400–800 мг/сут (форма для внутримышечного или внутривенного введения) [4, 5, 9].

Хирургическое лечение

В случае прогрессирования печеночной недостаточности может потребоваться ортотопическая трансплантация печени [1, 4, 11]. Несмотря на то что НАСГ чаще протекает доброкачественно и бессимптомно, в ряде случаев развивается цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность. Необходимы грамотная терапия метаболического синдрома и коррекция образа жизни пациентов, чтобы избежать неблагоприятного прогноза болезни. ●

Литература

1. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. 2003. № 10 (73). С. 31–39.
3. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей (РОПИП) / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
5. Arab J.P., Candia R., Zapata R. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 34. P. 12182–12201.
6. Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N. et al. Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RACURS study (post-hoc analysis) // UEG J. 2015. Vol. 3. Suppl. 1.
7. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. 2011. № 12. С. 12–15.
8. Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии // РМЖ. 2013. Т. 21. № 31. С. 1642–1645.
9. Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит // Медицинский вестник. 2007. № 42 (427).
10. Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А., Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 11–16.
11. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 1. С. 18–23.
12. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современный возможности лечения. М.: Форте принт, 2012.
13. Вьючнова Е.С., Бабина С.М., Маев И.В. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. № 3. С. 3–11.

Nonalcoholic Steatohepatitis – Population-Wide Problem

V.V. Skvortsov, MD, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

This article provides information about the epidemiology, etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis, presents the clinical symptoms of the disease, as well as methods of laboratory and instrumental diagnostics, basic approaches to therapy.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, fatty degeneration, insulinresistance, ursodeoxycholic acid

гастроэнтерология



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.¹⁻³, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.³, Д.Н. Андреев, к.м.н.³

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 76–80.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-76-80

Хронический запор является глобальной медико-социальной проблемой. Согласно эпидемиологическим данным, эта патология поражает до четверти всей популяции экономически развитых стран и существенно влияет на качество жизни больных. Несмотря на высокую распространенность заболевания, пациенты крайне редко обращаются за медицинской помощью. В статье представлены современные данные об эпидемиологии, факторах риска, диагностических критериях и возможностях терапии хронического запора.

Ключевые слова: хронический запор, обстипация, констипация, пищевые волокна

Введение

Под термином «запор» понимают комплекс симптомов, связанных с уменьшением частоты актов дефекации (менее трех раз в неделю), изменением консистенции каловых масс (твердые, фрагментированные), избыточным натуживанием, а также ощущением неполного опорожнения прямой кишки [1, 2]. Принято выделять острый запор, длительность которого не превышает семи суток, и хронический запор (ХЗ), при котором продолжительность симптоматики превышает три месяца [2]. Именно последний тип представляет глобальную медико-социальную проблему и имеет высокую значимость для современной гастроэнтерологии. Во многом это обусловлено широкой распространенностью ХЗ в популяции, а также существенным негативным влиянием на качество жизни больных [3]. В настоящее время в зарубежной литературе ХЗ подразделяют на первичный и вторичный [2, 4]. К первичным относят запоры, обусловленные алиментарными (низкое потребление воды и клетчатки) и поведенческими факто-

рами (низкая физическая активность), а также первичными нарушениями моторики толстой кишки и координации мышечного аппарата, обеспечивающих дефекацию. В свою очередь вторичный ХЗ обусловлен приемом медикаментозных препаратов, обладающих потенциалом в отношении индукции запора (опиоидные анальгетики, антидепрессанты, психотропные и противосудорожные средства, нейролептики и т.д.), или наличием у пациента ряда органических, системных и психиатрических заболеваний (колоректальный рак, дивертикулез толстой кишки, гипотиреоз, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, амилоидоз, расстройство пищевого поведения и др.) [2, 4]. Первичный ХЗ подразделяют на три основные группы:

- 1) хронический идиопатический запор: запор с нормальным транзитом и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора (СРК-3);
- 2) нарушения ректальной эвакуации: диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром

нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле; 3) запор с замедленным транзитом: мегаколон, связанный с болезнью Гиршпрунга, болезнью Шагаса, хронический идиопатический мегаколон и мегаколон, ассоциированный с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа.

Большинство клинических случаев первичного ХЗ представлено хроническим идиопатическим запором, запором с нормальным транзитом [2, 3]. При этом типе ХЗ нейромышечная функция толстой кишки интактна, поэтому в литературе его нередко называют функциональным запором, что отражено в последних критериях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.) [5, 6]. Хронический паттерн течения данного заболевания негативно влияет на качество жизни больных и сопряжен со значительными прямыми и косвенными экономическими затратами. Это обуславливает актуальность проблемы для современной клинической медицины [2, 3].

Эпидемиология и факторы риска

Сегодня тенденция к росту распространенности ХЗ отмечается не только в европейских странах, но и азиатском регионе, где в силу культурных особенностей питания запор еще до недавних пор был относительно редким явлением. Крупнейший метаанализ 45 кросс-секционных социологических исследований на различных континентах продемонстрировал, что глобальная распространенность хронического идиопатического запора составляет 14% (рис. 1) [7]. В двух связанных меж-



ду собой азиатских исследованиях, проведенных в Южной Корее, Китае и Индонезии, распространенность запора составила 15–23% среди женщин и приблизительно 11% среди мужчин [8, 9]. В экономически развитых странах ХЗ поражает до четверти всей популяции [7, 10]. В целом данное заболевание чаще выявляется в субпопуляциях с низким социально-экономическим статусом (отношение шансов (ОШ) 1,32; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,57) [7].

В ряде работ показано, что распространенность ХЗ среди женщин в среднем в два-три раза выше, чем среди мужчин [11, 12]. В указанном метаанализе общая распространенность ХЗ среди женщин почти в два раза превысила таковую среди мужчин (17,4% (95% ДИ 13,4–21,8) и 9,2% (95% ДИ 6,5–12,2); ОШ 2,22 (95% ДИ 1,87–2,62) соответственно) [7].

Сохраняется тенденция и в отношении возрастного ценза пациентов: распространенность констипации увеличивается до 50% среди лиц в возрасте старше 65 лет и до 74% к концу жизни [13, 14]. Систематизация трех исследований со сходным дизайном наглядно продемонстрировала этот тренд риска: ОШ 1,20 (95% ДИ 1,09–1,33) в возрасте 30–44 года, ОШ 1,31 (95% ДИ 1,09–1,58) в возрасте 45–59 лет и ОШ 1,41 (95% ДИ 1,17–1,70) в возрасте ≥ 60 лет [8, 9, 15]. При таком росте заболеваемости ХЗ переходит в разряд медико-социальных проблем, поскольку увеличивает не только прямые, но и косвенные затраты [16]. Именно поэтому вопросы рациональной диагностики и лечения ХЗ крайне важны для клиницистов.

Диагностика

Современный диагностический алгоритм ХЗ предполагает несколько этапов. Сначала необходимо идентифицировать признаки заболевания, согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) (таблица) [5, 6].

При расспросе пациента для объективизации консистенции и формы кала практикующему врачу целесообразно пользоваться бристольской шкалой (рис. 2) [17, 18]. При запоре процентное содержание воды в кале снижается до $< 60\%$, что обуславливает изменение формы, характерное для 1–2-го типов. В то же время нормальному стулу соответствует 3–4-й тип [17, 18].

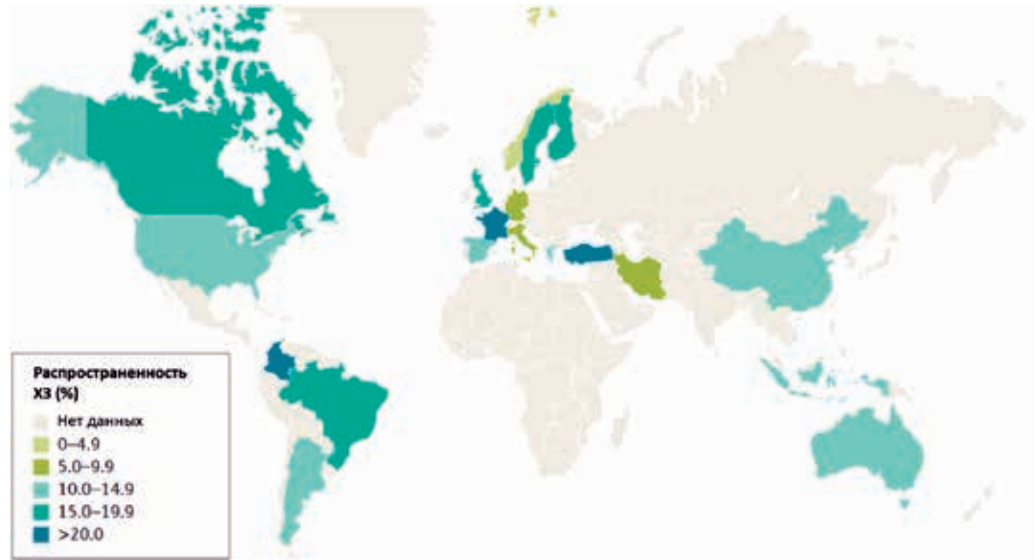


Рис. 1. Распространенность ХЗ в мире

Диагностические критерии хронического идиопатического запора (Римский консенсус IV пересмотра, 2016 г.)

1 (должны включать как минимум два критерия из перечисленных)	Необходимость в сильных потугах при более чем 25% дефекаций Отделение кала большой плотности при более чем 25% дефекаций (1-й и 2-й тип по бристольской шкале кала) Чувство незавершенной эвакуации при более чем 25% дефекаций Чувство аноректальной обструкции/препятствия более чем 25% дефекаций Физические усилия для облегчения дефекации (необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, мануальной поддержки тазового дна и др. при более чем 25% дефекаций) Редкая эвакуация содержимого из кишечника (менее трех дефекаций в неделю)
2	Без использования слабительных препаратов отделение кала жидкой консистенции происходит редко
3	Несоответствие критериям синдрома раздраженного кишечника
Наличие признаков не менее чем в течение трех месяцев за последние полгода	

Далее следует исключить СРК-3, а также выявить так называемые симптомы «красных флагов», указывающих на наличие органической патологии [16, 19]. Основным критерием дифференциальной диагностики ХЗ с СРК-3 является наличие болевого абдоминального синдрома, весьма специфичного для СРК [6, 20]. При ХЗ также могут отмечаться эпизоды абдоминальной боли, но для СРК это облигатный признак [21, 22]. Однако не стоит забывать, что болевой абдоминальный синдром может наблюдаться и при органической патологии, способствующей развитию запора [16, 19, 21]. Для выявления указанных симптомов проводится скрининг на «красные флаги», такие как:

- гематохезис (наличие неизменной крови в стуле);
- анемия;

- лихорадка;
 - анорексия;
 - потеря массы тела;
 - появление симптомов в возрасте старше 50 лет;
 - усиление запоров в возрасте старше 50 лет;
 - патологические изменения объективного статуса, лабораторных показателей, инструментальных исследований;
 - положительный тест на скрытую кровь;
 - колоректальный рак и рак другой локализации у родственников;
 - воспалительные заболевания кишечника у родственников;
 - целиакия у родственников.
- Отсутствие всех перечисленных симптомов «красных флагов» должно подтолкнуть врача к дальнейшему диагно-

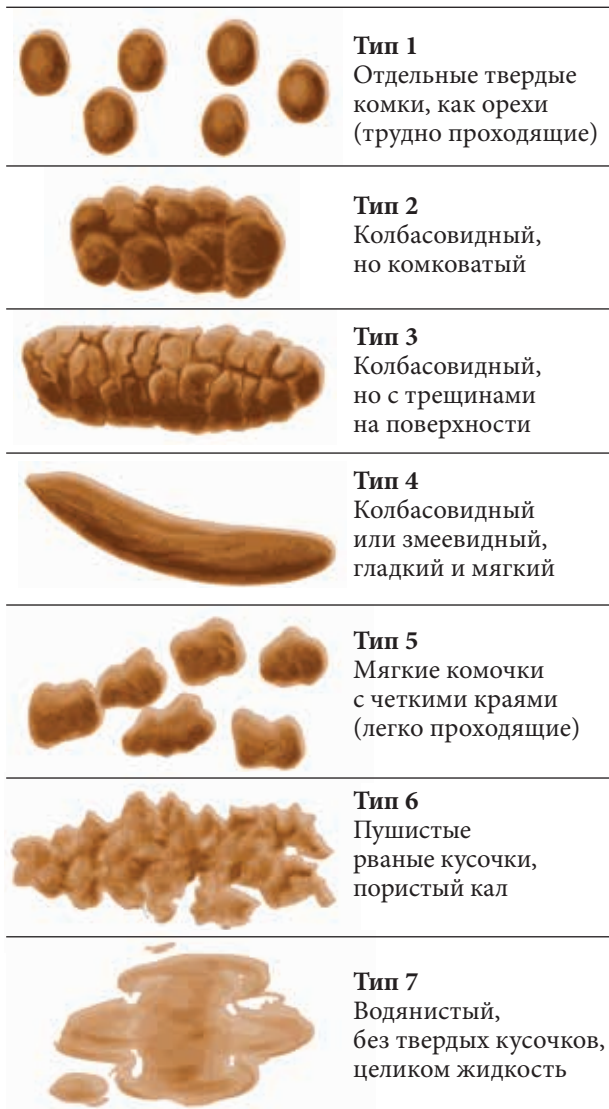


Рис. 2. Бристольская шкала формы стула

стическому поиску в целях идентификации генеза ХЗ. Так, для исключения вторичного ХЗ целесообразно проведение тщательного лабораторно-инструментального исследования. Речь идет о клиническом и биохимическом анализе крови, мочи, копрологическом исследовании или анализе кала на скрытую кровь, пальцевом исследовании прямой кишки, ректороманоскопии, колоноскопии; полипозиционной ирригоскопии с двойным контрастированием [3, 4, 23]. При выявлении вторичного генеза ХЗ помимо симптоматической терапии проводится лечение, направленное на разрешение основного заболевания. Для выбора адекватной тактики лечения нередко требуются консультации узких специалистов. В отсутствие вторичных

причин ХЗ необходимо начинать эмпирическую терапию [2].

Лечение

Лечение ХЗ остается не самой простой задачей для клинициста по ряду причин [24]. В целом лишь 34% больных обращаются за медицинской помощью [25]. Как правило, пациенты обращаются к врачу с такой деликатной проблемой, как запор, уже тогда, когда возможность доступных средств исчерпана (безрецептурные слабительные в произвольном количестве и комбинациях, изменение рациона питания и злоупотребление очистительными процедурами). Длительный анамнез констипации и беспокоящей симптоматики, нарастающая тревога по поводу безуспешности проведенных мероприятий нередко становятся мотивирующим фактором первичного обращения к специалисту [24]. Первоочередным методом в рамках терапии ХЗ является модификация образа жизни [1, 2, 12, 24, 26]. В большинстве случаев пациентам рекомендуют повысить уровень регулярной физической нагрузки, а также потребление жидкости до двух литров в сутки. Тем не менее контролируемых исследований, подтверждающих эффективность подобных рекомендаций у больных ХЗ, не существует [2].

В российских и зарубежных клинических рекомендациях сказано, что все пациенты с ХЗ должны придерживаться диеты, обогащенной клетчаткой [1, 27, 28]. Так, рекомендуется увеличение содержания в пищевом рационе пищевых волокон (ПВ) до 20–25 г в сутки [1, 2]. Эффективность такого подхода в популяциях пациентов с ХЗ и СРК-3 показана в ряде систематических обзоров [29–31]. Следует отметить, что пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, и до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием, что ограничивает использование ПВ при ХЗ [1]. Рациональным подходом является назначение препаратов или биологически активных добавок к пище на основе ПВ. Начало терапии ХЗ с увеличивающих объем кишечного содержимого слабительных наиболее физиологично, поскольку такой подход не изменяет природного механизма транзита и эвакуации [24]. При этом лечение ПВ требует приема достаточного количества жидкости для увеличения объема стула, стимуляции моторики

и облегчения дефекации. Адекватная доза слабительного препарата в каждом конкретном случае строго индивидуальна и достигается постепенно [24, 32]. Действие ПВ реализуется в течение 12–72 часов, а положительный эффект – в течение 4–6 недель. Поэтому для оценки эффективности лечения необходим курс не менее двух месяцев [24, 33]. ПВ играют очень важную роль в изменении кишечной микробиоты, оказывая пребиотические эффекты, такие как стимулирование роста и/или функции полезных кишечных микроорганизмов [3].

Среди препаратов, содержащих натуральные ПВ, в рамках терапии ХЗ целесообразно применять псиллиум или частично гидролизованную гуаровую камедь (ЧГТК), представленную в России продуктом Оптифайбер.

Эффективность ЧГТК у пациентов с ХЗ и СРК-3 продемонстрирована в ряде исследований [34–38]. При этом у пациентов с СРК-3 помимо разрешения запора отмечался регресс абдоминальной боли, а также вздутия живота на фоне монотерапии ЧГТК [36–38]. В недавнем метаанализе семи исследований показано, что применение ЧГТК достоверно способствует превенции развития ХЗ (стандартизированная разность средних частоты актов дефекации до и после терапии: 0,58 раза в сутки; 95% ДИ 0,43–0,74) [39].

В клинических исследованиях наглядно продемонстрирована эффективность ЧГТК в рамках терапии СРК. G.C. Parisi и соавт. сравнивали положительные эффекты ЧГТК с рационом с высоким содержанием волокон, обычно применяемым при лечении СРК в клинических условиях. 188 пациентов были рандомизированы на две группы для назначения волокон или ЧГТК. Пациенты первой группы получали рацион с высоким содержанием волокон – 30 г/сут пшеничных отрубей, пациенты второй – напиток с ЧГТК в дозе 5 г/сут. ЧГТК добавляли в 60 мл напитка со вкусом яблока, который нужно было принимать утром, незадолго до завтрака. Через четыре недели пациентам, которые не были удовлетворены лечением, разрешали перейти в другую исследуемую группу. Почти половина пациентов группы ПВ перешла в группу ЧГТК (82,1% пациентов использовали возможность поменять группу). В то же время только 10 (10,9%) пациентов из группы ЧГТК перешли в группу ПВ



(17,9% пациентов воспользовались возможностью поменять лечение). Авторы установили, что ЧГГК в дозе 5 г/сут нормализовала работу кишечника не только при запоре, но и при всех трех вариантах СРК – с преобладанием диареи (СРК-Д), преобладанием запора (СРК-З) и при изменчивой работе кишечника и уменьшило боль в животе: ЧГГК пациенты переносили лучше, чем рацион с высоким содержанием волокон. В период последующего наблюдения большинство больных решили перейти с лечения волокнами на прием ЧГГК. Частота положительного эффекта оказалась значимо выше в группе ЧГГК по сравнению с группой ПВ (почти 65 и 40% соответственно) [37]. Пребиотический эффект ЧГГК продемонстрирован в двух независимых исследованиях. Показано увеличение количества молочнокислых бактерий и *Bifidobacterium* spp. в кале после назначения препарата [34, 40]. При этом в исследовании с привлечением здоровых добровольцев были описаны состояния после двух недель приема ЧГГК. Интересно, что наряду с увеличением количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. наблюдалось уменьшение количества *Clostridium* spp., пред-

ставителей семейств *Enterobacteriaceae* и *Streptococcaceae* [40].

Изучена еще одна интересная область применения ЧГГК – модуляция патологической кишечной микробиоты при синдроме избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР). Так, в исследовании М. Furnari и соавт. 77 пациентов с диагностированным СИБР после дыхательного теста с 50 г глюкозы были рандомизированы на группы для назначения рифаксимины 1200 мг/сут или 1200 мг/сут плюс ЧГГК 5 г/сут в течение десяти дней. Пациенты заполняли опросник оценки симптомов и выполняли дыхательный тест с глюкозой исходно и через месяц после отмены терапии. Установлено, что комбинация ЧГГК с рифаксимином значимо более эффективна, чем только рифаксимин, в отношении эрадикации СИБР. Таким образом, на фоне применения комбинации уровень эрадикации достиг 87,1%, что значимо выше, чем показатель при использовании только рифаксимины (62,1%) [41].

Согласно национальным рекомендациям, при неэффективности модификации образа жизни и препаратов на основе ПВ у пациентов с ХЗ целесообразно использовать осмотические

слабительные (полиэтиленгликоль, лактулозу, лактитол), а при рефрактерности – стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия) [1]. Использование препаратов на основе сенны (листья кассии) нежелательно по причине не только известного свойства вызывать псевдомеланоз толстой кишки, но и отсутствия данных об эффективности. Как правило, в исследованиях, связанных с ХЗ, сенна изучается в комбинации с ПВ или другими препаратами. При длительном использовании не исключены нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса, повреждения подслизистых нервных сплетений толстой кишки [24, 42].

Заключение

Хронический запор является важнейшей глобальной медико-социальной проблемой. Согласно эпидемиологическим данным, эта патология регистрируется у четверти всей популяции экономически развитых стран и существенно снижает качество жизни больных. Модификация образа жизни и применение препаратов на основе пищевых волокон относятся к приоритетным инициальным направлениям в лечении пациентов с данным заболеванием. ●

гастроэнтерология

Литература

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шенгулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 3. С. 75–83.
- Camilleri M., Ford A.C., Mawe G.M. et al. Chronic constipation // Nat. Rev. Dis. Primers. 2017. Vol. 3. ID 17095.
- Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97. № 20. P. e10631.
- Sbahi H., Cash B.D. Chronic constipation: a review of current literature // Curr. Gastroenterol. Rep. 2015. Vol. 17. № 12. P. 47.
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 4–11.
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel disorders // Gastroenterology. 2016. [Epub ahead of print]
- Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 9. P. 1582–1591.
- Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 28. № 7. P. 917–930.
- Wald A., Mueller-Lissner S., Kamm M.A. et al. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 31. № 2. P. 274–284.
- Higgins P.D., Johanson J.E. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 4. P. 750–759.
- Brandt L.J., Prather C.M., Quigley E.M. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. Suppl. 1. P. S5–S21.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Обстипационный синдром // Медицинский вестник МВД. 2012. № 4 (59). С. 42–45.
- Fosnes G.S., Lydersen S., Farup P.G. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? // Gastroenterol. Res. Pract. 2012.
- Rao S.S., Go J.T. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options // Clin. Interv. Aging. 2010. Vol. 5. P. 163–171.
- Papathodoridis G.V., Vlachogiannakos J., Karaitianos I., Karamanolis D.G. A Greek survey of community prevalence and characteristics of constipation // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 22. № 3. P. 354–360.
- Lacy B.E., Levenick J.M., Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches // Therap. Adv. Gastroenterol. 2012. Vol. 5. № 4. P. 233–247.
- Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time // Scand. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 32. № 9. P. 920–924.



18. Riegler G., Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research // *Tech. Coloproctol.* 2001. Vol. 5. № 3. P. 163–164.
19. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastro-duodenal disorders // *Gut.* 1999. Vol. 45. Suppl. 2. P. 1137–1142.
20. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Шегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) // *Медицинский совет.* 2018. № 3. С. 60–66.
21. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // *Фарматека.* 2014. № 18 (291). С. 7–14.
22. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV // *Consilium Medicum.* 2016. Т. 18. № 8. С. 79–85.
23. Walia R., Mahajan L., Steffen R. Recent advances in chronic constipation // *Curr. Opin. Pediatr.* 2009. Vol. 21. № 5. P. 661–666.
24. Маевская Е.А. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов // *Фарматека.* 2014. № 14 (287). С. 17–23.
25. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25. Suppl. B. P. 11B–15B.
26. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности лечения // *Consilium Medicum.* 2017. Т. 19. № 8. С. 116–120.
27. Mearin F., Ciriza C., Minguez M. et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016. Vol. 108. № 6. P. 332–363.
28. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of IBS and chronic idiopathic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. Suppl. 1. P. S2–S26.
29. Bijkerk C.J., Muris J.W., Knottnerus J.A. et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 3. P. 245–251.
30. Rao S.S., Yu S., Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 41. № 12. P. 1256–1270.
31. Suares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 8. P. 895–901.
32. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов // *Фарматека.* 2012. № 13 (246). С. 37–43.
33. Bove A., Bellini M., Battaglia E. et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. № 36. P. 4994–5013.
34. Takahashi H., Wako N., Okubo T. et al. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 1994. Vol. 40. № 3. P. 251–259.
35. Belo G.M., Diniz Ada S., Pereira A.P. Effect of partially hidrolized guar-gum in the treatment of functional constipation among hospitalized patients // *Arq. Gastroenterol.* 2008. Vol. 45. № 1. P. 93–96.
36. Russo L., Andreozzi P., Zito F.P. et al. Partially hydrolyzed guar gum in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation: effects of gender, age, and body mass index // *Saudi J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 2. P. 104–110.
37. Parisi G.C., Zilli M., Miani M.P. et al. High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS). A multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG) // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. № 8. P. 1697–1704.
38. Niv E., Halak A., Tiomny E. et al. Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2016. Vol. 13. ID 10.
39. Kapoor M.P., Sugita M., Fukuzawa Y., Okubo T. Impact of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on constipation prevention: a systematic review and meta-analysis // *J. Fun. Foods.* 2017. Vol. 33. P. 52–66.
40. Okubo T., Ishihara N., Takahashi H. et al. Effects of partially hydrolyzed guar gum intake on human intestinal microflora and its metabolism // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1994. Vol. 58. P. 1364–1369.
41. Furnari M., Parodi A., Gemignani L. et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. № 8. P. 1000–1006.
42. Маев И., Андреев Д., Дичева Д., Гуртовенко И. Риск длительного применения слабительных препаратов // *Врач.* 2014. № 1. С. 2630.

Chronic Constipation: Urgency of the Problem and Modern Possibilities of Therapy

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.¹⁻³, Yu.A. Kucheryavy, PhD³, D.N. Andreyev, PhD³

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² Tver State Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Dmitry N. Andreyev, dna-mit8@mail.ru

Chronic constipation is a global medical and social problem. According to epidemiological data, this pathology attacks up to a quarter of the entire population of economically developed countries in the world and significantly affects the patients' quality of life. Despite of the high prevalence of the disease, patients rarely seek for medical help. The article presents current data on epidemiology, risk factors, diagnostic criteria and possibilities of chronic constipation therapy.

Key words: chronic constipation, obstipation, constipation, dietary fiber

OptiFibre®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

ПРЕБИОТИЧЕСКИЕ ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА ОПТИФАЙБЕР способствуют восстановлению регулярного стула и моторики кишечника

- 100% растворим
- Без вкуса
- Без запаха



Мерная ложка
внутри
(в банке 250 г)

Порошок в банке 250 г
Экономичная упаковка

Порошок в саше-пакетиках 5 г
Удобно брать с собой



Без добавок

НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ 100%

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО

Двойное действие
КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО

1

Активирует моторную
функцию кишечника^{1,2}

2

Нормализует баланс
кишечной микрофлоры^{3,4}

- ✓ Действует мягко и физиологично
- ✓ Подходит для регулярного применения
- ✓ Не вызывает привыкания

 Сделано
в Германии



1Karpour MP, et al. J Func Foods 2017;33:52–66. 2Giacarri et al. Clin Ter. 2001; 152:21–25. 3Takahashi et al. J Nutr. Sci. Vitaminol. 1994; 40(3): 251–9. 4Okubo et al. Biosci. Biotech Biochem. 1994; 58(8): 1364–1369.
*В 1 порции 5 г ОптиФайбер содержится 4,3 г пищевых волокон. Для сравнения количество клетчатки в овсяных отрубях в 5 г – 0,77 г пищевых волокон (данные взяты из открытых источников).

ООО "Атриум Инновейшенс РУС"

Горячая линия Nestle Health Science для звонков по России 8–800–200–7–200

www.optifibre.ru

Реклама. СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000013.02.19 от 18.02.2019

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Реклама



Депрессивное расстройство в практике гастроэнтеролога

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Депрессивное расстройство в практике гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 36. С. 82–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-82-85

Частота случаев возникновения депрессии в современном мире неуклонно растет. Многие пациенты с депрессией обращаются к врачам общемедицинской сети, в частности гастроэнтерологам, с жалобами исключительно соматического характера. В статье рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики гастроэнтерологических жалоб и соматических проявлений депрессии, а также депрессии и психологических реакций на болезнь с депрессивным компонентом. Проанализирован скрининг диагностики депрессии в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Ключевые слова: депрессия, симптомы, гастроэнтерология

Понятие депрессии и показатели ее распространенности

Депрессия – явление подавленной активности личности, сформировавшееся из-за переутомления или негативного психологического воздействия. Чаще депрессия возникает в ситуации реальной утраты (смерть близкого человека, развод, разрыв значимых отношений) или психического стресса (крушение надежд, разрушение иллюзий). В случае, когда заболевание возникает без внешних воздействий и его причина неочевидна, депрессия считается эндогенной [1, 2].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [3], депрессия включена в раздел F30–F32 «Расстройства настроения (аффективные расстройства)». При этом выделяют депрессивный эпизод (F32), классифицируемый по степени выраженности симптоматики, и рекуррентное депрессивное расстройство (F33).

Депрессия может входить в структуру других психопатологических состояний: расстройство приема пищи

(анорексия, булимия), расстройство сна, психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением алкоголя, и др.

Депрессия считается самым распространенным психическим заболеванием. По данным за 2012 г. [4], частота ее возникновения в популяции составила 5–11%. Впоследствии отмечался неуклонный рост этого показателя.

Данные общемедицинской сети более пессимистичны: частота депрессии колеблется от 25 до 40% числа больных, обращающихся за медицинской помощью (по данным разных авторов).

Поскольку депрессия имеет ряд проявлений, иногда сходных с симптомами хронических заболеваний органов пищеварения, многие больные с жалобами исключительно соматического характера обращаются к гастроэнтерологу. Согласно статистике, до 5% пациентов, обращающихся в соматические стационары, имеют только психические расстройства, 20–30% – сочетание соматических и психических расстройств [5].

Диагностика

Алгоритм диагностики депрессии у больных, обратившихся за консультацией к гастроэнтерологу, включает три этапа. На первом оценивают гастроэнтерологические симптомы с позиций возможной принадлежности к соматическим проявлениям депрессии. Сложность заключается в том, что соматическими проявлениями депрессии могут быть практически все гастроэнтерологические жалобы [6–8].

Самое частое проявление депрессии – боль в животе. Характер боли может быть разным (ноет, тянет, жжет, щиплет, сжимает, скручивает, давит, печет, распирает, пульсирует, переливается, сверлит, режет), интенсивность варьируется от смутного ощущения дискомфорта до «кинжальной» боли. Вместе с тем наиболее характерна постоянная изнуряющая боль незначительной интенсивности, которая в большей степени «терзает душу, а не тело». Обычно прослеживается связь между дебютом заболевания и объективными стрессовыми событиями [7]. Однако впоследствии колебания интенсивности боли не зависят от настроения, поскольку у депрессивного больного отмечается стойкое снижение настроения. Результаты лабораторно-инструментального обследования не позволяют объяснить интенсивность и постоянство болевого синдрома, что обозначается как алгически-органическая диссоциация. Еще одно закономерное проявление депрессии – запор. Помимо урежения частоты стула пациенты нередко жалуются на ощущение неполного опорожнения кишечника и, как следствие, неудовлетворенность дефека-



цией. Психическая составляющая заключается в сосредоточении на проблеме стула – фиксации внимания не только на частоте, но и качестве испражнений.

Тошнота при депрессии трудно передается словами («душу тянет, мутит, выворачивает»). Обычно она возникает утром и отличается упорством и отсутствием связи с приемом пищи. Этот симптом при депрессии является своеобразным способом выражения эмоционального состояния. Со временем тошнота становится постоянной и изматывающей. Редко возникающая рвота облегчения не приносит, а лишь усугубляет тяжесть состояния.

Общепризнанной считается и связь депрессии с изменением аппетита. Аппетит снижается, что вполне закономерно, поскольку в таком состоянии снижается уровень функционирования организма в целом. Боль в животе на фоне снижения аппетита наводит пациента на мысль о тяжелом заболевании. Возникшая канцерофобия еще больше ухудшает настроение.

С депрессией могут быть связаны и нарушения пищевого поведения в виде булимии или нервной анорексии. На приеме у гастроэнтеролога больные анорексией могут оказаться по разным причинам, например по поводу изжоги, обусловленной воспалением слизистой оболочки пищевода под действием соляной кислоты и выделением желчи в результате частой рвоты. Поводом для обращения к гастроэнтерологу может быть и боль в животе, вызванная гастро- и энтероптозом на фоне резкого уменьшения массы тела.

Следует обратить внимание и на функциональные симптомы, касающиеся проксимальных отделов пищеварительного тракта:

- ✓ дисгевзию (расстройство вкуса, проявляющееся не зависящим от еды и не имеющим под собой органической природы ощущением горечи, кислоты или необычного, чаще металлического привкуса во рту);
- ✓ парестезию (необычные ощущения со стороны слизистой оболочки ротовой полости и пищевода в виде жжения, горения, покалывания);
- ✓ глоссодинию (нарушение чувствительности языка, проявляющееся

жжением, давлением или покалыванием, чаще на кончике языка);

- ✓ изнуряющее ощущение кома в гортле (globus sensation).

Перечисленные симптомы, часто наблюдаемые у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, трактуются как внепищеводные проявления данного заболевания. В качестве дифференциально-диагностического критерия при оценке данных симптомов и отнесении их к проявлениям депрессии можно рассматривать отсутствие изжоги (основного клинического признака гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), изменений слизистой оболочки пищевода, по данным эндоскопического исследования, и патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса, по результатам суточной рН-метрии.

К функциональным симптомам относятся и нарушения моторики, проявляющиеся спастической болью за грудиной (эзофагоспазм), в верхних отделах живота (пилороспазм, дисфункция сфинктера Одди, дискинезия двенадцатиперстной кишки), вокруг пупка (дискинезия тонкой кишки) или по ходу толстой кишки. Загрудинная боль примерно в половине случаев сочетается с дисфагией. Последняя в зависимости от локализации подразделяется на орофарингеальную и пищеводную.

В структуру депрессивного расстройства могут входить вегетативные нарушения других органов и систем, а также общие проявления вегетативной лабильности – своеобразный «аккомпанемент психопатологического расстройства» [5].

Итак, критериями, которые с высокой долей вероятности позволяют отнести жалобы гастроэнтерологического характера к соматическим проявлениям депрессии, служат:

- наличие атипичных клинических симптомов;
- несоответствие результатов лабораторно-инструментального обследования субъективному восприятию состояния здоровья;
- рефрактерность к препаратам, традиционно используемым у больных гастроэнтерологического профиля для облегчения состояния (спазмолитики, антисекреторные и ферментные препараты).

Второй этап диагностики предполагает выявление симптомов депрессии. Диагностический скрининг проводится на основании МКБ-10. Симптомы депрессии подразделяются на основные (типичные) и дополнительные. К основным относятся:

- подавленное настроение, не зависящее от обстоятельств, в течение длительного периода времени;
- отсутствие интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности (ангедония);
- выраженная утомляемость и упадок сил, характеризующиеся стабильностью данного состояния.

Дополнительные симптомы:

- пессимизм;
- чувство вины, бесполезности, тревоги и (или) страха;
- заниженная самооценка;
- неспособность концентрироваться и принимать решения;
- мысли о смерти и (или) самоубийстве;
- нестабильный аппетит, снижение или прибавление в весе;
- нарушенный сон (бессонница или гиперсомния).

Согласно МКБ-10, диагноз депрессии правомерен при наличии двух основных и не менее трех дополнительных симптомов. Еще одним обязательным критерием является длительность симптомов – две недели и более.

Для более коротких периодов диагноз может быть установлен только в случае быстро развившихся и необычно тяжелых клинических проявлений.

Согласно данным более поздних клинических наблюдений [4], к дополнительным признакам относятся суточные колебания настроения с усилением депрессии по утрам, снижение полового влечения, нарушение концентрации внимания.

Целенаправленный сбор анамнеза можно проводить, выделяя признаки позитивной аффективности (то есть симптомов, которых ранее не было: тоска, тревога, идеи малоценности, суицидальные мысли) и негативной (исчезновение или снижение свойственных ранее эмоциональных переживаний: ослабление влечения к жизни, мучительное чувство утраты эмоций, утрата чувства наслаждения и способности испытывать удовольствие) [9].



Следует иметь в виду, что депрессия не всегда имеет четкую клиническую картину. На начальной стадии симптомы депрессии слабо выражены, чаще это проблемы со сном (особенно характерно раннее пробуждение), раздражение, отказ от нормального выполнения обязанностей.

На более поздних стадиях депрессия способна приобретать черты многоликости. Тревожная депрессия отличается от классической – ее соматические симптомы разнообразны и зависят от смены настроения. В общей картине заметны признаки вегетативной лабильности. Депрессивное расстройство у алкоголиков может носить агрессивно-дисфорический оттенок. У пожилых пациентов депрессия зачастую коморбидна с тяжелыми соматическими заболеваниями [10], проявления которых могут завуалировать или скрыть депрессивную симптоматику.

Выявление случаев депрессии врачами общей практики затруднено, поскольку в половине случаев пациенты стараются умолчать о симптомах депрессии, особенно в начальной стадии заболевания. В связи с этим тем, кто предположительно страдает депрессией, необходимо проводить психодиагностическое обследование, позволяющее не только установить наличие депрессии, но и определить степень ее выраженности. Признанными диагностическими методиками являются шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS). В общемедицинской практике обычно используется госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. В варианте, адаптированном для применения в России, шкала содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствуют четыре варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. Преимущество этой шкалы состоит в простоте применения и обработки, а также предствлении результата в баллах и возможности его сравнения с нормой. Это упрощает обсуждение с больным результатов тестирования. Психодиагностические методики не являются самостоятельным диагно-

стическим инструментом и применяются только вместе с оценкой клинических проявлений заболевания. В случае отказа пациента от психодиагностического тестирования для вынесения заключения приходится ограничиваться беседой, акцентируя внимание на выявлении невербальных признаков депрессии. К ним относятся характерная поза с опущенной головой, устремленный в пол взгляд, сдержанные жесты, сдвинутые к переносице брови, опущенные уголки рта, обедненная мимика, тихий голос, монотонность изложения жалоб. Указанные признаки могут быть выражены в незначительной степени, но в совокупности диагностически значимы.

Третий этап диагностики подразумевает проведение дифференциального диагноза между обострением хронического гастроэнтерологического заболевания с депрессивной реакцией на болезнь и депрессией с соматическими симптомами.

В данном аспекте важно понимание «объективной» и «субъективной» тяжести болезни [11]. Без сомнения, одни заболевания объективно тяжелее других (например, исходя из критерия летальности, вероятности инвалидности и утраты трудоспособности). В гастроэнтерологии тяжелыми болезнями считаются прежде всего пациенты с хроническими заболеваниями печени (цирроз, болезнь Вильсона – Коновалова и др.) и воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), особенно при тяжелом течении с частым рецидивированием и развитием осложнений. В эту же группу входят онкологические больные, в том числе пациенты после операции на органах брюшной полости в случае развития инвалидизирующих нарушений функционирования организма (спаечная болезнь, синдром короткой кишки, болезнь оперированного желудка и др.). Целенаправленной разъяснительной беседы с больным требуют диагнозы, которые так или иначе связаны с представлением о возможном озлокачествлении (например, пищевод Барретта). Кроме того, возникновение депрессивных реакций характерно в ситуации впервые установленного диагноза. Особенно

это касается пациентов, у которых возникновение заболеваний накладывает отпечаток на дальнейший образ жизни. Наглядный пример – больные целиакией, которые должны пожизненно соблюдать безглютеновую диету.

Ошибочно думать, что к группе пациентов с депрессивным компонентом в отношении к болезни могут быть отнесены только больные тяжелой соматической патологией. Как показывает практика, взгляды врача и пациента на тяжесть клинической ситуации могут существенно различаться.

Необходимо отметить, что пациенты далеко не всегда доверяют медицинским данным и склонны анализировать ситуацию сквозь призму субъективной тяжести болезни. На основании данных, полученных из различных информационных источников, в частности Интернета, у них формируется собственное представление о болезни, которое зависит не только от соматического диагноза, но и от личностных особенностей.

По степени выраженности депрессивные реакции на болезнь не достигают значительной степени выраженности, но это нельзя считать абсолютным диагностическим критерием. Показательным (но необязательным) является и улучшение настроения при наличии позитивных сдвигов в самочувствии и результатах лабораторно-инструментального обследования.

Лечение

Определившись с диагнозом, необходимо решить вопрос о тактике ведения больного. Если речь идет о реакции на болезнь, можно ограничиться деонтологической работой, особенно в тех случаях, когда пациент негативно относится к консультации специалиста. При этом явно недостаточно простого заверения в том, что «все не так уж плохо». Больной нуждается в подробном разборе результатов анализов и данных обследования, а также обсуждении всех возникших вопросов с акцентом на положительных сдвигах в самочувствии.

При наличии предположительно-го диагноза «депрессия» пациента направляют на консультацию психиатра. Однако, как свидетельствуют клинические наблюдения, боль-



шинство гастроэнтерологических больных с депрессией избегают обращения к специалистам данного профиля. Самой частой причиной этого являются опасения социальной стигматизации, которой подвержены в современном обществе как психические больные, так и психиатрические службы. В связи с этим большинство пациентов остается под наблюдением гастроэнтерологов.

При отказе больного от консультации психиатра в случае депрессии легкой или умеренной выраженности гастроэнтеролог имеет право назначить антидепрессанты. При неэффективности адекватных доз препаратов при продолжительности курса не менее одного месяца, а также при непереносимости медикаментозных препаратов пациент должен проконсультроваться с психиатром.

Кроме того, консультация психиатра обязательна:

- ✓ при тяжелой депрессии (абсолютное показание – наличие суицидальных мыслей и/или намерений и тем более действий);
- ✓ наличии в прошлом аналогичных расстройств, потребовавших лечения у психиатров;
- ✓ необходимости проведения дифференциального диагноза с другими тяжелыми психическими расстройствами, при которых депрессивный компонент является лишь частью клинической картины заболевания.

Заключение

Ведение пациентов с депрессией – сложная задача для врачей-интернистов. Будучи уверенными в наличии гастроэнтерологического заболева-

ния, пациенты с соматическими проявлениями депрессии не теряют надежды «найти правильный диагноз» и настаивают на повторении инструментальных исследований (эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, современных рентгенологических и ультразвуковых исследований). При этом они не получают адекватной помощи, что способствует прогрессированию заболевания. В то же время сопутствующие психические расстройства нередко препятствуют проведению адекватной терапии соматических заболеваний, поскольку затрудняют контакт врача с пациентом, негативно влияют на приверженность последнего лечению. Сказанное подчеркивает необходимость расширения профессиональной компетенции гастроэнтерологов в сфере диагностики и лечения депрессии. ☉

Литература

1. Гуревич М.О. Психиатрия. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2014.
2. Кербинов О.В. Психиатрия. М.: Медицина, 2016.
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М.: Медицина, 1997.
4. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов) / под ред. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012.
5. Ромасенко Л.В., Махов В.М., Кузьмичев А.Ф., Кашеверова С.С. Психосоматический статус и качество жизни больных с функциональной диспепсией или результаты междисциплинарного исследования синдрома функциональной диспепсии (гастроэнтерологические и психиатрические аспекты) // Психосоматические расстройства в общей медицинской практике. Сборник материалов образовательного семинара. М., 2012.
6. Выборных Д.Э., Кикта С.Р. Лечение депрессии в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. № 6. С. 21–28.
7. Молдовану И.В. Расстройства желудочно-кишечного тракта. Абдоминальные боли // Вегетативные расстройства / под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
8. Плотникова Е.Ю., Селедцов А.М., Шамрай М.А. и др. Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии // Лечащий врач. 2012. № 10. С. 96.
9. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007.
10. Гусев Е.И. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
11. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕДпресс-информ, 2008.

Depressive Disorder in Gastroenterologist Practice

L.D. Firsova, MD, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

The frequency of depression is growing steadily in the modern world. Many patients with depression turn to the doctors of the general medical network (in particular, the gastroenterologists) with the complaints of an exclusively the somatic nature. The lecture is intended for the practicing gastroenterologists – the issues of differential diagnosis of gastroenterological complaints and somatic manifestations of depression, as well as the diagnosis of depression and psychological reactions to a disease with a depressive component are considered; the screening of the diagnosis of depression in accordance with ICD-10 recommendations is discussed.

Key words: depression, symptoms, gastroenterology

гастроэнтерология

Х ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

14-16 АПРЕЛЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»



2020

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ-инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природно-очаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК.
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве

Гевискон® Двойное Действие — препятствует возникновению рефлюкса¹, нейтрализует кислотный карман²

1

Препятствует рефлюксу¹

В течение 3 минут образуется альгинатный барьер

2

Нейтрализует кислотный карман²

Антацид облегчает симптомы диспепсии



1. Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь [мятная] от 06.07.2017.

2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin A., et al, An alginate-antacid formulation (Gaviscon® Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:59-66. А. Квятек С. Роман А. Фаридуддин Дж. Э. Пандольфино П. Дж. Кахрилас. Альгинат-антацидный состав (Гевискон® Двойное Действие суспензия) может устранить или сместить кислотный карман после приема пищи у пациентов с симптомами ГЭРБ.

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. Рег.уд. ЛП-001624; ЛП-001587. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Телефон горячей линии в России: 8 800 200 82 20 (звонок бесплатный). Дата выхода материала: 01.12.2019

ИНФОРМАЦИЮ О СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАХ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама

панкреатин® Пангрол®

Современный капсулированный ферментный препарат с высоким терапевтическим эффектом^{1,2}



Клинически доказано³:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВНПЖ*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2,32-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Минущикин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке [полная или частичная резекция органа]; после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройств ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № LC001292, Пангрол® 25000 № LC001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan_03_2018_Modul Утверждено 01.2019.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**