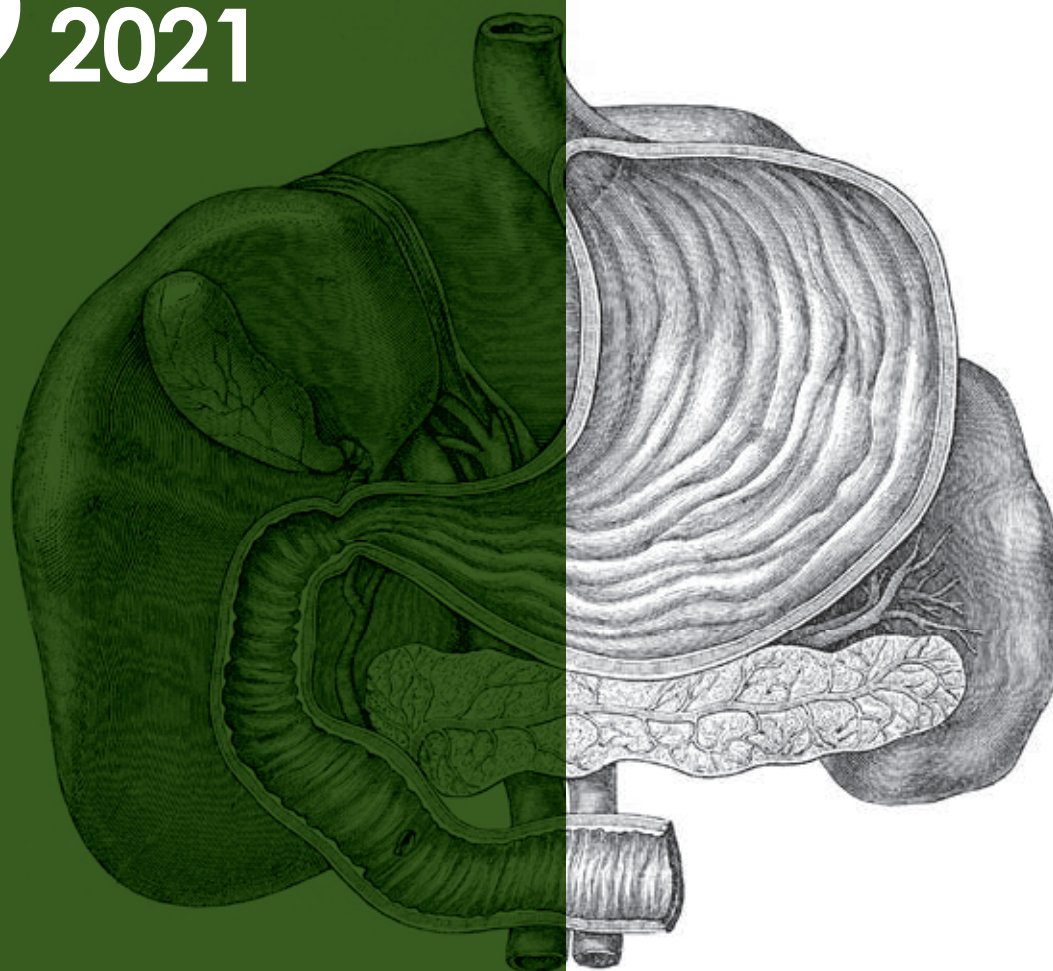


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **4** ТОМ 17
2021



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №1

Влияние ожирения
на течение
гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни

12

Оптимизация
диагностики целиакии
с помощью маркеров
проницаемости
слизистой оболочки
тонкой кишки

68

Значение
внутрипросветной
эндоскопии
при аутоиммунном
гастрите

76



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 4. 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)

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, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 4. 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)

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,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, 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. ИЛЫНА, 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. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, 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,
V.F. BEZHENAR, 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. PREOBRAZHENSAYA, 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. Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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. ZAGORODNYI, 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 N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза 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 4 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

- Гастроэнтерология в Новосибирске:
эффективное взаимодействие науки и практики 6
- Итоги IV Междисциплинарной конференции
Московского региона «Современные алгоритмы
и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» 10

Клинические исследования

- И.В. МАЕВ, И.Г. БАКУЛИН, Н.В. БАКУЛИНА,
С.В. ТИХОНОВ, М.С. ЖУРАВЛЕВА, Р.В. ВАСИЛЬЕВ,
Н.Г. КАЛАШНИКОВА, Л.В. ФЕДУЛЕНКОВА,
Э.Р. ВАЛИТОВА, Д.С. БОРДИН
Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ
у пациентов с ожирением 12
- Т.В. ЖЕСТКОВА, А.В. САНКИН, О.В. ЕВДОКИМОВА,
О.Н. ЖУРИНА
Особенности микробиоты желудка пациентов
с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями 22
- М.М. КУДИШИНА, И.В. КОЗЛОВА, А.Л. ПАХОМОВА,
А.П. БЫКОВА
Патология печени и желчного пузыря у пациентов
с воспалительными заболеваниями кишечника 28

Обзор

- И.В. МАТОШИНА, М.М. ФЕДОРИН, М.А. ЛИВЗАН,
С.И. МОЗГОВОЙ
Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных
ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога 34
- Д.С. БОРДИН, Т.Н. КУЗЬМИНА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ,
М.А. КИРЮКОВА, М.В. ЧЕБОТАРЕВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
И.Е. ХАТЬКОВ
Возможности применения рекомендаций Европейской
ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN)
по нутриционной поддержке больных острым
панкреатитом в российских реалиях 40
- М.В. МАЛЫХ, Е.А. ДУБЦОВА, Л.В. ВИНОКУРОВА,
М.А. КИРЮКОВА, Д.С. БОРДИН
Диагностика функциональной недостаточности
поджелудочной железы 52
- М.А. ЛИВЗАН, Т.С. КРОЛЕВЕЦ, Т.В. КОСТОГЛОД,
А.В. КОСТОГЛОД
Неалкогольная жировая болезнь печени: как избежать
ошибок в курации пациентов 62
- С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, А.А. НОВИКОВ,
А.А. БАБАНОВА, Е.В. БАУЛО, А.И. ПАРФЕНОВ
Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов
и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии 68

Клиническая практика

- С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, О.Н. ГУСЬКОВА, С.В. КОЛБАСНИКОВ,
Д.С. БОРДИН
Аутоиммунный гастрит: нерешенные вопросы
диагностики, значение внутриспросветной эндоскопии 76

Лекции для врачей

- Т.В. КОСТОГЛОД, Т.С. КРОЛЕВЕЦ, М.А. ЛИВЗАН
Новый взгляд на патогенез и возможности лечения
и профилактики аутоиммунных заболеваний
с позиции роли интестинального барьера
и синдрома повышенной кишечной проницаемости 82
- Л.Д. ФИРSOVA
Антидепрессанты в практике гастроэнтеролога 90

Contents

People. Events. Dates

- Gastroenterology in Novosibirsk:
Effective Interaction of Science and Practice
- The Results of IV Interdisciplinary Conference of the Moscow
Region 'Modern Algorithms and Standards of Treatment
in Gastroenterology and Hepathology'

Clinical Studies

- I.V. MAYEV, I.G. BAKULIN, N.V. BAKULINA,
S.V. TIKHONOV, M.S. ZHURAVLEVA, R.V. VASILYEV,
N.G. KALASHNIKOVA, L.V. FEDULENKOVA, E.R. VALITOVA,
D.S. BORDIN
Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD
in Obese Patients
- T.V. ZHESTKOVA, A.V. SANKIN, O.V. YEVDOKIMOVA,
O.N. ZHURINA
Features of the Stomach Microbiota of Patients
with *Helicobacter pylori*-Associated Diseases
- M.M. KUDISHINA, I.V. KOZLOVA, A.L. PAKHOMOVA,
A.P. BYKOVA
Pathology of the Liver and Gallbladder in Patients
with Inflammatory Bowel Diseases

Review

- I.V. MATOSHINA, M.M. FEDORIN, M.A. LIVZAN,
S.I. MOZGOVOY
Resistance of the Esophageal Mucosa in Patients with GERD:
the Dialogue Between Clinician and Pathologist
- D.S. BORDIN, T.N. KUZMINA, K.A. NIKOLSKAYA,
M.A. KIRYUKOVA, M.V. CHEBOTAREVA, YU.A. KUCHERYAVY,
I.E. KHATKOV
The Possibility of Implementing the ESPEN Guideline
on Clinical Nutrition
in Acute Pancreatitis
into Russian Clinical Practice
- M.V. MALYKH, E.A. DUBTSOVA, L.V. VINOKUROVA,
M.A. KIRYUKOVA, D.S. BORDIN
Diagnosis of the Pancreatic
Functional Insufficiency
- M.A. LIVZAN, T.S. KROLEVETS, T.V. KOSTOGLOD,
A.V. KOSTOGLOD
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: How to Avoid Mistakes
in Patient's Curation
- S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, A.A. NOVIKOV,
A.A. BABANOVA, E.V. BAULO, A.I. PARFENOV
The Role of Non-Invasive Markers of Enterocyte Damage
and Increased Permeability in the Pathogenesis of Celiac Disease

Clinical Practice

- S.V. SHCHELOCHENKOV, O.N. GUSKOVA,
S.V. KOLBASNIKOV, D.S. BORDIN
Autoimmune Gastritis: Unresolved Diagnostic Issues,
the Importance of Intraluminal Endoscopy

Clinical Lectures

- T.V. KOSTOGLOD, T.S. KROLEVETS, M.A. LIVZAN
A New Look at the Pathogenesis and Possibilities
of Treatment and Prevention of Autoimmune Diseases
with the Role of the Intestinal Barrier
and Increased Intestinal Permeability
- L.D. FIRSOVA
Antidepressants in the Practice of a Gastroenterologist

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Гастроэнтерология в Новосибирске: эффективное взаимодействие науки и практики

Современные достижения гастроэнтерологической школы Новосибирска основываются на богатом историческом наследии и постоянном совершенствовании научных подходов и практических методик. О решении актуальных организационных вопросов и внедрении инноваций в клиническую практику – в интервью с заслуженным врачом России, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, членом президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), д.м.н., профессором Мариной Федоровной ОСИПЕНКО и заведующей лабораторией гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», членом президиума РГА, д.м.н., профессором Светланой Арсентьевной КУРИЛОВИЧ.

Уровень развития научной и практической гастроэнтерологии в Новосибирске по праву может считаться одним из наиболее достойных в России. На каких принципах и кем создавалась эта научная школа?

М.Ф. Осипенко: Все началось в 1935 г. с открытием Новосибирского государственного медицинского института (НГМИ; в настоящее время Новосибирский государственный медицинский университет, НГМУ), где одной из первых была организована кафедра диагностики, частной патологии и терапии внутренних болезней, позднее переименованная в кафедру пропедевтики внутренних болезней. В годы становления вуза в качестве профессоров приглашались ведущие клиницисты со всей страны. У истоков развития гастроэнтерологии в нашем университете наряду с основателем кафедры

профессором Б.Я. Жодзишским стоял ученый с мировым именем, светило отечественной науки – академик АМН СССР А.Л. Мясников, руководивший кафедрой с 1937 по 1938 г.

Формирование кафедры, развитие научной и практической гастроэнтерологии неразрывно связаны с именами основателя физиологического направления в гастроэнтерологии нашего университета и создателем школы гастроэнтерологов в Новосибирске профессора А.Е. Гельфмана и его ученицы и последователя профессора Э.Ф. Канаевой.

Научная тематика этого периода включала исследования протективных свойств гастродуоденальной слизистой оболочки, в частности содержания муцинов, регуляцию желчеотделения, оценку состава желчи в норме и при различных патологиче-

ских состояниях, роли лизосомных ферментов в процессах ulcerации слизистой оболочки желудка и многое другое. Долгие годы под руководством профессора Э.Ф. Канаевой велась научная работа, посвященная вопросам реабилитационной терапии, включая сибирские курортные факторы (грязи, рапу, минеральные воды).

С.А. Курилович: Системное развитие школы научной и практической гастроэнтерологии Новосибирска неразрывно связано с созданием в 1968 г. на факультете усовершенствования врачей (ФУВ; в настоящее время факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей) кафедры терапии, возглавленной академиком РАМН Ю.П. Никитиным. Руководить новым курсом гастроэнтерологии было доверено



Актуальное интервью



С.А. Курилович

мне. У врачей нашего города появилась возможность регулярно посещать циклы первичной переподготовки и повышения квалификации по гастроэнтерологии. Помимо подготовки специалистов на кафедре активно развивались научные направления гастроэнтерологии. Так, во всех учебных планах была подробно представлена медицинская генетика, что стало одной из ярких особенностей нашей кафедры.

Сорок лет назад на основе базовой кафедры терапии ФУВ был создан Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, позднее переименованный в НИИ терапии и практической медицины СО РАМН (НИИТПМ). В его стенах появилась сначала группа, а затем и лаборатория гастроэнтерологии под моим руководством. В этой лаборатории в течение нескольких лет работала профессор Э.Ф. Канаева. С тех пор считается наиболее перспективной и удачно реализуется модель организации, основанная на интеграции образования, науки и практики по схеме «кафедра – лаборатория – клинические базы».



М.Ф. Осипенко

Какие научные направления в гастроэнтерологии развивают НГМУ и НИИТПМ?

М.Ф. Осипенко: На кафедре пропедевтики внутренних болезней последние два десятилетия активно изучаются вопросы дисплазии соединительной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Выполнялись исследования, касающиеся вопросов диагностики и лечения различных заболеваний кишечника, в том числе аномалий строения и положения и связанных с ними нарушений функции. При активном взаимодействии с доцентом кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФУВ, к.м.н. И.О. Светловой, Е.Ю. Валуйских, ведущими колопроктологами проводились исследования воспалительных заболеваний кишечника, а также глютенной энтеропатии, синдрома избыточного бактериального роста.

С.А. Курилович: Многие исследования в НИИТПМ выполняются в интеграции с рядом других учреждений РАН. Активно развивается направление исследований по изучению

возможностей использования физико-химических и оптических методов (диэлектрофорез эритроцитов, тонкослойная и газожидкостная хроматография, эллипсометрия, рамановская спектроскопия и др.) для разработки информативных и низкочастотных способов диагностики, дифференциальной диагностики и прогнозирования болезней органов пищеварения, в частности при жировой болезни печени и колоректальном раке. За последние годы по этим разработкам получено несколько патентов на изобретения, доклады наших сотрудников получали призовые места на международных и российских научных форумах.

Какие научные достижения новосибирских гастроэнтерологов признаны на международном уровне?

С.А. Курилович: Новосибирск стал лидером в области эпидемиологии гастроэнтерологических заболеваний благодаря участию НИИТПМ в международных программах MONICA и НАРИЕЕ, включающих факультативный гастроэнтерологический фрагмент. Наличие огромной базы данных в рамках международных исследований и регистров сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, ведущихся в институте с 1980-х гг., предоставило возможность изучать многолетние тренды заболеваний и перспективные исследования для выявления факторов риска, их персонифицированной оценки и разработки рискометров. Особый акцент сделан на разработке методов неинвазивной диагностики предраковых состояний и ранних дигестивных раков. Модифицирована тест-система «Гастропанель», совместно с НПО «Вектор-Бест» создана тест-система «ГастроСкрин-3». Эти тест-си-



Актуальное интервью

стемы широко используются в практике терапевтов и гастроэнтерологов уже много лет. Продолжаются работы по персонализации риска рака желудка, колоректального рака, рака поджелудочной железы. Выполняются межлабораторные исследования по жировой болезни печени как одному из компонентов метаболических расстройств. На базе клиники НИИТПМ разработан и внедрен ряд новых медицинских технологий.

Как организована гастроэнтерологическая служба города? Кто отвечает за внедрение в клиническую практику современных методов диагностики гастроэнтерологических заболеваний?

М.Ф. Осипенко: В Новосибирске успешно ведется диагностическая, лечебная и организационная работа по нашему профилю. Следует отметить, что ведущим новосибирским гастроэнтерологам удалось выработать ряд взаимно согласованных принципов в выборе научных направлений и решении организационных вопросов. Уже длительное время в нашем городе доступна образовательная программа, основанная на проведении многочисленных семинаров, круглых столов и ежегодного Сибирского гастроэнтерологического научного форума. Эти мероприятия помогают поддерживать высокий профессиональный уровень терапевтов и гастроэнтерологов Новосибирска и области.

При участии Е.Ю. Валуйских в городе успешно применяются такие новые методы диагностики заболеваний кишечника и билиарного тракта, как МР-энтероколонография, холангиография. Нашими совместными усилиями была создана и зарегистрирована одна из первых в России база данных больных воспалительными заболеваниями

ми кишечника. Внедрению современных методов диагностики болезней органов пищеварения также способствует укрепление связей между Медицинским консультативным центром НГМУ, клиникой, лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ и такими хорошо оснащенными новым оборудованием частными организациями, как «Центр новых медицинских технологий», «Гастроцентр». Все это расширяет возможности оказания квалифицированной помощи пациентам, страдающим заболеваниями пищеварительной системы.

С.А. Курилович: Немаловажно, что многие сотрудники лаборатории гастроэнтерологии НИИТПМ кроме активной исследовательской работы преподают на кафедрах НГМУ, в том числе и на кафедре пропедевтики внутренних болезней. В процессе обучения важно формировать и поддерживать постоянный интерес студентов как к практической гастроэнтерологии, так и к научным исследованиям. Выпускники вуза должны приходить на рабочие места с развитыми навыками применения на практике новейших достижений научной гастроэнтерологии, знать о перспективах ее развития и уметь поддерживать свой профессионализм за счет получения актуальных знаний.

Какова динамика развития гастроэнтерологических заболеваний в регионе?

С.А. Курилович: Участие специалистов лаборатории гастроэнтерологии в ряде эпидемиологических исследований позволяет проследить определенные тенденции распространения тех или иных нозологий. Полноценные эпидемиологические (популяционные) исследования с оценкой распространенности по гастроэнтерологиям выполнены только

в Сибири. В остальных исследованиях правильнее будет говорить о частоте выявления среди отдельных групп, например среди обратившихся в поликлинику, среди пациентов какого-то учреждения и т.д.

Эпидемиологические исследования помогли выявить отчетливую динамику снижения инфицированности подростков *Helicobacter pylori* и менее отчетливую, пока не достигшую достоверности тенденцию к снижению распространенности *H. pylori* среди взрослого населения Новосибирска. Кроме того, выявлена тенденция к снижению распространенности синдрома диспепсии среди подростков, а также снижение заболеваемости язвенной болезнью. В Новосибирске отмечается отчетливый многолетний тренд к снижению заболеваемости раком желудка, хотя в целом цифры заболеваемости и смертности пока остаются высокими и соответствуют средним российским показателям.

Какие направления научной деятельности в области гастроэнтерологии рассматриваются сегодня как наиболее приоритетные?

М.Ф. Осипенко: В первую очередь это скрининг предраковых состояний и ранних дигестивных раков. С развитием этого направления связаны необходимость в разработке приемлемых общероссийских или региональных вариантов скрининга и рискометров, изучение воспалительных заболеваний кишечника с акцентом на региональных особенностях.

С.А. Курилович: К числу приоритетных направлений нашей научной деятельности, безусловно, следует отнести изучение роли желудочной и кишечной микрофлоры, долговременных последствий COVID-19. ●



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Итоги IV Междисциплинарной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии»

IV Междисциплинарная конференция Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» состоялась 10 февраля 2021 г. в онлайн-формате. В конференции приняли участие гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты и врачи общей практики из всех регионов России. Всего к мероприятию присоединилось свыше 3000 врачей-специалистов.

К участию в конференции, научным организатором которой стала Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации, присоединились профессор, доктор медицинских наук и по совместительству сотрудники ведущих научных центров страны. В мероприятии приняли участие представители Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, ЦГМА Управления делами Президента РФ, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Тверского государственного медицинского университета.

Во время докладов ведущих клиницистов и представителей научного сообщества страны обсуждались вопросы ведения пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. Эксперты обсуждали сложности диагностики и лечения пациентов с не-

эрозивной рефлюксной болезнью, функциональными расстройствами кишечника и билиарного тракта, дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии, некомпенсированными заболеваниями печени и COVID-19.

С приветственным словом выступил Олег Николаевич МИНУШКИН, профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ЦГМА Управления делами Президента РФ: «Уважаемые коллеги, позвольте мне открыть IV Междисциплинарную конференцию Московского региона „Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии“, посвященную современным стандартам ведения гастроэнтерологических больных. Позвольте мне выразить надежду, что мы не зря с вами собрались в такое сложное время, во время пандемии. Отрадно, что мы не утратили желание учиться, совершенствоваться и встречаться. Надеюсь, что конференция окажется полезной для всех нас».

К участникам конференции также обратился профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, д.м.н. Леонид Борисович ЛАЗЕБНИК. Подчеркнув беспре-

цедентный состав лекторов и спикеров, Леонид Борисович заявил: «Нашим слушателям сегодня в какой-то мере повезло. Я надеюсь, что врачи услышат что-то новое и сделают определенные выводы. Им станет легче и интереснее работать». Он выразил надежду, что пациентам, с которыми будут работать такие врачи, доводы ведущих специалистов также окажутся полезными.

После приветственного слова профессор Л.Б. Лазебник перешел к своему докладу, который касался сложностей ведения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Он поделился алгоритмом ведения первичных пациентов с синдромом диспепсии и изжогой, а также рассказал о синдроме перекреста в практике врача-гастроэнтеролога и представил конкретные схемы терапии, в частности для пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника (СРК).

К участникам конференции обратился Алексей Андреевич САМСОНОВ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Его доклад прозвучал на актуальную тему – «Постинфекционный СРК». Отметим, что СРК посвятили свои выступления еще несколько лекторов. Так, к.м.н., гастроэнтеролог клиники «Рассвет» Алексей Оле-



Здравоохранение сегодня

гович ГОЛОВЕНКО поделился с врачами тем, что нужно сказать пациенту с такой патологией при назначении препаратов. Он рассказал о факторах неудовлетворенности лечением и предложил конкретные алгоритмы общения с такими больными, чтобы повысить их приверженность терапии СРК.

Эксперты возложили особую надежду на вводимую в клиническую практику концепцию «регуляторного каскада», которая позволит улучшить результаты фармакотерапии. Принципам фармакотерапии на IV Междисциплинарной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» были посвящены сразу несколько докладов. В рамках конференции состоялся симпозиум «Экспертная гастроэнтерология: диагностирую и лечу». На симпозиуме обсуждались последние новости в области панкреатологии в связи с новыми рекомендациями, лечение функциональных расстройств кишечника и билиарного тракта, диагностики и лечение стеатогепатитов и ведение пациентов с геморроем. Вопросы патологий ЖКТ и печени во время пандемии коронавирусной инфекции и ее влияния на течение заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, вызвали большой интерес у специалистов. Александр Игоревич ПАВЛОВ, начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии, главный гастроэнтеролог 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, рассказал о некомпенсированных заболеваниях печени и COVID-19. Эксперт начал свой доклад с разбора клинического случая пациентки с циррозом печени и окклюзивным тромбозом воротной и селезеночной вен в подострой стадии. А.И. Павлов проанализировал результаты сразу нескольких исследований, в ходе которых у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдалась декомпенсация функции печени. В докладе подчеркивалось,

что все пациенты, госпитализированные из-за декомпенсации функции печени, должны тестироваться на коронавирус.

В прямом эфире состоялась дискуссия клинициста и фармаколога по вопросам ведения пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наиболее распространенными побочными эффектами приема НПВП являются осложнения со стороны ЖКТ. Профессор Елена Владимировна ГОЛОВАНОВА и профессор Елена Николаевна КАРЕЕВА обсудили факторы риска развития НПВП-индуцированной гастропатии и возможности ее профилактики.

Тактикой ведения пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике поделился Юрий Алексеевич КРАВЧУК, профессор 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Он подчеркнул ценность конференции, отметив, что врачи не всегда успевают прочитать новые версии методических рекомендаций Минздрава по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией, а во время таких мероприятий они могут прослушать много полезной информации в кратком формате. Ю.А. Кравчук рассказал о патогенезе и осложнениях у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Особое внимание он уделил коморбидным пациентам в гастроэнтерологической практике. Профессор также сделал уникальный обзор исследования о распространенности и смертности пациентов с COVID-19 и желудочно-кишечными симптомами.

В рамках IV Междисциплинарной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» состоялась дискуссия на тему выбора гепатопротекторов с антиоксидантным действием. Профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент

фонда «Доказательная медицина», д.м.н. Алексей Олегович БУЕВЕРОВ выступил с докладом о патогенетических и клинических аспектах фиброгенеза и оксидативного стресса. Продолжил дискуссию заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница», к.м.н., доцент Юрий Александрович КУЧЕРЯВЫЙ, который рассказал об экспериментальных и клинических эффектах силимарина. В частности, ведущий гастроэнтеролог объяснил антифибротическое противовоспалительное действие силимарина на модели метаболического синдрома *in vivo*. В докладе также приводились результаты клинического исследования применения силимарина у пациентов с циррозом печени.

Кроме того, на мероприятии прошел мастер-класс по функциональным заболеваниям ЖКТ. Эксперты обсудили патогенетические аспекты и принципы лечения таких заболеваний, в том числе СРК.

С заключительным докладом выступила заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Елена Анатольевна ДУБЦОВА. Она отметила проблему абдоминальной боли в практике клинициста. Елена Анатольевна рассказала о причинах абдоминальной боли при хроническом панкреатите (ХП) и предложила схемы терапии заболевания, основываясь на российском консенсусе по диагностике и лечению ХП.

Профессор О.Н. Минушкин поблагодарил всех лекторов и врачей за участие в IV Междисциплинарной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» и подчеркнул, что онлайн-формат мероприятия никак не отразился на живом общении специалистов. «Все мы обогатились новыми знаниями и готовы идти в бой за жизнь и здоровье пациентов», – заявил он. ☉

Официальная страница конференции: gastromedforum.ru



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

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

³ Сеть многопрофильных клиник «ОСНОВА»

⁴ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁵ Тверской государственный медицинский университет

Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением

И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН¹, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.², Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.², С.В. Тихонов, к.м.н.², М.С. Журавлева, к.м.н.², Р.В. Васильев³, Н.Г. Калашникова⁴, Л.В. Федуленикова, к.м.н.⁴, Э.Р. Валитова, к.м.н.⁴, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 4, 5}

Адрес для переписки: Сергей Викторович Тихонов, sergeyvt2702@gmail.com

Для цитирования: Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20

Актуальность. Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевания XXI в. Ожирение является фактором риска ГЭРБ, оказывает значимое негативное влияние на ее течение, обуславливает неэффективность стандартных терапевтических подходов.

Материал и методы. В исследовании участвовали 1433 пациента, получавших терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) по поводу неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) или эрозивного эзофагита (ЭЭ). Период наблюдения составил два месяца и включал в себя три визита с четырехнедельным интервалом. Особое внимание уделялось влиянию избыточного веса (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²) и абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см) на течение ГЭРБ и эффективность кислотосупрессивной терапии.

Результаты. НЭРБ диагностирована у 618 (48,1%) пациентов, ЭЭ – у 614 (47,8%) пациентов. Избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м²) выявлен у 901 (62,7%) пациента, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) – у 284 (19,9%) пациентов. Абдоминальное ожирение определялось у 380 (56%) женщин и 193 (39%) мужчин. Пациенты с ИМТ > 25 кг/м² и абдоминальным ожирением имели более выраженную симптоматику по результатам опросника GERD-Q. Пациенты с НЭРБ и ЭЭ не отличались между собой по ИМТ и ОТ. Эффективность терапии ИПП к четвертой неделе не зависела от ИМТ и ОТ, однако пациенты без избыточного веса и абдоминального ожирения чаще достигали клинико-эндоскопической ремиссии заболевания к восьмой неделе терапии. Участники исследования в 96% случаев получали терапию ИПП рабепразолом.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, ожирение, абдоминальное ожирение, коморбидность, ингибиторы протонной помпы, рабепразол

Введение

В современном обществе в структуре заболеваемости преобладают хронические неинфекционные заболевания, имеющие преимущественно мультифакторный характер и гетерогенный патогенез [1].

Подход к изолированному изучению этиологии и патогенеза, эффективный для инфекционных заболеваний, неоптимален для большинства неинфекционных патологий, особенно при исследовании

биопсихосоциальных психосоматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника и ожирение.



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20%, в Москве – 23,6%, в других городах России – 13,3% [2, 3]. Согласно классическим представлениям, в основе рефлюксной болезни лежит патологический заброс кислого содержимого желудка в пищевод, приводящий к возникновению беспокоящих пациента жалоб и/или повреждению слизистой оболочки пищевода. Основными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация [4].

Дальнейшее изучение патогенеза ГЭРБ, в том числе при неэффективности кислотосупрессивной терапии, выявило существенную гетерогенность заболевания, значимое влияние на его течение ряда сопутствующих болезней. Сочетание ГЭРБ с заболеваниями желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей способствовало выделению формы болезни, в основе которой лежат смешанные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), содержащие желудочный сок, желчь и секрет поджелудочной железы. Примером межсистемной коморбидности служит наличие у пациентов с резистентной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) изжогой различных психопатологических состояний. Изучение данного факта позволило выявить функциональную изжогу – состояние, обусловленное висцеральной гиперчувствительностью, сопровождающей расстройство тревожного и депрессивного спектра [5, 6].

По мнению экспертов, принимавших участие в создании Лионского консенсуса в 2018 г., ГЭРБ – сложное комплексное заболевание с гетерогенной симптоматикой и мультифакторным патогенезом, при котором неэффективны упрощенные ди-

агностические алгоритмы и безоговорочные классификации [7]. В последние годы активно изучаются ожирение и ассоциированные с ним состояния [8–11]. Взаимосвязь ГЭРБ и ожирения заслуживает особого внимания, особенно с учетом эпидемиологических данных. Наблюдаемая в настоящее время пандемия ожирения сопровождается увеличением распространенности ГЭРБ, а также трехкратным увеличением заболеваемости аденокарциномой пищевода [12].

Изучение взаимного влияния коморбидных заболеваний, в частности ГЭРБ и ожирения, способствует уточнению механизмов патогенеза, разработке эффективных вариантов профилактических и терапевтических воздействий. В частности, показано увеличение градиента давления, направленного из желудка в пищевод, по мере повышения ИМТ [13].

В статье представлены результаты наблюдательного исследования, в котором участвовали 1433 пациента с ГЭРБ, получавших терапию ИПП. Особое внимание уделяется коморбидности ГЭРБ и ожирения, влиянию ожирения на течение ГЭРБ, обсуждению возможных механизмов данной связи.

Материал и методы

В исследовании участвовали 1433 пациента (595 (42%) мужчин, 838 (58%) женщин) с ГЭРБ из Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга. Средний возраст обследуемых составил 48 ± 16 лет. Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании типичной клинической картины заболевания (изжога и/или регургитация) и/или выявления эрозивного эзофагита (ЭЭ), классифицируемого по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1995 г.). Использовались методы дифференциальной диагностики диспепсии [14].

У 618 (48,1%) больных диагностирована неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ),

у 614 (47,8%) – ЭЭ, у 35 (3,4%) пациентов – пищевод Барретта, у 7 (0,7%) – стриктуры пищевода. Срок наблюдения за пациентами с НЭРБ и ЭЭ составил восемь недель и включал три визита, проводимых с четырехнедельным интервалом. Больным, достигшим клинической и эндоскопической ремиссии на втором визите, была назначена поддерживающая антисекреторная терапия. Пациентам с сохранявшейся симптоматикой и/или ЭЭ была продолжена терапия ИПП в прежнем объеме. 1097 (75%) пациентам назначали ИПП рабепразол (Парие®), характеризующийся высокой эффективностью и минимальным риском развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий. На скрининговом визите проводилось антропометрическое обследование, включавшее определение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, пациенты с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² расценивались как пациенты с избыточным весом, пациенты с ИМТ > 30 кг/м² – как пациенты с ожирением (ИМТ 30–34,9 кг/м² – ожирение 1-й степени, ИМТ 35–39,9 кг/м² – ожирение 2-й степени, ИМТ > 40 кг/м² – ожирение 3-й степени). Абдоминальное ожирение диагностировалось у мужчин при ОТ > 94 см, у женщин – при ОТ > 80 см.

В динамике на трех визитах у пациентов оценивалась выраженность жалоб с помощью опросника GERD-Q, содержащего шесть вопросов, разбитых на три группы:

- группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза ГЭРБ: изжога и регургитация;
- группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз ГЭРБ под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;
- группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующие

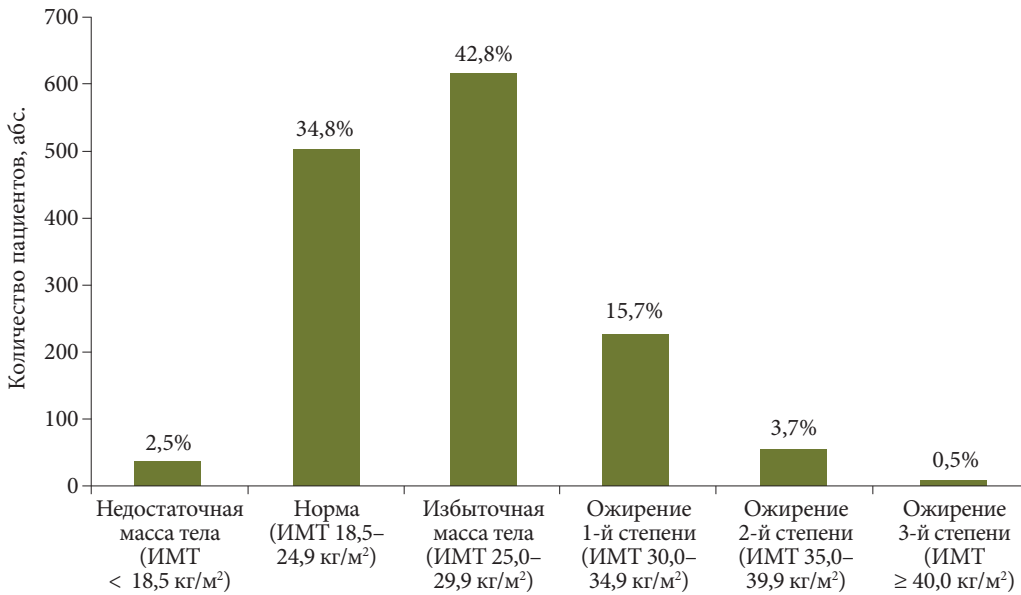


Рис. 1. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины ИМТ

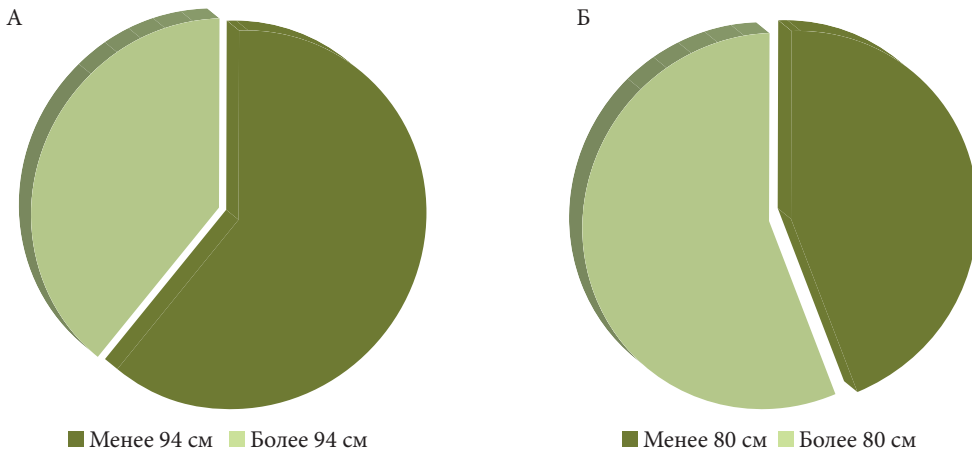


Рис. 2. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины окружности талии: А – мужчины; Б – женщины

в пользу диагноза ГЭРБ: нарушение сна и прием дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами ГЭРБ.

По результатам тестирования с помощью опросника GERD-Q пациент может набрать от 0 до 18 баллов: 0–7 баллов – диагноз ГЭРБ маловероятен, 8–10 баллов – умеренно вероятен, свыше 11 баллов – высоковероятен. У пациентов с НЭРБ контрольное эндоскопическое исследование не проводилось. У пациентов с ЭЭ контрольная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) осуществлялась между

четвертой и восьмой неделями в соответствии с привычной для лечащего врача практикой. Полученные данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программ SPSS методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от вели-

ны ИМТ представлено на рис. 1. Минимальный ИМТ пациентов составил 15,09 кг/м², максимальный – 53,99 кг/м², медиана ИМТ – 26,3 кг/м². ИМТ > 25 кг/м² отмечался у 901 (62,7%) пациента, ожирением страдали 284 (19,9%) пациента.

ИМТ участников исследования закономерно увеличивался с возрастом, при этом коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,39, что оценивается как прямая связь умеренной силы.

По данным измерения ОТ, абдоминальное ожирение выявлено у 380 (56%) женщин и 193 (39%) мужчин. Можно предположить, что именно абдоминальный фенотип ожирения увеличивает риск ГЭРБ, а ОТ имеет более высокое прогностическое значение, чем ИМТ. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины ОТ представлено на рис. 2.

Среди участников исследования с избыточным весом и абдоминальным ожирением была более выражена симптоматика заболевания, оцениваемая с помощью опросника GERD-Q. С помощью критерия Манна – Уитни были выявлены достоверно более высокие результаты по опроснику GERD-Q для пациентов с ИМТ > 25 кг/м², для женщин с ОТ > 80 см и мужчин с ОТ > 94 см. Достоверно более высокие результаты при тестировании на основании опросника GERD-Q также отмечались у мужчин и пациентов старше 45 лет.

Распределение пациентов по количеству набранных баллов с помощью опросника GERD-Q в зависимости от величины ИМТ и ОТ представлено на рис. 3 и 4. Пациенты с избыточным весом (ИМТ > 25 кг/м²) набрали достоверно большее количество баллов – $10,5 \pm 2,1$ балла по сравнению с пациентами с ИМТ < 25 кг/м² – $8,1 \pm 2,7$ балла ($p = 0,01$) (рис. 3). Пациенты с ГЭРБ и абдоминальным ожирением также имели достоверно



более высокие показатели при тестировании с помощью опросника GERD-Q – $10,3 \pm 1,8$ балла, чем пациенты с ГЭРБ без абдоминального ожирения – $8,7 \pm 2,2$ балла ($p = 0,02$).

При обработке данных не было выявлено достоверных отличий по ИМТ и ОТ в группе пациентов с НЭРБ и ЭЭ. При использовании Н-критерия Краскела – Уоллиса не установлено достоверного влияния ИМТ и величины ОТ на выраженность ЭЭ. Показатели ИМТ и ОТ не коррелировали с выраженностью ЭЭ по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1995 г.).

На втором визите, после четырехнедельной кислотосупрессивной терапии, клиническая ремиссия заболевания, оцениваемая на основании опросника GERD-Q, отмечалась у 72% пациентов. При проведении контрольной ЭГДС через четыре недели эрозии в пищеводе отсутствовали у 74% пациентов. Эпителизация эрозий отмечалась у 223 (71%) пациентов с ЭЭ степени А, 127 (68%) пациентов с ЭЭ степени В, 23 (79%) пациентов с ЭЭ степени С и у 2 (25%) пациентов с ЭЭ степени D.

Группы пациентов, клинически и эндоскопически ответивших и не ответивших на проводимую четырехнедельную кислотосупрессивную терапию, по величине ИМТ и ОТ между собой достоверно не отличались. Так, у пациентов с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² ремиссия заболевания отмечалась в 339 (73%) случаях, при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – в 407 (72%), у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) – в 189 (71%) случаях. К третьему визиту, через восемь недель после первичного визита и старта антисекреторной терапии, клиническая и эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 1184 (94%) пациентов.

С помощью критерия Манна – Уитни было выявлено влияние ИМТ и ОТ на эффек-



Рис. 3. Распределение пациентов по количеству набранных баллов опросника GERD-Q в зависимости от величины ИМТ

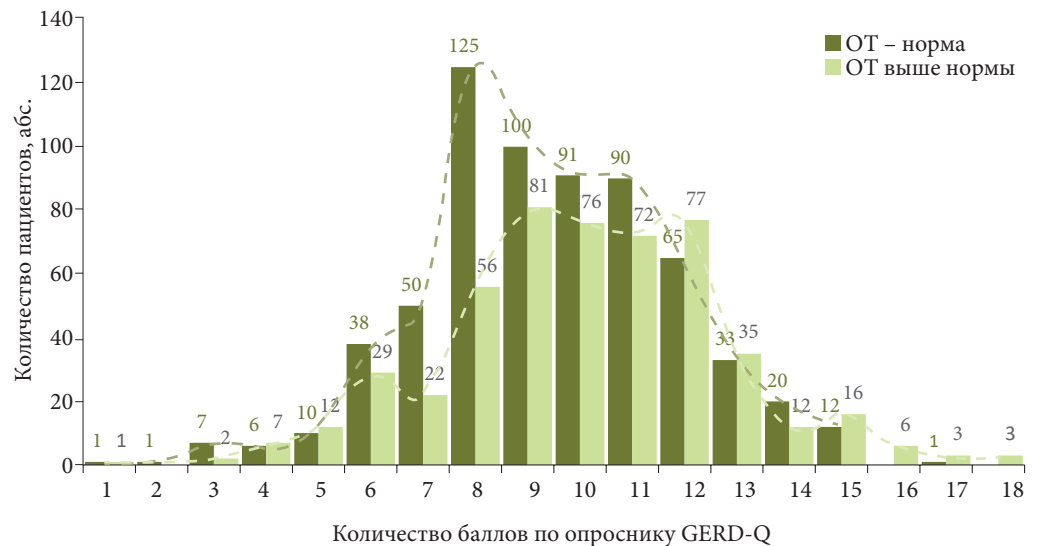


Рис. 4. Распределение пациентов по количеству набранных баллов опросника GERD-Q в зависимости от величины ОТ

тивность восьминедельной терапии. Неэффективность терапии ИПП отмечалась у 11% пациентов с ожирением и 13% больных с абдоминальным ожирением. У пациентов с ИМТ < 25 кг/м² и отсутствием абдоминального ожирения неэффективность терапии зарегистрирована в 5 и 4,3% случаев ($p = 0,02$ и $p = 0,009$ соответственно). Группы пациентов, ответивших и не ответивших на терапию ИПП через восемь недель терапии, достоверно отличались по ИМТ и ОТ. В группе пациентов, у которых проводимое лечение оказалось эффектив-

ном, средний ИМТ составил $24,3 \pm 3,8$ кг/м², ОТ – $86,0 \pm 5,1$ см, в группе пациентов, не ответивших на лечение, – $28,8 \pm 5,5$ кг/м² и $93 \pm 4,1$ см соответственно ($p = 0,03$ и $p = 0,04$).

Ремиссия заболевания к восьмой неделе наблюдалась у 1140 (93%) пациентов, получавших терапию рабепразолом, и 32 (84%) пациентов, получавших терапию декслансопразолом. Сравнение с группами пациентов, получавших терапию другими ИПП, не проводилось с учетом малого количества наблюдений в группах омепразола, пантопразола и эзомепразола. Максималь-



Ведущие механизмы развития ГЭРБ при ожирении

Механизм	Комментарий
Повышение внутрибрюшного и интрагастрального давления	Висцеральная жировая ткань, локализуясь преимущественно интраабдоминально, способствует увеличению внутрибрюшного и интрагастрального давления, а также градиента давления, направленного из желудка в пищевод, что в свою очередь приводит к развитию ГЭР
Ослабление внешних ножек диафрагмы, приводящее к формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	В процессе вдоха повышение интрагастального давления и нарастание желудочно-пищеводного градиента пропорционально ИМТ. У пациентов с ожирением во время вдоха происходит хроническое выраженное разобщение зон давления НПС и ножек диафрагмы, что обуславливает возникновение и прогрессирование хиатальной грыжи [13, 28]
Изменение моторики верхних отделов ЖКТ: дуоденогастральные рефлюксы, нарушение работы НПС, изменение пищеводного клиренса	При абдоминальном ожирении преобладают нектислые ГЭР, содержащие желчные кислоты [29]. При ожирении увеличивается количество транзиторных расслаблений НПС, при этом базальный тонус НПС значимо не изменяется [16]
Провоспалительное действие висцеральной жировой ткани	Висцеральная жировая ткань метаболически активна и выделяет различные провоспалительные субстанции – лептин, амелин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины. Данные вещества поддерживают воспаление в дистальном отделе пищевода, влияют на секреторную и моторную активность верхних отделов ЖКТ [30, 31]
Изменение гормональной активности	Гиперэстрогемия, нередко встречающаяся у пациентов с ожирением, может оказывать негативное влияние на секреторную и моторную активность верхних отделов ЖКТ, предрасполагая к развитию ГЭРБ. Известно, что женщины в перименопаузе, а также женщины в постменопаузе, получающие заместительную гормональную терапию, имеют повышенный риск ГЭРБ по сравнению с женщинами в постменопаузе, не получающими лечения [32]
Психопатологические особенности пациентов с ожирением	Различные психопатологические расстройства, коморбидные ожирению, способствуют увеличению чувствительности слизистой оболочки пищевода к ГЭР [33]

Примечание. НПС – нижний пищеводный сфинктер. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ная эффективность терапии (ремиссия заболевания у 989 (95%) пациентов) достигалась на фоне применения препарата Париет®.

Обсуждение

Наличие связи ожирения с ГЭРБ было продемонстрировано и в предшествующих исследованиях. Так, увеличение ИМТ на 3,5 кг/м² способствует достоверному повышению частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ [15]. Увеличение веса на 5 кг за один год приводит к увеличению риска новых симптомов ГЭРБ в 2,7 раза [16]. В немецком исследовании вероятность ГЭРБ увеличивалась в 1,8 раза при избыточном весе и в 2,6 раза при ожирении [17].

Метаанализ 12 работ продемонстрировал, что в отличие от пациентов с ИМТ > 25 кг/м² у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² наиболее грозное осложнение ГЭРБ – аденокарцинома пищевода развивается в 4,76 раза чаще [18].

В проведенном нами исследовании у 19,9% пациентов ИМТ превышал 30 кг/м², что ниже отечественных популяционных данных.

В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ ожирение было выявлено у 29,7% россиян [19]. При этом более 60% участников исследования имели избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м²), а абдоминальное ожирение диагностировалось у 56% женщин и 39% мужчин.

Данный факт может свидетельствовать о недостаточной чувствительности ИМТ при диагностике ожирения как фактора патогенеза ГЭРБ. Известно, что у пациентов с висцеральным ожирением ИМТ может быть ниже 30 кг/м² в случае недостаточности мышечной массы – так называемое саркопеническое ожирение. Данная ситуация нередко встречается у нетренированных и/или пожилых пациентов [20].

Исходя из современных представлений именно увеличение ОТ имеет большее прогностическое значение в плане повышения риска метаболических осложнений, включающих эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания [21]. При ГЭРБ висцеральный жир, локализуясь преимущественно в брюшной полости, приводит к повышению интрагастрального давления, возникновению моторных нарушений в гастроэзофагеальной зоне, потенцирует воспалительные процессы в слизистой оболочке пищевода.

В исследовании D.A. Corley и соавт. (2007 г.) было показано, что именно висцеральное ожирение ассоциировано с более тяжелыми формами ГЭРБ, в частности с пищеводом Барретта [22].

Количество баллов по опроснику GERD-Q было достоверно выше у пациентов с ИМТ > 25 кг/м² и пациентов с абдоминальным ожирением. При этом достоверной разницы между пациентами с НЭРБ и ЭЭ, а также между пациентами с различными степенями ЭЭ по ИМТ и ОТ не обнаружено.

В ряде предшествующих исследований показано, что при увеличении ИМТ у пациентов возрастает риск более серьезного эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода [23]. Данный факт объясняется увеличением процента времени закисления в пищеводе в течение суток на фоне увеличения ИМТ и ОТ.



Отсутствие разницы в величине ОТ и ИМТ между пациентами с НЭРБ и ЭЭ, продемонстрированное в нашей работе, может быть связано с психологическими особенностями у ряда пациентов с ожирением. Так, большее количество баллов по опроснику GERD-Q может быть связано не только с увеличением количества и продолжительности гастроэзофагеальных рефлюксов, но и с возникающими при ожирении психологическими особенностями личности.

Как известно, ожирение коморбидно различным психопатологическим состояниям. Так, одно и более расстройств тревожного и/или депрессивного спектра имеют свыше 50% пациентов с морбидным ожирением [24]. Психопатологические состояния, влияющие на пищевое поведение, могут предрасполагать к набору веса. У ряда пациентов психологические проблемы являются вторичными по отношению к ожирению. Имеющиеся психологические расстройства могут повышать восприимчивость слизистой оболочки пищевода к ГЭР по механизму, сходному с висцеральной гиперчувствительностью [25].

Возможно, у пациентов с ЭЭ и ожирением имеет место значимое нарастание частоты, продолжительности и агрессивности ГЭР, тогда как у пациентов с НЭРБ и ожирением ведущую роль в формировании симптомов играет гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода на фоне психологических личностных особенностей. Косвенным подтверждением данной гипотезы могут служить результаты исследования L. Murray и соавт., продемонстрировавшие, что у больных с ожирением в большей степени увеличивается риск изжоги, чем регургитации, – в 2,9 и 2,3 раза соответственно [26].

В кросс-секционном исследовании Ji Min Choi и соавт.,

включавшем свыше 19 000 пациентов, было продемонстрировано, что расстройство тревожного и депрессивного спектра у пациентов с НЭРБ встречается достоверно чаще, чем у пациентов с бессимптомным ЭЭ [27].

Ведущие причины развития ГЭРБ у пациентов с ожирением представлены в таблице [13, 16, 28–33].

На фоне проводимой кислото-супрессивной терапии отмечалось достоверное улучшение клинической и эндоскопической картины через четыре и восемь недель. При этом эффективность терапии не отличалась у пациентов с ожирением и без ожирения через четыре недели. Тем не менее отличия появлялись через восемь недель. Частота клинической и эндоскопической ремиссии была выше в группе пациентов с ИМТ > 25 кг/м², а также у пациентов без абдоминального ожирения.

Снижение эффективности лечения у пациентов с коморбидностью ожирения и ГЭРБ может быть связано с вышеописанными патогенетическими особенностями течения рефлюксной болезни, обуславливающими неэффективность стандартной кислото-супрессивной терапии. Кроме того, дополнительными факторами, снижающими эффективность терапии у пациентов с ожирением, могут быть низкая приверженность рекомендациям по изменению образа жизни и фармакотерапии, изменение фармакокинетических параметров ИПП у таких пациентов (потенциальное увеличение объема распределения лекарственного препарата) [34].

Целью проведенной работы не являлось изучение эффективности различных подходов терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением, но с учетом патогенетических особенностей вариантами усиления кислото-супрессивной терапии у пациентов с ГЭРБ и ожирением

могут быть адъювантные препараты, влияющие на некишечные ГЭР, – антациды, альгинаты, прокинетики, препараты урсодезоксихолевой кислоты. С учетом наличия у пациентов с ожирением психопатологических особенностей психотерапия и/или психофармакотерапия могут уменьшить выраженность симптоматики и улучшить качество жизни.

В ряде работ показано позитивное влияние снижения веса на течение ГЭРБ. В.С. Jacobson и соавт. продемонстрировали, что снижение веса у женщин на 3 кг/м² ассоциируется с уменьшением частоты и интенсивности изжоги на 40% [15]. В другой работе снижение веса на 4 кг приводило к уменьшению интенсивности симптоматики ГЭРБ на 75% [35].

Рабепразол (Париет®) является препаратом выбора у пациентов с ожирением. Согласно результатам ряда исследований, преимущество рабепразола перед другими ИПП становится более выраженным в группах пациентов с избыточным весом и ожирением [36]. Вероятно, доминирование рабепразола в структуре врачебных назначений этого наблюдательного исследования является причиной отмеченного выше отсутствия выраженных отличий эффективности терапии в группах больных с нормальным весом и ожирением. Обратите внимание: на фоне применения рабепразола (Париет®) риск развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий минимален. Это крайне важно для полиморбидных больных, в частности пациентов с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями, которые одновременно принимают несколько лекарственных препаратов [37].

Заключение

Ожирение и ГЭРБ являются коморбидными заболеваниями, распространенность которых в XXI в. увеличивается. Избы-



точный вес и ожирение влияют на патогенез, клинические и эндоскопические проявления ГЭРБ, снижают эффективность стандартной кислотосупрессивной терапии.

Значимая распространенность ожирения и ГЭРБ в популяции, их частое сочетание обуславливают необходимость проведения дальнейших клинических исследований,

разработку алгоритмов ведения таких пациентов, направленных на повышение эффективности профилактических и терапевтических воздействий. ☉

Литература

1. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019. Vol. 18. № 1. P. 5–66.
2. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis // Gut. 2018. Vol. 67. № 3. P. 430–440.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
4. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 81. № 2. С. 76–81.
5. Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Драккина О.М. и др. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 8. С. 15–22.
6. Drossman D.A., Haster W.L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257–1261.
7. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // Gut. 2018. Vol. 67. № 7. P. 1351–1362.
8. Драккина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача. 2008. № 3. С. 71–74.
9. Корнеева О.Н., Драккина О.М., Павлов Ч.С. и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме // Consilium Medicum. Приложение. Гастроэнтерология. 2007. № 2. С. 18–21.
10. Буеверова Е.Л., Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Российские медицинские вести. 2008. Т. 13. № 1. С. 17–23.
11. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 59–65.
12. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 3. P. 308–328.
13. Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q. et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 3. P. 639–649.
14. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 153. № 5. С. 4–18.
15. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 22. P. 2340–2348.
16. Rey E., Moreno-Elola-Olaso C., Artalejo F.R. et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 2. P. 229–233.
17. Nocon M., Labenz J., Willich S.N. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 1. P. 169–174.
18. Hoyo C., Cook M.B., Katangar F. et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // Int. J. Epidemiol. 2012. Vol. 41. № 6. P. 1706–1718.
19. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.
20. Frontera W.R., Hughes V.A., Fielding R. et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study // J. Appl. Physiol. 2000. Vol. 88. № 4. P. 1321–1326.
21. Kawada T., Andou T., Fukumitsu M. Waist circumference, visceral abdominal fat thickness and three components of metabolic syndrome // Diabetes Metab. Syndr. 2016. Vol. 10. № 1. P. 4–6.
22. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. № 1. P. 34–41.
23. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 6. P. 1243–1250.
24. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.

Только Париет® — оригинальный* ИПП с двойным механизмом действия¹⁻⁴:

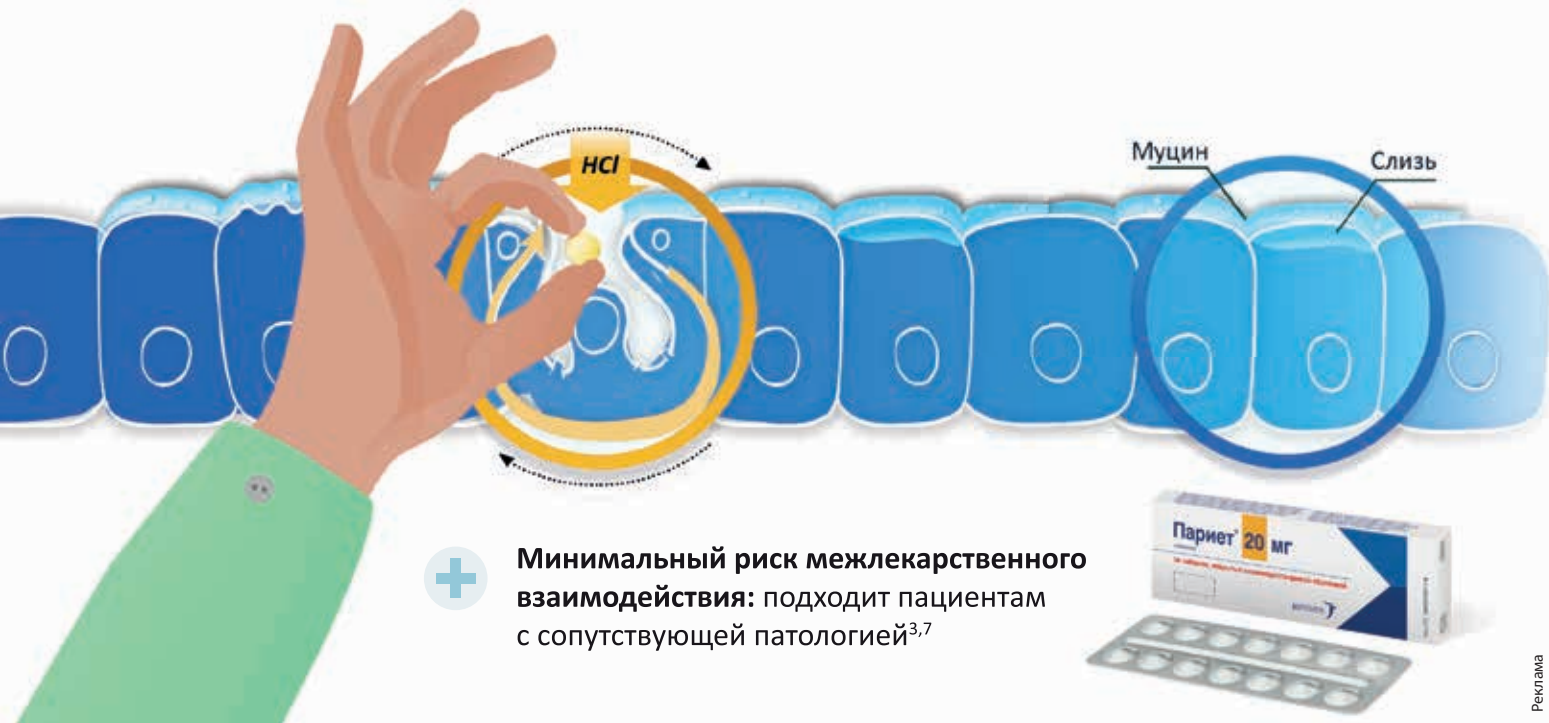
1. Кислотосупрессия

Действует с 1-х суток терапии^{3,5}

Работает днём и ночью — длительное поддержание pH^{3,5,6}

2. Защита

Стимулирует выработку муцина и способствует заживлению слизистой^{3,4,8,9}



Минимальный риск межлекарственного взаимодействия: подходит пациентам с сопутствующей патологией^{3,7}

*референтный
1. ГРЛС: https://grls.rosminzdrav.ru/nata_dostupa_20.06.2020; 2. ИМП лекарственного препарата Париет, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, от 08.02.2019г.; 3. В.Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) 70-97 / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4) 70-97; 4. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):322-8. 5. D Pantoflickova et al. Acid Inhibition on the First Day of Dosing: Comparison of Four Proton Pump Inhibitors. Alimant Pharmacol Ther 2003; 17: 1507-1514.; 6. Bruley des Varannes et al. Effect of low-dose rabeprazole and omeprazole on gastric acidity: results of a double blind, randomized, placebo-controlled, three-way crossover study in healthy subjects Alimant Pharmacol Ther 20, 899-9077. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. Expert Rev Gastroent Hepatol. 2012; 6(4): 423-435. 8. Sarosiek I, Olyayev M., Majewski M., Sidorenko E., Roesser K., Sostarich S., Wallner G., Sarosiek J. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential // Dig Dis Sci. 2009. Vol. 54. P. 2137-21429. Осиченко М.Ф. и др. Плейотропные эффекты рабепразола.РМЖ 2014;1-3.

Париет®, 20 мг. Регистрационный номер: П N011880/01. Международное непатентованное наименование: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка — протонной помпы ингибитор. Фармакологические свойства*: специфический ингибитор H⁺/K⁺ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва антростома; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: детский возраст; тяжелая почечная недостаточность. Применение при беременности и лактации: замещенный бензимидазол применения рабепразола во время беременности и лактации не выявлено. Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер. Париет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Париет® нельзя назначать кормящим женщинам. Способ применения и дозы*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве антростома рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации Helicobacter pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется. Дети: безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполицией результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность рабепразола натрия для взрослых и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям для пациентов детского возраста. Побочное действие*: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, острые системные аллергические реакции, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, желтуха, леченная энцефалопатия, интерстициальный нефрит, буллезные высыпания, крапивница, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, миалгия, артралгия, гинекомастия. Перечень всех побочных действий приведен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Система цитохрома 450: исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 - варфарин, фенитоин, теофиллин и диазепам. Взаимодействия вследствие ингибирования секреции желудочного сока: может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом натрия абсорбция нитроглицерина уменьшается на 30%, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22%. Атазанавир: не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонной помпы, включая рабепразол. Антацидные средства: клинически значимых взаимодействий рабепразола натрия с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдалось. Прием пищи: прием рабепразола натрия одновременно с обогатщенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако Сmax и AUC не изменяются. Циклоспорин: эксперименты in vitro с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC50 62 микромоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей Сmax для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций. Метотрексат: можно предположить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальные исследования лекарственного взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводились. Влияние на результаты лабораторных исследований: Применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Особые указания*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Париет® не требуется. Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами: Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел.: +7 (495) 258 42 80, www.ru.abbott

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2160709 от 09.09.2020





25. Шентулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (по материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 2. С. 13–18.
26. Murray L., Johnston B., Lane A. et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project // Int. J. Epidemiol. 2003. Vol. 32. № 4. P. 645–650.
27. Choi J.H., Yang J., Kang S.J. et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease // J. Neurogastroenterol. Moil. 2018. Vol. 24. № 4. P. 593–602.
28. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 3. P. 883–889.
29. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать? // Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2017. № 27. Т. 3. С. 5–10.
30. Chang P., Friedenberf F. Obesity and GERD // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2014. Vol. 43. № 1. P. 161–173.
31. Wisen O., Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal // Meta. 1992. Vol. 41. № 4. P. 390–395.
32. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms // JAMA. 2003. Vol. 290. № 1. P. 66–72.
33. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. et al. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. № 3. P. 199–211.
34. Маев И.В. Опасная коморбидность: клиническое представление пациента с ожирением // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014. № 3. С. 58–60.
35. Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C. et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight // Scand. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 34. № 4. P. 337–340.
36. Fabio P., Bogdana C., Byron D. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 23. № 10. P. 845–851.
37. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // Drug Saf. 2014. Vol. 37. № 4. P. 201–211.

Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD in Obese Patients

I.V. Mayev, PhD, Prof., Academician of RAS¹, I.G. Bakulin, PhD, Prof.², N.V. Bakulina, PhD, Prof.², S.V. Tikhonov, PhD², M.S. Zhuravleva, PhD², R.V. Vasilyev³, N.G. Kalashnikova⁴, L.V. Fedulenkova, PhD⁴, E.R. Valitova, PhD⁴, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 4, 5}

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

³ Network of multidisciplinary clinics 'OSNOVA'

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Tikhonov, sergeyvt2702@gmail.com

Relevance. Obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) – diseases of the XXI century. Obesity is a risk factor for GERD, and has significant negative impact on its course, and causes the ineffectiveness of standard therapeutic approaches.

Material and methods. The study involved 1,433 patients treated with proton pump inhibitors (PPIs) for non-erosive reflux disease (NERD) or erosive esophagitis (EE). The observation period was two months and included three visits with a four-week interval. Special attention was paid to the influence of overweight (body mass index (BMI) > 25 kg/m²) and abdominal obesity (waist circumference (WC) in men more than 94 cm, in women – more than 80 cm) on the course of GERD and the effectiveness of acid-suppressive therapy.

Results. NERD was diagnosed in 618 (48.1%) patients, EE – in 614 (47.8%) patients. Overweight (BMI > 25 kg/m²) was detected in 901 (62.7%) patients, obesity (BMI > 30 kg/m²) – in 284 (19.9%) patients. Abdominal obesity was detected in 380 (56%) women and 193 (39%) men. Patients with BMI of 25 kg/m² and abdominal obesity had more pronounced symptoms according to the results of the GERD Q questionnaire. Patients with NERD and EE did not differ in BMI and WC. The effectiveness of PPI therapy by the fourth week did not depend on BMI and WC, but patients without overweight and abdominal obesity were more likely to achieve clinical and endoscopic remission of the disease by the eighth week of therapy. The research participants received rabeprazole therapy in 96% of cases.

Key words: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, erosive esophagitis, obesity, abdominal obesity, comorbidity, proton pump inhibitors, rabeprazole

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

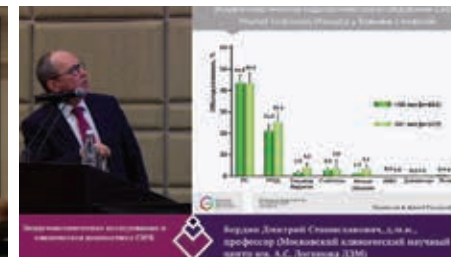


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





Особенности микробиоты желудка пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями

Т.В. Жесткова, к.м.н., А.В. Санкин, О.В. Евдокимова, к.м.н.,
О.Н. Журина, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Васильевна Жесткова, t-zhestkova@bk.ru

Для цитирования: Жесткова Т.В., Санкин А.В., Евдокимова О.В., Журина О.Н. Особенности микробиоты желудка пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-22-26

Изменение состава микробиоты желудка в присутствии *Helicobacter pylori* рассматривается в качестве дополнительного фактора, индуцирующего воспаление и дистрофию слизистой оболочки желудка.

Цель исследования – оценить микробиоту желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Материал и методы. В исследовании участвовали 20 пациентов с хроническими заболеваниями желудка: 10 пациентов – *H. pylori*-позитивных; 10 – *H. pylori*-негативных (группа контроля). Пациентам проводился забор образцов слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим и микробиологическим исследованиями путем посева на питательные среды, определяли уреазную активность в биоптате и суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori*.

Результаты. У 90% *H. pylori*-позитивных пациентов отмечен рост *Enterococcus spp.* на питательной среде против 30% лиц группы контроля ($p = 0,02$). Рост *Enterococcus spp.* у больных хеликобактериозом достигал 5,8 [5,2; 6,4] lg КОЕ/г, у *H. pylori*-негативных лиц – 4,8 [4,3; 5,0] lg КОЕ/г ($p = 0,04$). В группе контроля не обнаружена грибковая микрофлора, у 40% *H. pylori*-позитивных лиц рост *Candida spp.* достигал 5,9 [5,6; 6,4] lg КОЕ/г. Рост *Staphylococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* не имел достоверных отличий в группах. У пациентов с более выраженными симптомами диспепсии в микробиоте желудка присутствовали *Enterococcus spp.* ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Выводы. Микробиота желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями полиморфна, в ее состав входят *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Candida spp.* *Enterococcus spp.* в три раза чаще присутствуют в микробиоте желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов, чем у *H. pylori*-негативных лиц ($p < 0,05$). Присутствие в микробиоте желудка *Enterococcus spp.* было достоверно связано с более выраженными симптомами диспепсии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, микробиота желудка, диспепсия



Актуальность темы хеликобактериоза обусловлена связью инфекции с хроническими, широко распространенными среди населения заболеваниями органов пищеварения [1]. Исследования последних лет указывают на полиморфный состав микробиоты желудка, меняющийся в присутствии *Helicobacter pylori* [2–6]. Полученные данные о многообразии и динамике количественного состава микроорганизмов позволяют расширить представления о патогенетических механизмах повреждения слизистой оболочки желудка. Наиболее часто в составе микробиоты желудка обнаруживают бактерии типов *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, рода *Fusobacterium*, при этом преобладание каких-либо микроорганизмов рассматривается в качестве дополнительного фактора, приводящего к воспалительным и дистрофическим изменениям слизистой оболочки желудка [2–6]. Дисбиоз пищеварительной трубки, связанный с иммунологическими и метаболическими нарушениями, может влиять на дифференцировку и пролиферацию эпителия, в том числе и на физиологию эпителиальных клеток желудка [7–9]. Таким образом, можно полагать, что количественные и качественные изменения микробного сообщества желудка могут проявляться клиническими симптомами, прежде всего диспепсией, и усугублять *H. pylori*-индуцированные изменения слизистой оболочки желудка.

Основной целью исследования стала оценка микробиоты желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Материал и методы

В исследовании участвовали 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин), обратившихся с диспепсическими жалобами в городской гастроэнтерологический центр для обследования, включающего эзофагогастродуоденоскопию. Средний возраст па-

циентов составил $54,5 \pm 3,6$ года. Критерий включения: наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст менее 18 лет; прием ингибиторов протонной помпы, пробиотических, антибактериальных препаратов, висмута трикалия дицитрата на момент исследования и (или) в течение предшествующих четырех недель; проведенное в прошлом лечение хеликобактериоза.

При эндоскопическом исследовании всем пациентам проводился забор не менее двух биоптатов, в том числе из антрального отдела и тела желудка. Полученный биологический материал тестировался на наличие инфекции *H. pylori* путем качественного определения уреазной активности хромогенным методом в биоптате (экспресс-тест AMA RUT Pro, Россия). Диагностические характеристики экспресс-теста: чувствительность 99%, специфичность 99%.

Количество и видовой состав микробиоты желудка определяли путем прямого посева биоптата на питательные среды: энтерококкагар, стафилококкагар, лактобаккагар, ГРМ-агар, Сабуро-агар, Эндо. Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение двух и пяти суток в аэробных условиях для выделения бактерий и грибов соответственно. Количество микроорганизмов определяли путем подсчета колониеобразующих единиц (lg КОЕ/г), этиологически значимым считалось выделение микроорганизмов из биоптата в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/г [10]. Идентификация микроорганизмов проводилась на основании морфофизиологических, культуральных и биохимических свойств.

Инфицированность *H. pylori* подтверждалась положительным экспресс-тестом AMA RUT Pro и наличием диагностически значимого уровня суммарных антител классов А, М, G к антигену CagA *H. pylori* (тест-система «*Helicobacter pylori*-CagA-антитела-ИФА-БЕСТ», Россия). Чувствительность и специфичность

тест-системы по иммуноглобулинам классов А, М, G к антигену CagA *H. pylori* по стандартной панели предприятия составляет 100%. В ходе проведенного исследования расхождения результатов быстрого уреазного теста и серологического метода не регистрировались. *H. pylori*-негативными пациентами считались лица с отрицательным быстрым уреазным тестом и отсутствием суммарных антител классов А, М, G к антигену CagA *H. pylori*.

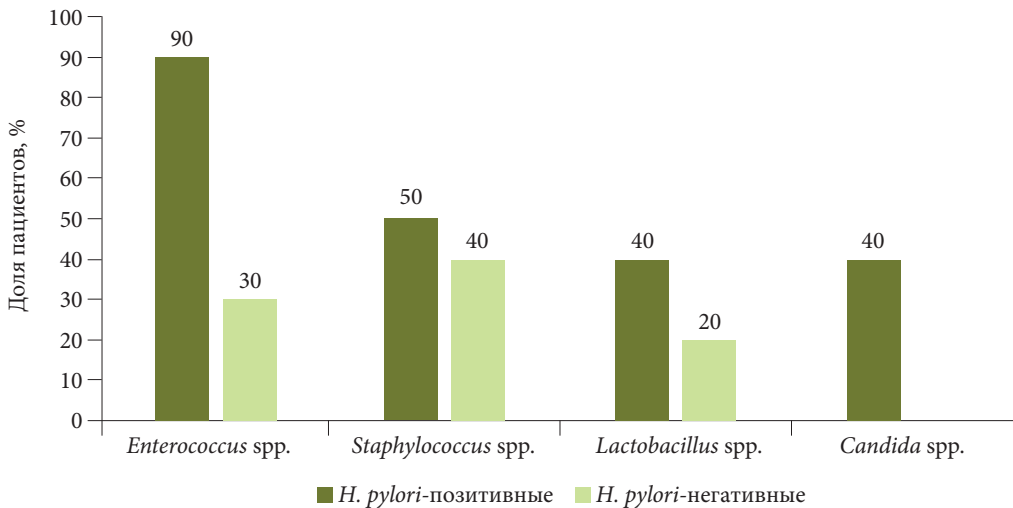
Подробно изучались жалобы и анамнез заболевания пациентов, результаты имеющихся общеклинических и дополнительных лабораторно-инструментальных обследований.

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2010, Statistica 13.0 с использованием точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Качественные признаки описывали в процентном отношении, количественные – с помощью медианы и квартилей (Me [25%; 75%]). Для сравнения медиан использовали U-тест Манна – Уитни. При проведении корреляционного анализа применялась ранговая корреляция Спирмена.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного тестирования у 10 пациентов (семи мужчин и трех женщин) выявлена инфекция *H. pylori*. Данную группу составляли лица с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, полипами желудка и (или) хроническим поверхностным гастритом.

У 10 больных (двух мужчин и восьми женщин) результаты обследования на хеликобактериоз были отрицательными, данные лица составили контрольную группу. *H. pylori*-негативные пациенты наблюдались с диагнозами: язвенная болезнь желудка в стадии обострения; полип желудка и (или) хронический поверхностный гастрит.



Распределение компонентов микробиоты желудка у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов

В обеих группах пациентов при посеве образца слизистой оболочки желудка на питательные среды наблюдался рост микроорганизмов (рисунок). Колонизация слизистой оболочки желудка смешанной микрофлорой при использовании простого питательного агара регистрировалась у 70% лиц с хеликобактериозом против 30% у *H. pylori*-негативных лиц ($p = 0,18$). Полученные результаты у пациентов с хеликобактериозом можно объяснить уменьшением разнообразия микробной флоры желудка с одновременным превалированием отдельных микроорганизмов, способных колонизировать питательную среду, что можно рассматривать как явление дисбиоза.

Достоверные отличия выявлены в отношении *Enterococcus* spp., рост которых на питательной среде обнаружен у 90% *H. pylori*-позитивных пациентов против 30% лиц группы контроля ($p = 0,02$). Количественный рост *Enterococcus* spp. у больных хеликобактериозом достигал большего уровня, чем у *H. pylori*-негативных пациентов, и составил 5,8 [5,2; 6,4] lg КОЕ/г против 4,8 [4,3; 5,0] lg КОЕ/г ($p = 0,04$) соответственно. Количественный рост *Staphylococcus* spp. не имел достоверных отличий в группах и регистрировался у *H. pylori*-

позитивных лиц на уровне 4,9 [4,5; 5,5] lg КОЕ/г, а у *H. pylori*-негативных пациентов на уровне 4,6 [4,3; 5,0] lg КОЕ/г ($p = 0,6$). Рост *Lactobacillus* spp. у больных с хеликобактериозом составил 5,5 [4,5; 6,0] lg КОЕ/г, а в группе контроля – 4,8 [4,3; 5,3] lg КОЕ/г ($p = 0,5$).

Enterococcus spp., грамположительные факультативные анаэробы, относящиеся к типу *Firmicutes*, заселяют преимущественно дистальные отделы тонкой кишки. Однако при патологической транслокации и избыточном росте энтерококки, обладая факторами вирулентности, способны продуцировать цитокиноподобные вещества, повышать образование активных внутриклеточных форм кислорода [11–13]. Описано участие *Enterococcus* spp. в воспалительных заболеваниях билиарной системы, дисбиотических нарушениях в тонкой кишке, повреждении клеток эпителия желудка [11, 14, 15]. Уменьшение видового разнообразия микробиоты желудка, избыточный рост отдельных микроорганизмов и накопление продуктов их жизнедеятельности рассматриваются при хеликобактериозе в качестве дополнительных факторов прогрессирования хронического гастрита и канцерогенеза [4–6, 16, 17].

Таким образом, превалирование в микробиоте желудка *Enterococcus* spp. у *H. pylori*-позитивных лиц можно рассматривать как дисбиотическое нарушение.

Частота высева микроорганизмов *Staphylococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. в исследуемых группах не имела достоверного отличия при наблюдающейся тенденции более частого выделения у пациентов с хеликобактериозом. Ни у одного из *H. pylori*-негативных лиц не обнаружена грибковая микрофлора, в то время как у 40% больных, инфицированных *H. pylori*, регистрировался высокий уровень колонизации слизистой желудка грибами *Candida* spp. в количестве 5,9 [5,6; 6,4] lg КОЕ/г.

Присутствие дрожжеподобных грибов у пациентов с хеликобактериозом установлено в ряде исследований и рассматривается как проявление дисбиоза желудочно-кишечного тракта [4, 6, 10, 18].

На основе полученных результатов оценки микробиоты желудка проведено сравнение имевшихся жалоб больных, у которых при посеве биоптата на питательной среде наблюдался рост *Enterococcus* spp., с жалобами пациентов, у которых присутствие данного микроорганизма не было обнаружено. Развитие дисбиотических процессов часто связано с нарушениями моторики органов пищеварения, которые в свою очередь могут быть следствием хеликобактериоза и проявляться диспепсическими жалобами пациентов [5, 19, 20]. Анализу подверглись симптомы, которые могли быть ассоциированы с нарушением моторики желудка: ощущение тяжести – полноты в эпигастрии после еды, раннего насыщения и вздутия живота. Для статистической обработки и сравнения полученных данных результаты переведены в баллы по методике, предложенной в работе [21]. При отсутствии жалобы присваивалось значение 0 баллов; при наличии жалобы один раз в неделю или реже – 1 балл; два-три раза в неделю – 2 балла; еже-



дневно – 3 балла; несколько раз в день – 4 балла (таблица).

Установлено, что больные, у которых при посеве биоптата на питательной среде наблюдался рост *Enterococcus* spp., имели достоверно более выраженные симптомы диспепсии, проявляющиеся ощущением тяжести – полноты в эпигастрии после еды ($r = 0,52$, $p < 0,05$), что могло быть следствием желудочного дисбиоза. Не установлено статистически достоверных различий тяжести диспепсии у лиц в зависимости от присутствия в микробиоте желудка *Candida* spp.

Полученные данные исследования указывают на значимость изучения микробиоты желудка у больных с симптомами диспепсии, открывающего перспективы для использования пробиотических препаратов в лечении данной группы пациентов.

Таким образом, у лиц с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в составе аэробной и факультативно-анаэробной микробиоты желудка в три раза чаще присутствуют *Enterococcus* spp. ($p < 0,05$) и обнаруживаются *Candida* spp. в отличие от *H. pylori*-негативных лиц.

Выраженность диспепсических симптомов у пациентов с наличием и отсутствием роста *Enterococcus* spp. на питательной среде при посеве биоптата слизистой желудка

Жалоба	Выраженность симптома (баллы)	
	<i>Enterococcus</i> spp. присутствует, n = 12	<i>Enterococcus</i> spp. отсутствует, n = 8
Тяжесть – полнота в эпигастрии после еды	2 [2; 3]*	1 [0; 1]
Раннее насыщение	0 [0; 2,25]	0 [0; 0]
Вздутие живота	1 [0,25; 3]	0 [0; 2,5]
Итого	5 [2; 7]*	1 [0; 3,5]

* $p < 0,05$ по сравнению с больными без роста *Enterococcus* spp.

Выводы

Влияние *H. pylori* на резистентность слизистой оболочки желудка необходимо рассматривать с учетом баланса сопутствующей микрофлоры. Микробиота желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями полиморфна, в ее состав входят *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Candida* spp. Результат взаимодействия бактериальных симбиозов, колонизирующих слизистую оболочку желудка, может быть различным в зависимости от преобладания отдельных микроорганизмов. *Enterococcus* spp. в три раза чаще

присутствуют в микробиоте желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов, чем у *H. pylori*-негативных лиц ($p < 0,05$).

Присутствие в микробиоте желудка *Enterococcus* spp. было достоверно связано с более выраженными симптомами диспепсии ($r = 0,52$, $p < 0,05$). ☉

Информация о финансовой поддержке.

Выполнение научно-исследовательской работы поддержано по итогам VII Конкурса внутривузовских грантов для молодых ученых ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Литература

- 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.
- Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 3. P. 732–737.
- Wang L.-L., Yu X.-J., Zhan S.-H. et al. Participation of microbiota in the development of gastric cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 17. P. 4948–4952.
- Исаева Г.Ш., Вакатова Л.В., Ефимова Н.Г. и др. Желудочная микробиота при морфологических изменениях гастродуоденального тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* // Бактериология. 2017. Т. 2. № 1. С. 14–19.
- Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Иванов С.В. и др. Метагеном и заболевания желудка: взаимосвязь и взаимовлияние // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2. № 11. С. 37–44.
- Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Мосина Л.М., Курусин В.М. Изменения пристеночной микробиоты желудка в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки на фоне активного воспалительного процесса // Медицинский альманах. 2016. № 1 (41). С. 44–47.
- Dong T., Feng Q., Liu F. et al. Alteration of stomach microbiota compositions in the progression of gastritis induces nitric oxide in gastric cell // Exp. Ther. Med. 2017. Vol. 13. № 6. P. 2793–2800.
- Сабельникова Е.А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 3. С. 111–116.
- Алешкин В.А., Алешкин А.В., Афанасьев С.С. и др. Микробиоценоз кишечника // Вопросы диетологии. 2015. Т. 5. № 4. С. 15–52.
- Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. М.: МИА, 2011.



11. Strickertsson J.A.B., Desler C., Martin-Bertelsen T. et al. *Enterococcus faecalis* infection causes inflammation, intracellular oxphos-independent ROS production, and DNA damage in human gastric cancer cells // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 4. P. e63147.
12. Хрульнова С.А., Федорова А.В., Клясова Г.А. Гены вирулентности у штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры у больных опухолями системы крови в России // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 1. С. 78–82.
13. Зурочка А.В., Дукардт В.В., Зурочка В.А. и др. Бактерии как продуценты цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11 (20). № 3. С. 374–376.
14. Перфилова К.М., Денисенко Т.Л., Неумоина Н.В. и др. Микробный состав желчи и перспективы антибактериального лечения при хроническом холецистите с сопутствующим хеликобактер-ассоциированным гастритом // Медицинский альманах. 2009. № 2 (7). С. 93–95.
15. Денисенко Т.Л., Перфилова К.М., Неумоина Н.В. и др. Диагностика СИБР у больных с хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологией // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012. № 2–3. С. 41–44.
16. Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A. et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2020. Vol. 51. № 6. P. 582–602.
17. Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В. и др. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 4. С. 36–46.
18. Ткаченко Е.И., Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Авалуева Е.Б. Хеликобактериоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: биологические и клинические проблемы сосуществования // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008. № 3 (28). С. 115–120.
19. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5 (117). С. 13–50.
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 50–61.
21. Ivashkin V.T., Sheptulin A., Shifrin O. et al. Clinical validation of the «7×7» questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders // J. Gastroenterol. Hepatol. 2019. Vol. 34. № 6. P. 1042–1048.

Features of the Stomach Microbiota of Patients with *Helicobacter pylori*-Associated Diseases

T.V. Zhestkova, PhD, A.V. Sankin, O.V. Yevdokimova, PhD, O.N. Zhurina, PhD

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

Contact person: Tatiana V. Zhestkova, t-zhestkova@bk.ru

Scientists consider changes in the composition of the stomach microbiota in the presence of *Helicobacter pylori* as an additional factor inducing inflammation and dystrophy of the gastric mucosa.

Purpose. The assessment of the gastric microbiota in patients with *H. pylori*-associated diseases.

Material and methods. The study involved 20 patients with chronic stomach diseases: 10 patients were *H. pylori*-positive; 10 persons were *H. pylori*-negative (control group). Patients underwent sampling of the gastric lining followed by histological and microbiological examination of inoculation on nutrient media, determining the urease activity in the biopsy specimen and total antibodies to the *H. pylori* CagA antigen.

Results. 90% of *H. pylori*-positive patients showed growth of *Enterococcus* spp. on a nutrient medium against 30% of individuals in the control group ($p = 0.02$). Growth of *Enterococcus* spp. in patients with helicobacteriosis reached 5.8 [5.2; 6.4] lg CFU/g, in *H. pylori*-negative persons 4.8 [4.3; 5.0] lg CFU/g ($p = 0.04$). In the control group, no fungal microflora was found, in 40% of *H. pylori*-positive individuals, the growth of *Candida* spp. reached 5.9 [5.6; 6.4] lg CFU/g. Growth of *Staphylococcus* spp. and *Lactobacillus* spp. did not have significant differences in the groups. In patients with more severe symptoms of dyspepsia, *Enterococcus* spp. were present in the stomach microbiota ($r = 0.52$, $p < 0.05$).

Conclusion. Microbiota of the stomach in patients with *H. pylori*-associated diseases is polymorphic; it includes *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Candida* spp. *Enterococcus* spp. are three times more likely to be present in the stomach microbiota in *H. pylori*-positive patients than in *H. pylori*-negative individuals ($p < 0.05$). The presence of *Enterococcus* spp. in the microbiota of the stomach was significantly associated with more severe symptoms of dyspepsia.

Key words: *Helicobacter pylori*, stomach microbiota, dyspepsia

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Патология печени и желчного пузыря у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.М. Кудишина, И.В. Козлова, д.м.н., проф., А.Л. Пахомова, к.м.н.,
А.П. Быкова, к.м.н.

Адрес для переписки: Мария Михайловна Кудишина, aleshechkina-mary@mail.ru

Для цитирования: Кудишина М.М., Козлова И.В., Пахомова А.Л., Быкова А.П. Патология печени и желчного пузыря у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 28–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-28-33

Патология печени и желчного пузыря – одно из внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Прицельное обследование свидетельствует о клинико-лабораторных и структурных изменениях печени и желчного пузыря у 30% пациентов с ВЗК. Однако сведения о состоянии гепатобилиарной зоны в сопоставлении с фенотипом ВЗК, особенностями течения, характером терапии немногочисленны, а их результаты противоречивы. **Цель** – изучить частоту встречаемости, проанализировать структурные и функциональные особенности печени и желчного пузыря во взаимосвязи с фенотипом, клинико-эндоскопической активностью процесса, характером течения, эффективностью терапии ВЗК.

Материал и методы. В простом открытом одномоментном нерандомизированном исследовании участвовали 157 пациентов с язвенным колитом (ЯК) и 37 пациентов с болезнью Крона (БК), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении городской клинической больницы № 5 г. Саратова в период 2016–2019 гг. Проводились комплексные клинико-биохимические и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия и колоноскопия, общеморфологическое исследование колонобиоптатов).

Результаты. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) верифицирована у 10,8% пациентов с ЯК (у 3,8% выявлен неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у 7% – стеатоз печени) и у 27% пациентов с БК (НАСГ – 5,4% случаев, стеатоз печени – 21,6%). Дисфункциональные расстройства и структурные изменения желчного пузыря выявлены у 14,3% пациентов с ЯК и 20,8% с БК. Из них желчнокаменная болезнь обнаружена у 9,5% пациентов с ЯК и 10,8% с БК. При анализе ассоциации факторов риска патологии гепатобилиарной зоны с вариантом ВЗК отмечалась связь НАЖБП с типом течения ВЗК (рецидивирующее течение для БК), локализацией процесса (при ЯК – с левосторонним колитом, при БК – с терминальным илеитом), операционным анамнезом на кишке при БК, продолжительностью БК более пяти лет, избыточной массой тела при ЯК, эффектами базисной терапии (стероидорезистентностью). Патология желчного пузыря ассоциирована с продолжительностью ВЗК более трех лет, непрерывным течением ЯК, оперативными вмешательствами на кишечнике при БК. При анализе лабораторных и структурных маркеров стеатоза отмечено, что при ЯК преобладали высокие значения индекса стеатоза (по J.H. Lee). При УЗИ брюшной полости чаще выявлялся мягкий (41% при ЯК, 40% при БК) и умеренный (47,1% при ЯК, 50% при БК) стеатоз печени. При анализе клинических особенностей гепатобилиарной системы установлено, что патологию печени выявляли по инструментальным и лабораторным критериям, патология желчного пузыря характеризовалась клинически симптомами билиарной диспепсии при отсутствии приступов желчной колики. **Заключение.** Выявленные в ходе исследования особенности патологии печени и желчного пузыря могут быть использованы при оптимизации тактики ведения пациентов с ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, билиарная дисфункция, желчнокаменная болезнь

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) оста-

ются значимой проблемой современной гастроэнтерологии и в России [1], и в мире [2]. Актуальность этой патологии об-

условлена влиянием как на физический статус пациентов, так и на психоэмоциональную, социальную, профессиональную сферы



жизни [3]. Системные проявления, прогредившее течение, недостаточный эффект терапии существенно снижают качество жизни пациентов с ВЗК [4].

Одним из внекишечных проявлений ВЗК является патология печени и желчного пузыря [5]. До 30% пациентов с ЯК и БК имеют отклонения показателей функциональной активности печени без клинических симптомов [6].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самый частый вариант патологии печени при ВЗК: до 55% случаев выявляют при ЯК, до 39% – при БК [7]. К традиционным факторам риска НАЖБП при ВЗК относят мужской пол, возраст, диету с высокой калорийностью и большой долей жиров [8–10]. В качестве триггеров также рассматривают синдром мальабсорбции с дефицитом белка, изменения микробиоты и гепатотоксические эффекты базисной терапии [11, 12].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) также описана как внекишечное проявление ВЗК [13, 14]. Данные о связи структурно-функциональных изменений гепатобилиарной зоны с фенотипом ВЗК, особенностями течения и ответом на терапию единичны [15], а их результаты противоречивы [16].

Цель – изучить частоту патологии печени и желчного пузыря у пациентов с ВЗК, проанализировать структурные и функциональные особенности печени и желчного пузыря во взаимосвязи с фенотипом, течением и особенностями терапии ВЗК.

Материал и методы

В простое открытое одномоментное нерандомизированное исследование были включены 194 пациента с ВЗК (157 пациентов с ЯК и 37 пациентов с БК), прошедших обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении городской клинической больницы № 5 г. Саратова в период 2016–2019 гг. (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского).

Критерии включения в исследование:

- пациенты с ВЗК в возрасте от 18 до 65 лет;
- наличие внекишечных проявлений ВЗК (НАЖБП, структурные изменения желчного пузыря);
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- сопутствующие заболевания органов сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, мочевыделительной систем;
- беременность;
- дивертикулярная болезнь кишечника;
- микроскопический колит;
- острые и хронические кишечные инфекции и паразитарные инвазии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- прием противопаразитарных, нестероидных противовоспалительных препаратов, за исключением препаратов 5-АСК, в ближайшие 12 недель до включения в исследование;
- обострение заболеваний внутренних гениталий у лиц обоего пола;
- неоплазия любой локализации;
- алкогольные, вирусные заболевания печени;
- постхолецистэктомический синдром;
- язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки (по данным гастродуоденоскопии);
- хронический панкреатит в фазе обострения;
- отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Средний возраст пациентов с ЯК ($n = 157$) составил 44 [33; 60] года, средний возраст пациентов с БК ($n = 37$) – $47,76 \pm 15,12$ года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте $41,3 \pm 11,3$ года.

Верификация ЯК и БК соответствовала клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) 2017 г. [17, 18].

Диагностика НАЖБП соответствовала критериям РГА, EASL [19, 20]. При определении степени стеатоза печени использовалась классификация L. Needleman 1986 г. [21]. Определяли индекс стеатоза печени по J.H. Lee [22], индекс массы тела (ИМТ) [23]. Диагностика дисфункциональных расстройств желчного пузыря и ЖКБ при ВЗК соответствовала стандартам [24–26]. При УЗИ брюшной полости на ультразвуковой системе Hitachi (Япония) оценивали форму, содержимое, функциональную активность желчного пузыря. Терапия ВЗК проводилась в соответствии с федеральными стандартами и клиническими рекомендациями, при этом выделяли группу пациентов со стероидорезистентностью [17, 18]. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и R-Studio Version 1.1.383 (R-Tools Technology, США). Использовали критерии Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Сравнение групп независимых данных осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента и критериев Вилкоксона, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса (χ^2). Критерии Пирсона и Спирмена использовались для корреляционного анализа (критический уровень значимости при $p < 0,05$).

Результаты

Внекишечные проявления с вовлечением печени и билиарного тракта выявлены у 25,5% пациентов с ЯК и 54,1% пациентов с БК. Включенные в исследование пациенты с ВЗК были разделены на группы: ЯК + НАЖБП ($n = 17$), из которых 11 – со стеатозом печени, шесть – с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ); ЯК + ЖКБ ($n = 15$); ЯК + бескаменный холецистит (БХ; $n = 2$); ЯК + дисфункциональные расстройства желчного пузыря (ДЖВП) ($n = 6$); БК + НАЖБП ($n = 10$), из них восемь пациентов со стеатозом печени, два пациента – с НАСГ; БК + ЖКБ ($n = 4$); БК + БХ ($n = 2$); БК + ДЖВП ($n = 4$).

В таблице 1 представлены результаты биохимического анализа крови при НАЖБП на фоне ВЗК. Анализ липидного профиля выявил повышение уровня общего холестерина



Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови у пациентов с НАЖБП на фоне ВЗК

Показатель биохимического анализа крови	ЯК и НАЖБП (n = 17)		БК и НАЖБП (n = 10)		Контрольная группа (n = 30)
	Стеатоз печени (n = 11)	НАСГ (n = 6)	Стеатоз печени (n = 8)	НАСГ (n = 2)	
	M ± SD/Me [1st Qu; 3rd Qu]				
Общий холестерин, ммоль/л	5,57 ± 1,64	6,08 ± 1,23	4,92 ± 0,75	5,83 ± 0,75	4,1 ± 0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,72 ± 0,12	1,91 ± 0,14	1,68 ± 0,11	1,78 ± 0,13	1,4 ± 0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,91 ± 0,03	0,72 ± 0,02	0,94 ± 0,05	0,76 ± 0,1	1,2 ± 0,12
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,15	4,02 ± 0,22	3,5 ± 0,12	3,9 ± 0,11	2,9 ± 0,21
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 ± 5,48	11,4 ± 3,32	8,2 ± 1,10*	12,6 ± 1,4	9,06 ± 2,1
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,69 ± 1,32	3,81 ± 1,46	2,33 ± 0,72	3,64 ± 0,3	1,9 ± 1,6
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	240,1 ± 79,21**	362,4 ± 36,12***	126,72 ± 34,29*	332,1 ± 25,71	131,9 ± 42,6
АЛТ, ЕД/л	34 [20; 64,4]	91 [36; 74,2]***	23,1 ± 5,41*	81,1 ± 22,43**	21,2 ± 7,6
АСТ, ЕД/л	50,1 ± 21,48**	80,1 ± 19,43	28,6 ± 7,93*	79,22 ± 15,65**	23,1 ± 7,4
ГГТП, ЕД/л	46 [21; 101]	112 [43; 131,4]***	35 [18; 46]*	98,32 ± 16,43	26,1 ± 6,9

* Статистически значимое различие с ЯК и НАЖБП.

** Статистически значимое различие с БК и НАЖБП.

*** Статистически значимое различие с ЯК и стеатозом печени (p < 0,05).

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

Таблица 2. Значения индекса стеатоза по J.H. Lee у пациентов с ВЗК и НАЖБП

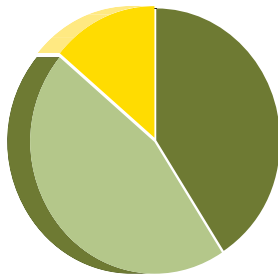
Показатель	ЯК	БК
	M ± SD/Me [1st Qu; 3rd Qu]	
Стеатоз печени	37,28 ± 3,2	27,04 ± 3,01*
НАСГ	38 [26,3; 46,3]	29,2*

* Статистически значимое различие с ЯК и НАЖБП (p < 0,05).

Примечание. При значениях индекса стеатоза по J.H. Lee менее 30 или более 36 определяется стеатоз.

- 1-я степень (mild, мягкий стеатоз)
- 2-я степень (moderate, умеренный стеатоз)
- 3-я степень (severe, тяжелый стеатоз)

ЯК и НАЖБП



БК и НАЖБП

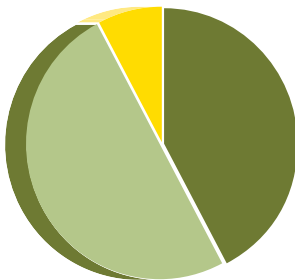


Рис. 1. Распределение пациентов с НАЖБП на фоне ВЗК по УЗ-степени стеатоза по данным УЗИ брюшной полости

($r = 0,38$; $p = 0,042$), триглицеридов ($r = 0,39$; $p = 0,046$). Снижение ЛПВН и увеличение ЛПНП было типичным для ВЗК, без значимой разницы между ЯК и БК. Количественные характеристики синдромов цитолиза и холестаза отражали активность НАСГ, при этом максимальные изменения определялись при ЯК. Индексы стеатоза по J.H. Lee у пациентов с НАЖБП представлены в табл. 2.

В контрольной группе значение индекса стеатоза по J.H. Lee составило $32,43 \pm 2,5$, значимое повышение выявлено при ЯК (табл. 2). Для НАЖБП на фоне ВЗК при УЗИ были типичны повышение эхогенности печеночной паренхимы, обеднение и нечеткость сосудистого рисунка, снижение визуализации диафрагмы и задней части правой доли печени.

Авторами впервые при ВЗК определены структурные характеристики стеатоза печени в соответствии с ультразвуковыми критериями. Распределение пациентов с ВЗК и НАЖБП по УЗ-степени стеатоза с учетом классификации L. Needleman (1986) представлено на рис. 1.

По данным УЗИ при НАЖБП чаще выявлялся мягкий (41% для ЯК, 40% для БК) и умеренный (47,1% для ЯК, 50% для БК) стеатоз печени. У пациентов с ЯК при УЗИ брюшной полости в 53,3% случаев выявлена ЖКБ, которая сочеталась с деформацией

желчного пузыря, утолщением его стенки до 5 мм. При ЖКБ на фоне БК в 75% случаев диагностирована деформация желчного пузыря; толщина его стенки составила 3–4 мм. Анализ возможных механизмов развития патологии печени и желчного пузыря при ВЗК позволил выявить некоторые традиционные факторы риска НАЖБП – пол и ИМТ пациентов, а также связь внекишечных проявлений с особенностями течения и эффектами терапии ЯК и БК. Распределение пациентов с ВЗК и внекишечными проявлениями с учетом пола представлено на рис. 2.

Выявлена корреляционная связь средней силы НАЖБП с принадлежностью к мужскому полу ($r = 0,25$; $p = 0,044$) при БК.

Особенности анамнеза пациентов с внекишечной патологией и ВЗК приведены в табл. 3.

Стоит отметить, что частота НАЖБП увеличивается при продолжительности ВЗК более пяти лет. Определена корреляция между анamnестическими данными об операциях (резекциях) на кишке и НАЖБП при БК ($r = 0,43$; $p = 0,028$). Патологию желчного пузыря чаще выявляли при длительности ВЗК более пяти лет. ЖКБ значимо чаще была связана с непрерывным течением ЯК ($r = 0,38$; $p = 0,031$), с оперативными вмешательствами на кишке – при БК ($r = 0,33$; $p = 0,036$).



Таблица 3. Особенности анамнеза пациентов с патологией печени и желчного пузыря на фоне ВЗК

Данные анамнеза	ЯК + ЖКБ (n = 15)	ЯК + НАЖБП (n = 17)	ЯК + ДЖВП (n = 6)	ЯК + БХ (n = 2)	БК + НАЖБП (n = 10)	БК + БХ (n = 2)	БК + ДЖВП (n = 4)	БК + ЖКБ (n = 4)
Сроки верификации патологии печени и желчного пузыря после выявления ВЗК:								
■ до 1 года	–	2	6*	1	2	–	2	–
■ 1–5 лет	9	8	–	1	3	2	2	1
■ 6 лет и более	6	7	–	–	5	–	–	3
Тип течения ВЗК:								
■ непрерывный	4*	3	5*	0	–	1	1	1
■ рецидивирующий	11	14	1	1	10*	1	3*	3*
Операционный анамнез	1	1	–	–	5*	–	–	2*
Стероидорезистентность	–	3	–	–	4	–	–	–

* Статистически значимое различие (p < 0,05).

Дисфункциональные расстройства желчного пузыря были ассоциированы с непрерывным течением ЯК (r = 0,41; p = 0,021) и рецидивирующим течением БК (r = 0,28; p = 0,041). При анализе связи НАЖБП с локализацией патологического процесса в кишке установлены корреляции средней силы с левосторонней локализацией процесса при ЯК (r = 0,39; p = 0,026), с терминальным илеитом – при БК (r = 0,36; p = 0,037).

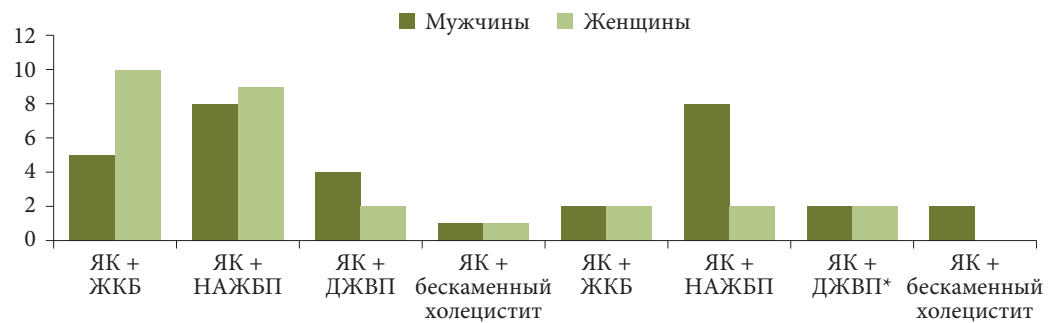
Особенности клинических проявлений гепатобилиарной патологии при ВЗК представлены на рис. 3.

НАЖБП выявляли в основном по совокупности биохимических и ультразвуковых критериев. В клинической картине ЖКБ преобладали симптомы билиарной диспепсии (тошнота после еды, горечь во рту, вздутие живота, болезненность в правом подреберье). Приступы желчной колики в анамнезе и на этапе госпитализации у таких пациентов отсутствовали. ЖКБ впервые выявлена в период текущей госпитализации у 1,9% пациентов с ЯК и у 5,4% пациентов с БК.

Описана связь метаболических нарушений в печени и желчном пузыре с ИМТ [27]. В таблице 4 представлены ИМТ пациентов с внекишечными проявлениями на фоне ВЗК.

Выявлено, что НАЖБП ассоциирована с избыточной массой тела пациентов с ЯК (r = 0,35; p = 0,038). Абсолютные показатели ИМТ при ЖКБ у пациентов с БК значимо меньше по сравнению с группой пациентов с ЯК (r = 0,34; p = 0,032).

Анализ ответа на терапию у включенных в исследование пациентов выявил четыре случая стероидоре-



* Статистически значимое различие распределения заболевания по полу (p < 0,05).

Рис. 2. Распределение пациентов с ВЗК и внекишечными проявлениями с учетом пола

зистентности при БК, три – при ЯК. У всех пациентов со стероидорезистентностью выявлен НАСГ.

Заключение

В результате проведенного исследования взаимосвязи ВЗК с развитием патологии печени и желчного пузыря выявлено, что к факторам риска НАЖБП при БК могут быть отнесены мужской пол, терминальный илеит, продолжительность анамнеза БК более пяти лет, операции (резекции) на кишке, дефицит массы тела. НАЖБП при ЯК с одинаковой частотой встречалась у лиц обоего пола, чаще – при левостороннем поражении и избыточной массой тела.

Одним из механизмов ассоциации ВЗК с НАЖБП и патологией желчного пузыря становится несостоятельность барьерной функции кишки, повышенная проницаемость которой обеспечивает поступление гепатотоксических субстанций, в том числе бактериальных эндотоксинов, через портальную вену в печень [28] с последующим развитием стеатоза и стеатогепатита [29].

■ Бессимптомное течение ■ Боль в правом подреберье
■ Тошнота ■ Тяжесть в правом подреберье

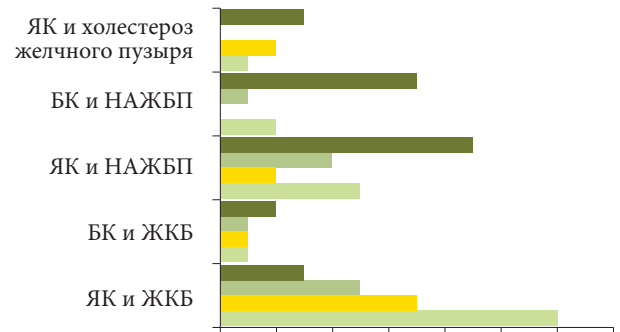


Рис. 3. Клинические проявления гепатобилиарной патологии при ВЗК

Таблица 4. ИМТ при ВЗК с внекишечными проявлениями

Группы сравнения	ИМТ, кг/м ² ; M ± SD
ЯК + ЖКБ (n = 15)	24,9 ± 4,05
ЯК + НАЖБП (n = 17)	27,4 ± 4,93*
ЯК + ДЖВП (n = 6)	26,35 ± 2,98
ЯК + БХ (n = 2)	24,4 ± 3,21
БК + ЖКБ (n = 4)	19,8 ± 3,18*
БК + НАЖБП (n = 10)	23,6 ± 5,9
БК + ДЖВП (n = 4)	24,6 ± 3,9
БК + БХ (n = 2)	22,34 ± 4,12
Контрольная группа (n = 30)	24,7 ± 3,9

* Статистически значимое различие (p < 0,05).



Стероидорезистентность при ВЗК у пациентов с НАЖБП может быть связана с тем, что при высокой концентрации стероидов повышено образование жирных кислот и триглицеридов, избыточна активность глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткиназы, усилена резорбция углеводов из ЖКТ, что способствует жировой дистрофии

и воспалению печени [30]. В то же время при НАСГ возникают парадоксальные реакции на лекарственные препараты, что также может способствовать развитию стероидорезистентности [31].

Непрерывное течение ЯК, оперативные вмешательства на кишке при БК определяли риски ЖКБ и дисфункциональных расстройств

желчного пузыря у пациентов с анамнезом ВЗК более пяти лет. Одним из факторов, способствующих развитию дисфункциональных нарушений и ЖКБ, может быть длительное нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот [32]. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 5. С. 445–463.
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // Lancet. 2018. Vol. 390. P. 2769–2778.
3. Яхин К.К., Абдулганиева Д.И., Бодрягина Е.С. Качество жизни и клинико-психологические особенности пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Психические расстройства в общей медицине. 2014. № 2. С. 14–19.
4. Бодрягина Е.С., Абдулганиева Д.И., Одинова А.Х. Эмоционально-личностные нарушения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Сборник материалов Пятого Национального конгресса терапевтов. 2010. С. 34.
5. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. et al. The First European Evidence-based Consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease // J. Crohn's Colitis. 2015. Vol. 10. № 3. P. 1–80.
6. Harbord M., Annesse V., Vavrica S.R. et al. The First Evidence-based Consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease // J. Crohn's Colitis. 2016. Vol. 10. № 3. P. 239–254.
7. Tofteland N.D., Nassif I.I. Abnormal liver enzymes in a patient with Crohn's disease, psoriatic arthritis, and recurrent pancreatitis. Answer to the clinical challenges and images in GI question: image 5: Idiopathic granulomatous hepatitis // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. № 2. P. 14–15.
8. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P. et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 40. № 3. P. 15.
9. Magri S., Paduano D., Chicco F., Cingolani A. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: beyond the natural history // World J. Gastroenterol. 2019. Vol. 25. № 37. P. 5676–5686.
10. Spagnuolo R., Montalcini T., De Bonis D. et al. Weight gain and liver steatosis in patients with inflammatory bowel diseases // Nutrients. 2019. Vol. 11. № 2. P. 303.
11. Краснер Я.А., Осипенко М.Ф. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 155. № 7. С. 57–61.
12. Park S.H., Kim P.N., Kim K.W. et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment // Radiology. 2006. Vol. 239. № 1. P. 105–112.
13. Bargiggia S., Macconi G., Elli M. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center // J. Clin. Gastroenterol. 2003. Vol. 36. № 5. P. 417–420.
14. Kratzer W., Haenle M.M., Mason R.A. et al. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. № 39. P. 6170–6175.
15. Parente F., Pastore L., Bargiggia S. et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study // Hepatology. 2007. Vol. 45. № 5. P. 1267–1274.
16. Zhang F.M., Xu C.F., Shan G.D. et al. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis // J. Dig. Dis. 2015. Vol. 16. № 11. P. 634–641.
17. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // Колопроктология. 2017. № 2 (60). С. 7–29.
18. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. 2017. С. 31.
19. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of alcoholic liver disease / European Association for the Study of Liver // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. № 2. P. 399–420.
20. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
21. Bessissow T., Le N.H., Rollet K. et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. 2016. Vol. 22. № 8. P. 1937–1944.
22. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. № 7. P. 503–508.



23. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
24. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // J. Hepatol. 2016. Vol. 65. № 1. P. 146–181.
25. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 3. С. 64–80.
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 3. С. 63–80.
27. Heimerl S, Moehle C, Zahn A. et al. Alterations in intestinal fatty acid metabolism in inflammatory bowel disease // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1762. № 3. P. 341–350.
28. Dourakis S.P, Sevastianos V.A., Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 4. P. 1074–1075.
29. Bischoff S.C., Barbara G, Buurman W. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy // BMC Gastroenterology. 2014. Vol. 14. P. 189.
30. Jamali R., Biglari M., Seyyed Hosseini S.V. et al. The correlation between liver fat content and ulcerative colitis disease severity // Acta Med. Iran. 2017. Vol. 55. № 5. P. 333–339.
31. Toplak H., Stauber R., Sourij H. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects // Diabetologia. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1148–1149.
32. Yamamoto-Furusho J.K., Sánchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis // Ann. Hepatol. 2010. Vol. 9. № 4. P. 397–401.
33. Brink M.A., Slors J.F., Keulemans Y.C. et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. № 6. P. 1420–1427.

Pathology of the Liver and Gallbladder in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

M.M. Kudishina, I.V. Kozlova, PhD, Prof., A.L. Pakhomova, PhD, A.P. Bykova, PhD

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Contact person: Mariia M. Kudishina, aleshechkina-mary@mail.ru

Pathology of the liver and gallbladder is one of the extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases (IBD). Targeted examination indicates clinical, laboratory, and structural changes in the liver and gallbladder in 30% of patients with IBD. However, information about the state of the hepatobiliary zone in comparison with the IBD phenotype, the features of the course, and the nature of therapy are few, and their results are contradictory.

The aim – to study the frequency of occurrence, to analyze the structural and functional features of the liver and gallbladder in relation to the phenotype, clinical and endoscopic activity of the process, the nature of the course, and the effectiveness of IBD therapy.

Material and methods. A simple, open, single-stage, non-randomized study involved 157 patients with ulcerative colitis (UC) and 37 patients with Crohn's disease (CD) who were treated in the Gastroenterology Department of the City Clinical Hospital No. 5 in Saratov in the period of 2016–2019. Complex clinical, biochemical, and instrumental studies were performed (ultrasound examination of the abdominal organs, fibrogastroduodenoscopy and colonoscopy, general morphological examination of colonobioptates).

Results. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was verified in 10.8% of patients with UC (3.8% had non-alcoholic steatohepatitis (NASH), 7% – liver steatosis) and in 27% of patients with CD (NASH – 5.4% of cases, liver steatosis – 21.6%). Dysfunctional disorders and structural changes of the gallbladder were detected in 14.3% of patients with UC and 20.8% with CD. Of these, cholelithiasis was found in 9.5% of patients with UC and 10.8% with CD. When analyzing the association of risk factors for hepatobiliary pathology with a variant of IBD, NAFLD was associated with the type of IBD course (recurrent course for CD), localization of the process (in UC – with left-sided colitis, in CD – with terminal ileitis), an operational history on the intestine in CD, the duration of CD for more than five years, overweight in UC, and the effects of basic therapy (steroid resistance). The pathology of the gallbladder is associated with the duration of IBD for more than three years, the continuous course of UC, and surgical interventions on the intestine in CD. When analyzing laboratory and structural markers of steatosis, it was noted that high values of the steatosis index prevailed in UC (according to J.H. Lee). Abdominal ultrasound revealed mild (41% in UC, 40% in CD) and moderate (47.1% in UC, 50% in CD) liver steatosis more often. When analyzing the clinical features of the hepatobiliary system, it was found that liver pathology was detected by instrumental and laboratory criteria, and gallbladder pathology was characterized clinically by symptoms of biliary dyspepsia in the absence of biliary colic attacks.

Conclusion. The features of liver and gallbladder pathology identified during the study can be used to optimize the management of patients with IBD.

Key words: inflammatory bowel diseases, non-alcoholic fatty liver disease, biliary dysfunction, gallstone disease

Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога

И.В. Матошина, М.М. Федорин, М.А. Ливзан, д.м.н., проф.,
С.И. Мозговой, д.м.н.

Адрес для переписки: Максим Михайлович Федорин, mail.maxim.f@gmail.com

Для цитирования: Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) наиболее распространена среди всех кислотозависимых заболеваний и признана ведущей причиной развития аденокарциномы пищевода. Естественный фактор защиты от агрессивных компонентов рефлюктата – целостность слизистой оболочки пищевода, выполняющей барьерную функцию при участии ряда механических, химических и иммунологических механизмов. Их повреждение при регулярном воздействии кислого или смешанного по составу рефлюкса вызывает развитие патологического процесса.

Обзор подготовлен с целью систематизации знаний об основных составляющих мукозального барьера пищевода, обеспечивающих резистентность слизистой оболочки в условиях ГЭРБ. Поиск литературы проводился в системах Embase, PubMed и Google Scholar по ключевым словам: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мукозальная защита, слизистая оболочка эпителия пищевода, белки плотных контактов, эпителиальная защита, эзофагопротекция. Акцент сделан на основных структурных и функциональных компонентах защиты слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, слизистая оболочка эпителия пищевода, эпителиальная защита, эзофагопротекция

Рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), занимающей одну из лидирующих позиций по распространенности среди кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта, следует признать современной общемировой тенденцией [1]. Заболеваемость ГЭРБ среди всего взрослого населения составляет в Северной Америке 18,1–27,8%, в Южной Америке 23,0%, в Европе 8,8–25,9%. По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность ГЭРБ во всей взрослой популяции оценивается от 11,3 до 23,6%, среди которых у 45–80% больных обнаруживают эзофагит, при этом распространенность фак-

торов риска заболевания не отличается от общемировой [2–4]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь манифестирует пищеводными и внепищеводными симптомами. Важные морфологические изменения с развитием рефлюкс-эзофагита различной степени тяжести, формированием пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы проявляются на уровне мукозального барьера пищевода [1, 5]. Важное значение в диалоге клинициста и морфолога приобретает понимание молекулярно-клеточных механизмов обеспечения резистентности слизистой оболочки пищевода в условиях патологии при воздействии факторов риска ГЭРБ. На этой тео-

ретической основе строится подбор схем индивидуализированной и персонализированной терапии. Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации знаний об основных составляющих мукозального барьера пищевода, обеспечивающих резистентность слизистой оболочки в условиях ГЭРБ.

Механизмы резистентности слизистой оболочки при ГЭРБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – кислотозависимое заболевание, которое возникает и прогрессирует при первичном нарушении моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта [1, 6]. Основными компонентами в патогенезе ГЭРБ признаны частота

возникновения, а также продолжительность рефлюкса содержимого желудка, когда рефлюктат, включающий соляную кислоту, пепсин, а также дополнительно желчные кислоты и лизолецитин (в случае сопутствующего дуоденогастрального рефлюкса), забрасывается в вышележащие отделы пищеварительного тракта и оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода [1, 7, 8].

Рассмотрим основные компоненты мукозального барьера, обеспечивающие резистентность слизистой оболочки пищевода в условиях ГЭРБ. Наиболее поверхностный, предэпителиальный уровень защиты образован слоем слизи, который нейтрализует поступившую кислоту и защищает плоскостной эпителий пищевода от контакта с агрессивным рефлюктатом [9]. Его основными компонентами являются муцины, немугиновые протеины, бикарбонаты и небикарбонатные буферы, простагландин E2, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа [7]. Предэпителиальный слой слизи отвечает за восстановление pH в просвете пищевода до нормальных показателей, что способствует защите пищевода от поступающего рефлюктата [1].

Основные защитные гликопротеины – муцины поступают в пищевод со слюной и секретируются собственными железами пищевода. Муцины присутствуют в секретиромой форме, образующей защитный слой над эпителием, и в мембранно-связанной форме, которая представляет собой часть гликокаликса и локализуется на поверхности клеток эпителия. Установлено, что агрессивные молекулы в составе рефлюктата, прежде всего соляная кислота, стимулируют секрецию муцинов MUC3 и MUC5AC. При этом повышение секреции муцинов ассоциировано с восстановлением протекторных свойств слизистой оболочки и, наоборот, существенно снижено в условиях прогрессирования эзофагита [9]. В связи с этим дополнительное повышение защитных характеристик предэпителиального барьера, например при помощи эзофагопро-

тектора, может служить важным компонентом в терапии ГЭРБ.

К факторам предэпителиальной защиты также принято относить резидентную микробиоту, при том что ее популяция существенно меньше в сравнении с другими отделами пищеварительного тракта [10]. Данные о доминировании стрептококков и частом присутствии других таксонов, типичных для микробиоты ротоглотки, свидетельствуют о том, что микробиота пищевода в основном имеет оральное происхождение. В составе микрофлоры полости рта и глотки обнаруживается высокая распространенность стрептококков наряду с такими таксономическими единицами, как *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Rothia* [11, 12]. В то же время не все бактерии, ассоциированные со слизистой оболочкой полости рта, могут колонизировать слизистую пищевода. Некоторые члены микробиоты пищевода отсутствуют или представлены в небольшом количестве в составе типичной микрофлоры полости рта. Таким образом, микрофлора пищевода существует как отдельная микробиологическая экосистема [10].

Следующей ступенью защиты выступает собственно слизистая оболочка пищевода, сформированная многослойным плоским неороговевающим эпителием. Он образован тремя слоями: поверхностным слоем клеток плоского эпителия, шиповатым слоем и слоем базальных клеток [13]. Базальный слой обычно представлен одним – тремя слоями клеток и состоит из незрелых клеток со сравнительно крупными ядрами и относительно небольшим объемом цитоплазмы. Эти клетки выполняют функцию источника обновления эпителиального пласта как единственные в пищеводном эпителии способные к делению с последующей миграцией дочерних клеток по направлению к его верхним слоям. Во время миграции ядра уменьшаются, после чего клетка попадает в слой поверхностно расположенных зрелых клеток [5].

В дополнение к компактному расположению клеток наличие слоя межклеточного гликокаликса также обеспечивает дополнительную за-

щиту от проникновения компонентов агрессивного рефлюктата. Наиболее важный механизм формирования целостности эпителиального пласта включает особый молекулярный комплекс, который обеспечивает формирование точных контактов в поверхностном и шиповатом слоях. Подобная структура известна как апикальный соединительный комплекс. Он образует межклеточные контакты и регулирует диаметр межклеточного пространства, включая три основных компонента: белки плотных контактов, белки межклеточной адгезии и десмосомы [5, 9, 14].

В образовании межклеточных комплексов плотных контактов важную роль играют такие белки плотных контактов, как окклюдин (OCLN), зонулин и клаудины (преимущественно клаудин 1 (CLDN1), клаудин 2 (CLDN2), клаудин 4 (CLDN4)). Белки межклеточной адгезии представлены в основном E-кадгеринами и обеспечивают структурную целостность ткани. В многослойном плоском эпителии десмосомы не только изолируют клетки, но и выполняют белковый и ионный транспорт через межклеточные пространства. Десмосомы представлены десмосомными кадгеринами с межклеточными и внеклеточными доменами, которые регулируют скорость ионного обмена [9, 15].

Биопсийное исследование назначается нечасто при диагностике рефлюкс-эзофагита, но характерные гистологические признаки позволяют лучше понять суть изменений, происходящих в слизистой оболочке пищевода.

По данным исследования [16], гистологические изменения слизистой оболочки больных ГЭРБ связаны не только с повреждением ткани агрессивным рефлюктатом, но и с формированием в ней воспалительного инфильтрата. С одной стороны, повреждение, возникшее вследствие контакта слизистой оболочки с кислотой, стимулирует пролиферацию клеток базального слоя с увеличением числа его слоев (базальноклеточная гиперплазия). С другой стороны, воздействие кислоты и желчных солей стимулирует секрецию эпителиальными

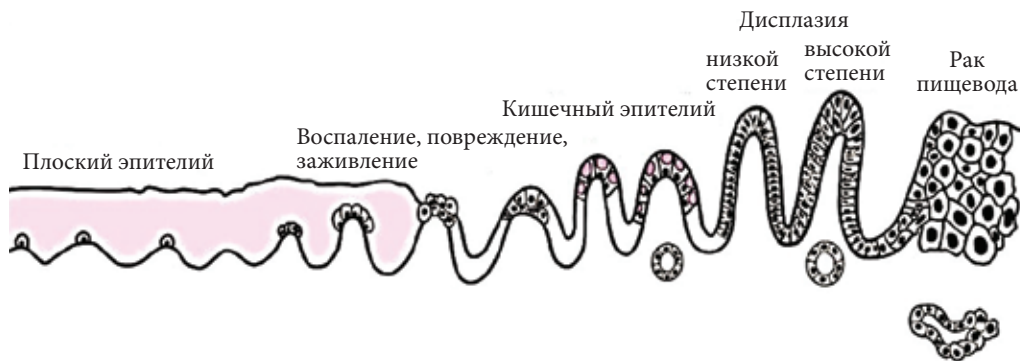


Рис. 1. Этапы формирования пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода (адаптировано из [20])

клетками провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов 1, 6, 8, 10 и фактора некроза опухолей альфа, приводя к появлению Т-лимфоцитов и нейтрофилов в ткани. Провоспалительные цитокины, выделяемые эпителиоцитами, не только усиливают их повреждение, но и активируют мезенхимальные (в том числе фибробласты, миофибробласты, тучные клетки) и эндотелиальные клетки. При этом стимулируется выработка еще большего количества медиаторов воспаления с привлечением иммунных клеток, образуется замкнутый круг [5, 17].

Высвобождаемые иммунными клетками активные формы кислорода вступают в реакцию с окружающими белками и жирными кислотами мембран клеток, вызывая перекисное окисление липидов с развитием окислительного стресса. Повреждение апикальных соединительных комплексов и связанное с этим процессом снижение экспрессии белков плотных контактов и белков клеточной адгезии приводят к расширению межклеточных промежутков у пациентов с ГЭРБ. Этот дополнительный фактор снижения протективных свойств эпителиального барьера позволяет проникать агрессивным молекулам рефлюктата в более глубокие слои слизистой оболочки [5, 18]. Кроме того, в результате повреждения ДНК, РНК и липидов, вероятных специфических изменений генов и aberrантного метилирования промоторных участков генов изменяются функции ферментов и других белков, в том числе могут активироваться

онкогенные белки и (или) ингибироваться белки-супрессоры опухоли [19]. Высокая пролиферативная активность эпителия сопровождается увеличением частоты ошибок репликации и способствует закреплению и распространению мутаций в клеточной популяции [5, 17]. Таким образом, совокупность воспалительных процессов, окислительного стресса и повышенной пролиферативной активности может создавать благоприятный фон для прогрессирования диспластических и неопластических изменений в слизистой оболочке, в том числе пищевода Барретта и аденокарциномы (рис. 1) [17, 20].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам с ГЭРБ, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы (ИПП), необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и гистологическим исследованием биоптатов [1]. Для описания морфологических изменений биоптата, в том числе качественной оценки межклеточных расстояний, может быть использована световая микроскопия. Надежная верификация феномена расширенных межклеточных пространств возможна при использовании метода электронной микроскопии [5]. Применение иммуногистохимических методов позволяет оценить состояние белков межклеточных контактов [5].

Постэпителиальный уровень защиты обеспечивается кровоснабжением слизистой оболочки и механизмами поддержания кислотно-основного состояния ткани [7]. Ионные H^+ -транспортеры рас-

полагаются базолатерально в клеточных мембранах эпителия пищевода и способны удалять избыток ионов водорода, повышая клеточный pH до нормальных значений [9]. Кровоток слизистой оболочки помимо обеспечения питательными веществами и кислородом доставляет бикарбонаты в ткань и удаляет побочные продукты метаболизма, в том числе ионы водорода, молочную кислоту и CO_2 . В ряде исследований показано компенсаторное увеличение кровоснабжения слизистой оболочки пищевода при воздействии на нее соляной кислоты [5, 21].

Современные принципы терапии ГЭРБ

Биопсийное исследование проводится в ограниченном числе случаев, в связи с чем правомерен вопрос о необходимости клиницисту данных о снижении резистентности слизистой оболочки при ГЭРБ. Если рассматривать в качестве целей терапии не только купирование симптомов, но и восстановление целостности слизистой оболочки, профилактику рецидивов заболевания, формирования пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы, требуется соблюдение минимально необходимого по длительности и основным компонентам курса лечения. Назначение ИПП в качестве препаратов первой линии в лечении ГЭРБ не вызывает сомнений [1, 22, 23]. Эти препараты снижают агрессивность желудочного содержимого и уменьшают его объем, что способствует контролю симптомов заболевания, восстановлению резистентности слизистой оболочки пищевода и профилактике осложнений заболевания [23–25].

Вместе с тем монотерапия ИПП оказывается недостаточно эффективной у части пациентов, поэтому в схему терапии требуется включать дополнительные средства [26, 27]. Так, альгинаты необходимы для нейтрализации «кислотного кармана» при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, а прокинетика – для восстановления моторики верхних отделов пищеварительного тракта [28–30].

К прорывам в лечении рефлюкс-эзофагита следует отнести появление нового класса средств терапии ГЭРБ – эзофагопротектора (Альфазокс). Препарат состоит из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, которые растворены в биоадгезивном носителе (полоксамере 407) [1, 15, 31]. Эзофагопротектор обволакивает слизистую оболочку пищевода и ограничивает ее контакт с агрессивными молекулами рефлюктата [15, 31].

Помимо механической защиты компоненты Альфазокса – гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат, являющиеся многофункциональными гликозаминогликанами, ускоряют репарацию и регенерацию эпителия слизистой оболочки пищевода, участвуя в процессах пролиферации, дифференциации и миграции клеток эпителия [31–33]. Гиалуроновая кислота также обладает ангиогенным действием и индуцирует экспрессию белков плотных контактов, повышая интенсивность восстановления молекулярно-клеточной структуры и барьерной функции эпителия пищевода, а хондроитина сульфат специфически связывается с биоактивными веществами, например пепсином, и ингибирует их активность [15, 32, 34].

Биоадгезивный носитель полоксамер 407 – гидрофильное поверхностно активное вещество с адгезивными свойствами доставляет действующие лекарственные вещества на поверхность слизистой оболочки пищевода и обеспечивает их пролонгированное высвобождение [35].

Клиническая эффективность Альфазокса при эрозивной и неэрозивной формах ГЭРБ была установлена в ряде клинических проспективных плацебоконтролируемых исследований [36, 37]. В 2017 г. были опубликованы результаты мультицентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, подтвердившие более высокую эффективность применения терапии ИПП в сочетании с эзофагопротектором, чем монотерапии ИПП, у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ [38].

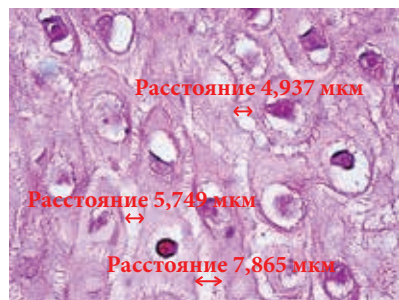


Рис. 2. Морфология слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивным эзофагитом степеней C, D по Лос-Анджелесской классификации до начала лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Отмечено расстояние между эпителиоцитами

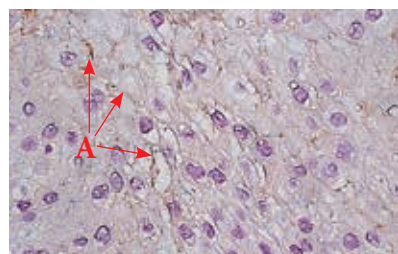


Рис. 3. Экспрессия клаудина 1 у пациентов с эрозивным эзофагитом степеней C, D по Лос-Анджелесской классификации до начала лечения (A – объединенные индекс-метки). Увеличение межклеточных пространств

Клинический опыт

В ходе нашего клинического исследования получен опыт эффективной терапии ГЭРБ с применением комбинации ИПП и Альфазокса. В исследовании приняли участие 60 пациентов с эрозивным эзофагитом степеней C, D по Лос-Анджелесской классификации. Пациентов случайно распределили по двум группам: основная группа принимала пантопразол и Альфазокс в течение четырех недель, а группа сравнения – только пантопразол в течение того же времени. Анализ морфологии слизистой оболочки пищевода (рис. 2) и уровня экспрессии клаудина 1 (рис. 3) подтвердил отсутствие различий в основной и контрольной группах до начала лечения.

На контрольном визите, согласно предварительным данным исследования, у получавших Альфазокс пациентов выявлено

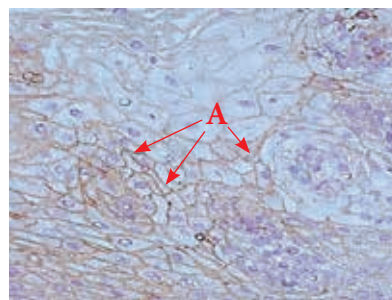


Рис. 4. Экспрессия клаудина 1 у пациентов в группе Альфазокса и пантопразола после лечения (A – нормализация индекс-меток с повышением экспрессии белка клаудина 1 (коричневая метка))

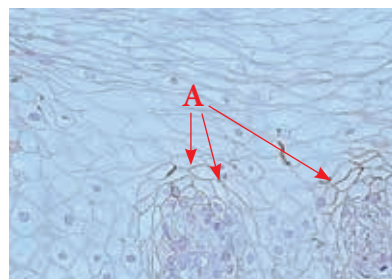


Рис. 5. Экспрессия клаудина 1 у пациентов в группе пантопразола после лечения (A – индекс-метки увеличены, но не достигают уровня основной группы (Альфазокс и пантопразол))

более быстрое купирование клинических симптомов по сравнению с группой сравнения. Кроме того, в основной группе значимо более часто определялась фиксация положительной динамики с наступлением ремиссии по данным эндоскопии и наступала гистологическая ремиссия с увеличением индекса метки клаудина 1 (рис. 4 и 5).

Таким образом, эзофагопротектор Альфазокс как компонент комплексной терапии позволяет достичь клинической (купирование симптомов у большинства пациентов в первую неделю терапии), эндоскопической и гистологической ремиссии заболевания (на 50% чаще к окончанию четвертой недели терапии) у большинства пациентов с ГЭРБ, способствуя более быстрому и полному восстановлению мукозального барьера пищевода.

Накопленный опыт применения комбинированной терапии ИПП с включением эзофагопротектора позволит в будущем применять индивидуальный подход к пациенту и повысить эффективность лечения. Будет реализовываться принцип превенции, способствующий снижению рисков формирования пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы [31].

Заключение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – распространенное, хорошо

изученное заболевание. В литературе подробно описаны причины возникновения и патогенез патологических рефлюксов кислого и слабощелочного характера с учетом морфологических особенностей строения слизистой оболочки пищевода.

Вместе с тем установлено, что широко применяемая при ГЭРБ терапия ИПП в ряде случаев оказывается недостаточно эффективной. Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода, приводящие к нарушению ее барьерной функции, служат одной из частых причин рефрактерности

к терапии ИПП. Повысить эффективность терапии возможно с применением эзофагопротектора. ©

Информация о финансовой поддержке.

Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного большого гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 4. С. 70–97.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 6. С. 4–12.
3. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow // Dis. Esophagus. 2016. Vol. 29. № 2. P. 159–165.
4. Ливзан М.А., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. и др. Пищевое поведение в студенческой среде // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019. № 2. С. 13–16.
5. Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F. et al. The esophageal epithelial barrier in health and disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 16. № 5. P. 608–617.
6. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
7. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 5. С. 37–42.
8. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 3. С. 12–17.
9. Günther C., Neumann H., Vieth M. Esophageal epithelial resistance // Dig. Dis. 2014. Vol. 32. № 1–2. P. 6–10.
10. Di Pilato V., Freschi G., Ringressi M.N. et al. The esophageal microbiota in health and disease // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2016. Vol. 1381. № 1. P. 21–33.
11. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J. et al. The human oral microbiome // J. Bacteriol. 2010. Vol. 192. № 19. P. 5002–5017.
12. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease // Pharmacol. Res. 2013. Vol. 69. № 1. P. 137–143.
13. Orlando R.C. Review article: oesophageal mucosal resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. Vol. 12. № 3. P. 191–197.
14. Turchinovich A., Drapkina O., Tonevitsky A. Transcriptome of extracellular vesicles: state-of-the-art // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. Article 202.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 8. С. 4–11.
16. Souza R.F., Huo X., Mittal V. et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 5. P. 1776–1784.
17. Rieder F., Biancani P., Harnett K. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010. Vol. 298. № 5. P. G571–G581.
18. Tobey N.A., Hosseini S.S., Argote C.M. et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 1. P. 13–22.
19. Ohshima H., Tatemichi M., Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis // Arch. Biochem. Biophys. 2003. Vol. 417. № 1. P. 3–11.
20. Franklin J., Jankowski J. Recent advances in understanding and preventing oesophageal cancer // F1000Res. 2020. Vol. 9. № F1000 Faculty Rev. P. 276.
21. Bass B.L., Schweitzer E.J., Harmon J.W., Kraimer J. H⁺ back diffusion interferes with intrinsic reactive regulation of esophageal mucosal blood flow // Surgery. 1984. Vol. 96. № 2. P. 404–413.

22. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K. et al. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2018. Vol. 1434. № 1. P. 70–83.
23. Ливзан М.А., Кононов А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 4. С. 55–61.
24. Shin J.M., Cho Y.M., Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. № 25. P. 7800–7811.
25. Kastelein F., Spaander M.C.W., Steyerberg E.W. et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 4. P. 382–388.
26. Zhang J.-X., Ji M.-Y., Song J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 45. P. 8408–8419.
27. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 32. № 6. P. 720–737.
28. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 1. С. 71–77.
29. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin 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. Vol. 34. № 1. P. 59–66.
30. Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В. и др. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 12–19.
31. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 16–22.
32. Kim Y., Kessler S.P., Obery D.R. et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 *in vivo* // Matrix Biol. 2017. Vol. 62. P. 28–39.
33. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule // Inflammopharmacology. 2011. Vol. 19. № 6. P. 299–306.
34. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan // Mol. Biosyst. 2010. Vol. 6. № 3. P. 437–443.
35. Ramya Devi D., Sandhya P., Vedha Hari B.N. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy // J. Pharm. Sci. Res. 2013. Vol. 5. № 8. P. 159–165.
36. Palmieri B., Corbascio D., Capone S. et al. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect // Trends Med. 2009. Vol. 9. № 4. P. 219–225.
37. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17. № 24. P. 3272–3278.
38. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 5. P. 631–642.

Resistance of the Esophageal Mucosa in Patients with GERD: the Dialogue Between Clinician and Pathologist

I.V. Matoshina, M.M. Fedorin, M.A. Livzan, PhD, Prof., S.I. Mozgovoy, PhD

Omsk State Medical University

Contact person: Maksim M. Fedorin, mail.maxim.f@gmail.com

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common of all acid-related diseases, it is recognized as the leading cause of esophageal adenocarcinoma. The natural factor of protection against aggressive refluxate components is the integrity of the esophageal mucosa, which performs a barrier function with the participation of a number of mechanical, chemical and immunological mechanisms. Their damage under the regular influence of acidic or mixed reflux causes the development of the pathological process. The review was prepared to systematize knowledge of the main components of mucosal barrier of the esophagus providing resistance of mucosa under conditions of GERD. The literature was searched in Embase, PubMed, and Google Scholar using the keywords: gastroesophageal reflux disease, mucosal protection, esophageal mucosa epithelium, dense contact proteins, epithelial protection, esophagoprotection. The main structural and functional components of esophageal mucosal protection were emphasized.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophageal mucosa, epithelial barrier, esophagoprotection

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

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения
города Москвы

⁵ Ильинская больница

Возможности применения рекомендаций Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) по нутриционной поддержке больных острым панкреатитом в российских реалиях

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, Т.Н. Кузьмина, к.м.н.^{1, 4},
К.А. Никольская, к.м.н.^{1, 4}, М.А. Кирюкова¹, М.В. Чеботарева^{1, 4},
Ю.А. Кучерявый, к.м.н.⁵, И.Е. Хатьков, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Кузьмина, t.kuzmina@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Кузьмина Т.Н., Никольская К.А. и др. Возможности применения рекомендаций Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) по нутриционной поддержке больных острым панкреатитом в российских реалиях // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 40–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-40-51

Острый панкреатит (ОП), особенно тяжелой и среднетяжелой формы, сопровождается нутриционными нарушениями в условиях активного воспалительного процесса, что в последующем может привести к развитию септических осложнений, длительному лечению и реабилитации.

Своевременная и дифференцированная нутриционная коррекция при ОП значимо улучшает исход заболевания. Стратегия нутриционной терапии данной патологии должна применяться с учетом наиболее реализуемых и доказанных в рандомизированных клинических исследованиях положений.

Ключевые слова: острый панкреатит, нутриционная поддержка, ESPEN

Введение

В 2019 г. Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (ESPEN) была инициирована разработка клинических рекомендаций по нутриционной поддержке больных острым (ОП) и хроническим (ХП) панкреатитом. В 2020 г. после серии голосований по положениям и финального согласования рекомендации были опубликованы в журнале *Clinical Nutrition*. В связи с тем что до сих пор не разработан междисциплинарный российский консенсусный документ по нутритивной поддержке пациентов с острым панкреатитом, группой соавторов

данной публикации был проведен сравнительный анализ европейского гайдлайна и ряда отечественных публикаций разного уровня, транслированный через призму традиционных врачебных решений и мнений ученых России. Острый панкреатит – самое часто встречающееся острое заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующее госпитализации [1], которое в большинстве случаев (80%) протекает с благоприятным исходом [2]. Однако у 20% пациентов развивается острый некротический панкреатит (ОНП) – панкреонекроз, который может привести к полиор-

ганной недостаточности (38%), необходимости хирургического вмешательства (38%) и летальному исходу (15%) [2].

Течение панкреонекроза сопровождается катаболическими реакциями, следовательно, нутриционная поддержка (НП) является одним из главных этапов лечения. Приоритетной методикой проведения НП при сохраненной функции кишечника, по результатам многочисленных исследований, является энтеральное питание (ЭП), имеющее ряд преимуществ перед парентеральным питанием (ПП). Широкое использование ЭП принципиально изменило стратегию лечения таких пациентов за последние 10 лет [3]. В то же время при отдельных сопутствующих патологических состояниях, развивающихся при ОП, например внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), синдроме кишечной недостаточности, существуют отдельные рекомендации по коррекции нутриционной недостаточности, их сопровождающей. Однако консенсус по НП таких пациентов отсутствует.

Таким образом, вопросы времени начала, пути введения и типа ЭП, а также момента возобновления перорального питания все еще продолжают изучаться, в связи с чем необходим скрининг мальнутриции, разработка стратегии НП как одного из решающих факторов в мультимодальном подходе лечения пациентов с ОП различной степени тяжести, сопровождающимся отдельными патологическими состояниями и осложнениями.

В 2014 г. в РФ издано первое национальное руководство «Парентеральное и энтеральное питание» [4], где были определены основные рекомендации по проведению нутритивной терапии в зависимости от формы ОП:

1) *острый отечный панкреатит* (консервативное лечение):

- а) голод от 2–5 дней, обезболивание, инфузионная терапия;
- б) восстановление питания на 3–7-й день (натуральный рацион, обогащенный углеводами, с изменением в соотношениях белок/жир, с преобладанием белка);

2) *острый деструктивный панкреатит* (требующий хирургического лечения):

- а) интенсивная инфузионная терапия;
- б) зондовое питание (назоинтестинальное местоположение зонда), в исключительных случаях – катетерная еюностомия с введением полимерных, элементных, иммуномодулирующих питательных смесей;
- в) ПП (при недостаточном эффекте от ЭП, при стойком парезе ЖКТ) с включением D-L аланин-глутамина, омега-3 жирных кислот.

В 2019 г. изданы клинические рекомендации «Острый панкреатит» [5], утвержденные Российским обществом хирургов и Ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, однако проблема нутритивной коррекции у пациентов с ОП осталась нерешенной. В этом документе упоминается лишь о необходимости включения ПП, белковых

растворов, аминокислот в лечение данной категории пациентов.

В этой статье мы хотели провести параллели и обратить ваше внимание на ряд важных моментов, отразить точку зрения экспертов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания и обобщить рекомендации национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4] и клинических рекомендаций «Острый панкреатит» [5], утвержденных Российским обществом хирургов и Ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (2019).

1. Какие пациенты с ОП входят в группу нутритивного риска?

Положение 1

Пациенты с ОП должны относиться к группе умеренного и высокого нутритивного риска ввиду катаболической природы заболевания и влияния статуса питания на течение заболевания.

Сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 97%).

Рекомендация 1

Всем пациентам с предсказуемым легким или умеренным течением ОП должен проводиться скрининг с использованием валидизированных методик, таких как скрининг нутритивного риска – 2002 (Nutritional Risk Screening 2002; NRS-2002), в то время как пациенты с предсказуемым тяжелым течением ОП всегда должны рассматриваться в группе нутритивного риска.

Уровень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 100%).

Комментарий

Большинство пациентов с ОП легкого или умеренно тяжелого течения характеризуются хорошим и относительно быстрым ответом на терапию в течение первых семи суток от начала атаки, в связи с чем пероральное питание может быть начато в течение первых двух-трех суток от начала атаки ОП [6]. Однако пациенты с исходным аномальным нутритивным

статусом, злоупотребляющие алкоголем, несмотря на легкое течение ОП, должны рассматриваться в группе нутритивного риска. Применение скрининга нутритивного риска (NRS-2002) [7] у пациентов данной категории также возможно [8–11], однако исследований, включавших только пациентов с ОП, которым проводился данный скрининг, нет, так как он не валидизирован [12]. Низкий индекс массы тела, по данным скрининга (NRS-2002), может указывать на риск нутритивной недостаточности. При этом сопутствующее ожирение является известным фактором риска развития тяжелого ОП и, следовательно, аналогично влияет на нутритивный риск, обусловленный тяжестью течения болезни [13].

При тяжелой форме ОП, наблюдаемой у 60% пациентов, происходит нарушение барьерной функции кишечника, сопровождающееся транслокацией кишечной флоры и инфицированием зоны панкреонекроза, угнетением усвоения питательных веществ и развитием нутритивной недостаточности [14]. Таким образом, пациенты с прогнозируемо тяжелым течением ОП входят в группу нутритивного риска при развитии катаболического состояния, связанного с основным заболеванием, если не проводится своевременная коррекция нутритивных расстройств [15].

В Российской Федерации (РФ) пациенты с ОП легкой степени тяжести, как правило, не подвергаются скринингу, что может в определенной степени влиять на развитие нутритивных нарушений. Пациенты с ОП средней и тяжелой степени с учетом клинико-лабораторных признаков, в связи с большим риском деструкции поджелудочной железы и развития тяжелой нутритивной недостаточности, получают персонализированную нутритивную программу согласно руководству «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4], которая в ряде лечебных этапов стоит на 6-м месте после коррекции водно-электролитных и кис-

лотно-основных нарушений, купирования абдоминальной боли, проведения кардиореспираторной поддержки, нормализации газообмена и транспорта кислорода, подавления секреторной активности поджелудочной железы.

2. Возможно ли проведение раннего перорального питания у пациентов с прогнозируемым легким течением ОП?

Рекомендация 2

Энтеральное (пероральное) питание показано пациентам с прогнозируемым легким ОП в наиболее ранние сроки, вне зависимости от уровня липазы в сыворотке крови.

Уровень рекомендации А – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 100%).

Рекомендация 3

При возобновлении перорального питания пациентам с легким ОП следует соблюдать диету в рамках щадящего стола.

Уровень рекомендации А – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 100%).

Комментарий

У большинства пациентов ОП протекает легко или среднетяжело, без развития панкреонекроза и других клинически значимых осложнений. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было показано, что пациентам с легким и среднетяжелым ОП можно назначать раннее ЭП. В таких случаях отмечалась меньшая продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, которым ЭП было начато после снижения уровня ферментов, купирования боли и возобновления дефекации [6, 16–19].

Более того, в одном из этих исследований было показано, что пероральный прием пищи безопасен и хорошо переносится, независимо от скорости нормализации уровня липазы в сыворотке крови [16]. Раннее начало ЭП в рамках щадящей диеты имеет преимущество с точки зрения

потребления калорий и при этом одинаково переносимо по сравнению с диетами, включающими только прием прозрачных жидкостей [19–21]. Результаты метаанализа подтвердили, что раннее начало ЭП возможно у пациентов с прогнозируемым легким ОП, что также сокращает продолжительность пребывания в стационаре [22]. В проведенном метаанализе 17 исследований было показано, что у 16,3% пациентов с ОП развивается непереносимость ЭП [23]. Среди прогностических факторов рассматривались наличие плеврального выпота и/или жидкостных скоплений, а также степень тяжести (более высокие баллы по шкалам Рэнсона/Глазго и Балтазара).

В РФ пациенты с ОП легкой тяжести получают специализированный натуральный рацион. Если при динамическом наблюдении отмечено появление признаков белково-энергетической недостаточности, к терапии добавляют полимерные питательные смеси.

Пациенты с ОП средней и тяжелой степени с учетом клинико-лабораторных признаков получают, как правило, дополнительную парентеральную НП. Применение жировых эмульсий начинают с небольших объемов и малых скоростей введения, под контролем триглицеридов крови (при их увеличении более 3 ммоль/л делают перерыв во введении) [4].

3. Какой вид лечебного питания (энтеральное или парентеральное) предпочтительнее для пациентов с ОП?

Рекомендация 4

У пациентов с ОП и невозможностью перорального приема пищи ЭП предпочтительнее ПП.

Уровень рекомендации А – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 97%).

Комментарий

Предполагается, что ЭП способствует сохранению целостности слизистой оболочки кишечника, стимулирует его перистальтику,

предотвращает избыточный бактериальный рост и увеличивает кровоток в сосудах брюшной полости [12]. В настоящее время существует 12 РКИ и 11 систематических обзоров/метаанализов, включая стандартный Кокрановский метаанализ, результаты которых подтверждают, что у пациентов с тяжелым ОП ЭП безопасно и хорошо переносится, значительно снижая частоту развития осложнений, полиорганной недостаточности и смертности по сравнению с ПП [24–34]. Метаанализ, опубликованный М. Al-Omran и соавт., был проведен в соответствии со стандартами базы данных Кокрейн и включил РКИ и 348 пациентов. Его результаты показали, что раннее ЭП по сравнению с ранним полным ПП снижает смертность на 50% (отношение шансов (ОШ) 0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,91), частоту развития инфекционных осложнений (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,23–0,65), полиорганной недостаточности (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,37–0,81), а также необходимости повторного оперативного вмешательства (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,29–0,67) [30]. Кроме того, если бы в этот метаанализ были включены только пациенты с тяжелым ОП, смертность была бы ниже на 80% (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,006–0,58) [30]. Эти результаты были подтверждены результатами метаанализов, опубликованных позднее, в том числе последней работой, включившей только больных с тяжелым течением ОП [34]. По сравнению с ПП ЭП было связано со значительным снижением общей смертности (отношение рисков (ОР) 0,36; 95% ДИ 0,20–0,65; $p = 0,001$) и частоты полиорганной недостаточности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,21–0,73; $p = 0,003$).

В соответствии с рекомендациями национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014), при развитии гастропареза проводится зондовое питание (назоинтестинальное местоположение зонда) с введением полимерных, элементных, иммуномодулирующих питательных смесей с дополнительным ПП.

4. Каковы оптимальные сроки начала ЭП у пациентов с ОП?

Рекомендация 5

При непереносимости перорального приема пищи ЭП следует начинать максимально рано, в течение 24–72 часов после госпитализации.

Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 92%).

Комментарий

Было проведено несколько метаанализов клинической эффективности и переносимости раннего ЭП у пациентов с ОП, начатого в течение 24 [36–38] или 48 часов [39–41] после госпитализации. Результаты данных исследований показали, что раннее ЭП по сравнению с отсроченным оправданно, безопасно, хорошо переносится и значительно улучшает клинический прогноз больных в отношении смертности, частоты развития полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений. Тем не менее потенциальная систематическая ошибка может заключаться в том, что пять из этих метаанализов включали в себя исследования с участием контрольных групп пациентов, получавших ПП [36–40], а в одном из метаанализов сравнивалось раннее ЭП (в течение 24 часов) с поздним (через 72 часа), однако сравнения между 24 и 48 часами не проводилось [38].

В отличие от вышеупомянутых метаанализов, в которых содержались убедительные данные об эффективности раннего ЭП в пределах 24–48 часов, в многоцентровом РКИ (208 пациентов с прогнозируемым тяжелым ОП) различий в частоте тяжелых инфекционных осложнений и смертельных исходов среди пациентов, получавших раннее ЭП, начатое в течение 24 часов после госпитализации, и ПП, начатое через 72 часа с момента госпитализации, обнаружено не было [42]. В другом РКИ (214 пациентов с ОП) эти результаты были подтверждены отсутствием значительного снижения частоты

персистирующей полиорганной недостаточности и смертности у пациентов, получавших раннее ЭП, по сравнению с пациентами, не получавшими НП [43]. Резонным объяснением такого явления может быть то, что в эти исследования были включены в основном пациенты с легким или среднетяжелым течением ОП (в исследовании O.J. Bakker и соавт. было включено только 63% случаев с ОНП [42]), следовательно, положительное влияние раннего ЭП могло быть менее выраженным. Наконец, результаты проспективного когортного исследования, включившего 105 пациентов с ОП, показали, что лучшим сроком начала раннего ЭП являются три дня после госпитализации (площадь под кривой 0,744) ввиду снижения риска развития вторичных инфекционных осложнений и улучшения статуса питания пациентов, а также его лучшей переносимости [44].

В РФ по рекомендациям национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4] ЭП пациентам с ОП начинают в течение первых 48 часов.

5. Какой тип ЭП следует применять?

Рекомендация 6

Пациентам с ОП следует назначать стандартную полимерную смесь. Уровень рекомендации А – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 97%).

Комментарий

В большинстве исследований, в которых оценивались клинические преимущества раннего ЭП по сравнению с полным ПП, использовались полуэлементные формулы, в то время как более поздние исследования проводились с применением полимерных смесей. Результаты всех исследований показали, что оба типа смесей применимы, безопасны и хорошо переносятся больными. В небольшом РКИ с участием 30 пациентов анализ проводился на основе визуальной аналоговой шкалы и количества стула в день. Был описан ряд преимуществ по-

луэлементных смесей: меньшая продолжительность пребывания в стационаре (23 ± 2 против 27 ± 1 дней, $p = 0,006$) и сохранение массы тела [45]. Другие результаты были получены в контролируемом непрямом метаанализе M.S. Petrov и соавт., включившем 428 пациентов, получавших ПП в качестве эталонного лечения. Различий в переносимости, частоте инфекционных осложнений и смертности между группами, получавшими разные формулы, выявлено не было [46]. Наконец, второй, более поздний метаанализ, включивший 15 исследований (1376 пациентов), не выявил преимуществ применения той или иной энтеральной смеси [47]. Тем не менее у подгруппы пациентов с тяжелым ОП может развиваться мальабсорбция, поэтому полуэлементные смеси могут представлять больший интерес. В РФ по рекомендациям национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4] не существует четких указаний по применению энтеральных смесей у пациентов с ОП.

6. Какой путь введения следует использовать для ЭП у пациентов с ОП?

Рекомендация 7

Если пациентам с ОП необходимо ЭП, его следует вводить через назогастральный зонд. В случае непереносимости следует отдавать предпочтение введению ЭП через назоюнональный зонд.

Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 95%).

Комментарий

В трех РКИ, сравнивавших назоюнональный и назогастральный способ введения ЭП у пациентов с тяжелым ОП [48–50], не было обнаружено различий в переносимости, частоте осложнений и смертности. В четырех метаанализах [51–54] авторы пришли к выводу, что у пациентов с тяжелым ОП питание через назогастральный зонд безопасно, хорошо переносится и по сравнению с кормлением через назоюнональ-

ный зонд не увеличивает частоту осложнений и смертности и длительности пребывания в стационаре, а также не вызывает рецидивов абдоминальной боли при возобновлении питания. По сравнению с назоеюнальными назогастральными зондами намного проще устанавливать, они удобнее и дешевле. Тем не менее около 15% пациентов будут испытывать непереносимость ЭП через назогастральный зонд, в основном из-за пареза желудка и пилоростеноза [51, 52], и в этой ситуации потребуется питание через назоеюнальный зонд.

Кроме того, потенциальная систематическая ошибка возникает из-за небольшого числа пациентов, включенных в вышеупомянутые испытания, и использования различных критериев диагностики тяжелого ОП.

В РФ по рекомендациям национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4] при гастростазе устанавливают, как правило, назоинтестинальный зонд, если парез купирован, переводят пациента на пероральный прием смесей.

7. Когда следует начинать ПП у пациентов с ОП?

Рекомендация 8

ПП следует назначать пациентам с ОП, которые не переносят ЭП и которым невозможно восполнить целевые потребности в питании, или если существуют противопоказания для ЭП.

Степень рекомендации GPP – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 97%).

Комментарий

Питание у всех пациентов с тяжелым ОП должно быть энтеральным, поскольку есть данные о том, что такой способ имеет преимущества по сравнению с другими. Однако ПП показано пациентам с тяжелой формой ОП, когда ЭП не переносится, невозможно восполнить целевые потребности в питании или при наличии противопоказаний для ЭП в целом. Осложнения тяжелого ОП, которые могут возникать и являются

противопоказанием для ЭП, включают в себя обтурационную и паралитическую кишечную непроходимость, абдоминальный компартмент-синдром (АКС) и ишемию брыжейки [55]. Так же как у тяжелых пациентов, страдающих другими заболеваниями, примерно у 20% пациентов с тяжелым ОП возникают осложнения, которые представляют собой абсолютные или относительные противопоказания для проведения ЭП [11].

В РФ на основании рекомендаций национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4] при гастростазе устанавливают, как правило, назоинтестинальный зонд. После регресса гастропареза пациента переводят на пероральный прием специализированных смесей. Клинические рекомендации «Острый панкреатит» (2019) [5], одобренные Российским обществом хирургов и Ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, пациентам при ОП рекомендуют обязательно применять ПП. При гастростазе следует назначать ЭП с введением через назогастроинтестинальный зонд.

8. Как проводить лечебное питание пациентам с тяжелым ОП после некрэктомии (эндоскопической или проведенной с использованием малоинвазивных технологий)?

Рекомендация 9

У пациентов, перенесших малоинвазивную некрэктомию, безопасен и применим пероральный прием пищи, и его следует начинать в первые 24 часа после вмешательства, если позволяет состояние пациента (стабильная гемодинамика, маркеры сепсиса, нормальная моторика желудка).

Степень рекомендации GPP – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 95%).

Рекомендация 10

Пациентам, перенесшим малоинвазивную некрэктомию, которые не могут принимать пищу перо-

рально, предпочтительным является назначение ЭП через назоеюнальный зонд.

Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 91%).

Рекомендация 11

ПП показано пациентам после минимально инвазивной некрэктомии при непереносимости ЭП, или невозможности восполнить целевые потребности в питании иначе, или при наличии противопоказаний для ЭП.

Степень рекомендации GPP – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 94%).

Комментарий

Приблизительно у 10–20% пациентов с ОП развивается панкреонекроз или некроз перипанкреатической ткани (ОНП) [1, 2]. У таких пациентов развивается среднетяжелый или тяжелый ОП и более высокий риск развития полиорганной недостаточности, вторичного инфицирования зоны некроза и смерти [56]. Малоинвазивные методы стали широко использоваться после определения преимуществ подхода «step-up» (минимально инвазивного подхода) по сравнению с открытым способом лечения ОНП [57, 58]. Кроме того, голландская группа по изучению панкреатита недавно опубликовала исследование, результаты которого продемонстрировали более низкую частоту возникновения панкреатических свищей и большую экономическую выгоду при применении эндоскопического подхода «step-up» по сравнению с открытым при инфицированном панкреонекрозе. К сожалению, на сегодняшний день нет опубликованных данных о НП пациентов с ОП после малоинвазивного лечения. В вышеупомянутом исследовании [59] все пациенты получали пероральное питание, если оно переносилось. Если оно было непереносимо, проводилось ЭП через назоеюнальный зонд. Если ЭП было противопоказано, питание проводилось парентерально. О результатах, связанных

с видом и путем введения питания, в исследованиях не сообщалось.

В РКИ О. J. Bakker и соавт. [42] сравнивали раннее (первые 24 часа) питание через назоюнальный зонд и пероральное питание, начатое через 72 часа, однако преимуществ того или иного режима питания в отношении частоты инфекции и смертности у пациентов с прогнозируемым тяжелым ОП продемонстрировано не было. В этом исследовании интервенционные вмешательства по поводу панкреонекроза включали в себя чрескожное дренирование, эндоскопический трансгастральный дренаж и некрэктомию (без информации о типе выполняемой операции – малоинвазивно или через открытый доступ). Группы статистически значимо не отличались по количеству пациентов, перенесших вмешательство (24 чрескожных дренирования в группе раннего ЭН по сравнению с 46 в группе перорального питания, $p = 0,13$; восемь эндоскопических чрескожных дренирований или некрэктомий в группе раннего ЭП по сравнению с шестью в группе перорального питания, $p = 0,53$; три открытые некрэктомии в группе раннего ЭП против семи в группе перорального питания, $p = 0,49$). В данной работе ПП не изучалось по причине его отсутствия в протоколах исследования. В ретроспективном исследовании, включившем 37 пациентов после лапароскопической трансгастральной некрэктомии, было показано, что пероральный прием пищи возможен и безопасен через 24–48 часов после вмешательства [60]. В одном проспективном исследовании для пациентов после лапароскопической ретроперитонеальной некрэктомии (VARD) был описан режим питания, но не указывались время начала и причины перехода с перорального питания на ЭП или ПП [61]. Сорок пациентов в этом исследовании получали питание через назоюнальный зонд в качестве предпочтительного пути при переносимости, в обратном случае

применялось ПП [61]. Таким образом, на основании данных исследований небольших выборок питание через назоюнальный зонд представляется безопасным для пациентов, перенесших малоинвазивную некрэктомию, но тем не менее исчерпывающих данных в настоящий момент нет.

В РФ отдельных (специальных) рекомендаций по назначению вида НП пациентам после некрэктомии по поводу ОНП на сегодняшний день нет. Клинические рекомендации «Острый панкреатит» (2019) [5], одобренные Российским обществом хирургов и Ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, предлагают для пациентов данной категории парентеральную и энтеральную терапию (через зонд, заведенный за связку Трейтца на 20–30 см, при невозможности перорального питания) персонифицированно.

9. Как следует проводить лечебное питание (ЭП и ПП) пациентам в критическом состоянии с тяжелой формой ОП (ВБГ, АКС с необходимостью ведения брюшной полости открытым способом)?

Рекомендация 12

У пациентов с тяжелым ОП и внутрибрюшным давлением (ВБД) < 15 мм рт. ст. раннее ЭП следует начинать через назоюнальный (предпочтительнее) или через назогастральный зонд. ВБД и клиническое состояние пациентов во время ЭП должны контролироваться постоянно. Уровень рекомендации А – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 91%).

Рекомендация 13

У пациентов с тяжелым ОП и ВБД > 15 мм рт. ст. ЭП следует начинать через назоюнальный зонд, начиная с 20 мл/ч, увеличивая скорость в зависимости от переносимости. При нарастании уровня ВБД на фоне ЭП следует рассмотреть временное сокращение объема ЭП или отказ от него. Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 94%).

Рекомендация 14

У пациентов с тяжелым ОП и ВБД > 20 мм рт. ст. или при наличии АКС следует прекратить прием ЭП (временно) и начать ПП. Степень рекомендации GPP – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 94%).

Рекомендация 15

Пациентам с тяжелым ОП и открытой лапаротомной раной живота следует назначать ЭП, по крайней мере в небольшом количестве. ПП должно назначаться дополнительно или в качестве основного способа питания при необходимости достижения нутритивных потребностей. Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 97%).

Комментарий

Смертность пациентов с тяжелым ОП, у которых с течением заболевания развивается ВБГ/АКС, возрастает с 25 до 66% [62, 63]. Расход энергии у пациентов с ОП увеличивается в 1,49 (1,08–1,78) раза от прогнозируемого расхода энергии в состоянии покоя. У 58% пациентов с тяжелым ОП наблюдается рост расхода энергии, приближительные «чистые» потери азота составляют 20–40 г в день, а распад белков может увеличиваться на 80% [64, 65]. Данных относительно потребности в энергии у пациентов с ОП и ВБГ/АКС одновременно нет, однако расход энергии у таких пациентов может быть увеличен по нескольким причинам: снижение интестинального кровотока, ацидоз и бактериальная транслокация [11, 66].

Было также продемонстрировано, что применение ЭП у пациентов с тяжелым ОП снижает смертность и частоту инфекционных осложнений, риск развития полиорганной недостаточности и частоту хирургических вмешательств, сокращает пребывание в стационаре и является более безопасным и эффективным, чем ПП [11]. Тем не менее сообщалось, что ЭП может повышать внутрипросветное давление и приводить

к росту ВБД и развитию тяжелых осложнений [67, 68]. Поэтому ЭП рекомендуется применять с осторожностью в случаях, когда ВБД достигает 15 мм рт. ст. и выше [68]. В наблюдательном исследовании, включавшем 274 пациента с ОП и ВБГ, у 103 пациентов развился АКС. Непереносимость ЭП чаще встречалась у пациентов с ВБГ III и IV степени ($n = 105$), а 62/105 (59%) потребовалось применение ПП [69]. Только в одном РКИ с участием 60 пациентов, в котором сравнивалось раннее ЭП с отсроченным у пациентов с ВБГ и тяжелым ОП, было обнаружено, что раннее ЭП предпочтительнее у пациентов с ВБД < 15 мм рт. ст., так как предотвращало развитие ВБГ. В группе раннего ЭП пациенты также чаще испытывали непереносимость питания, чем в группе отсроченного ЭП. Тем не менее назначение раннего ЭП не увеличивало ВБД и способствовало облегчению клинического течения заболевания [70]. Поскольку у большинства пациентов с ВБГ присутствуют задержка стула, увеличение живота в объеме, большой остаточный объем желудочного содержимого и т.д., ЭП следует начинать через назоюнальный зонд [71]. С практической точки зрения у пациентов с тяжелым ОП и ВБГ начинать ЭП следует со скоростью 20 мл/ч, увеличивая скорость при переносимости. При ВБД от 15 до 20 мм рт. ст. следует рассмотреть возможность снижения скорости ЭП до 20 мл/ч. У пациентов с ВБД выше 20 мм рт. ст. или при наличии АКС ЭП следует (временно) прекратить [68]. При невозможности восполнения нутритивных потребностей с помощью только ЭП следует рассмотреть возможность дополнительного ПП или полного перехода на него. Выполнение декомпрессивной лапаротомии (лапаростомия) может быть необходимо до 74% пациентов, у которых при ОП развивается АКС [66]. Пациенты с открытой лапаротомной раной находятся в гиперкатаболическом состоянии с высокими потерями азота и отрицательным азотистым

балансом. Было подсчитано, что у таких пациентов потеря азота составляет почти 2 г/л жидкости брюшной полости, и поэтому нутритивная терапия у пациентов с открытой брюшной полостью имеет большое значение [72]. В нескольких когортных исследованиях сообщалось, что начало питания энтерально через зонды и продолжение кормления пациента в таком режиме было возможным и безопасным, несмотря на относительно высокий уровень непереносимости, составляющий от 48 до 67% [72–77]. В двух исследованиях авторы пришли к выводу, что в группах раннего ЭП у пациентов с открытым ведением брюшной полости быстрее проводилось первичное фасциальное закрытие, была ниже частота развития свищей и внутрибольничных инфекций, а также расходы на лечение [76, 77]. В многоцентровом анализе С.С. Burlew и соавт. из 597 пациентов с открытой лапаротомной раной 39% было успешно начато ЭП [75].

В РФ отдельных (специальных) рекомендаций по назначению вида НП пациентам, имеющим ОП, сопровождающийся ВБГ, АКС, необходимостью ведения брюшной полости открытым способом, нет. Пациентам данной категории проводят парентеральную и энтеральную терапию, назогастроинтестинальное зондирование персонифицировано.

10. Применимо ли иммунное питание (глутамин, антиоксиданты) при тяжелом ОП?

Рекомендация 16

Когда ЭП неприменимо или противопоказано и показано ПП, к схеме питания следует добавить глутамин в виде L-глутамина парентерально из расчета 0,2 г/кг массы тела в день. В противном случае иммунное питание при тяжелом ОП не имеет значения. Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 94%).

Комментарий

В первом метаанализе, включавшем 11 РКИ, оценивалось влия-

ние антиоксидантов (пять РКИ с использованием глутамина и шесть – других антиоксидантов) на результаты лечения пациентов с ОП [78]. Антиоксидантная терапия привела к погранично статистически значимому сокращению времени пребывания в стационаре (средняя разница 1,74; 95% ДИ 3,56–0,08), значительному снижению частоты развития осложнений (ОР 0,66; 95% ДИ 0,46–0,95) и незначительному снижению уровня смертности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,30–1,46). Тем не менее эти результаты в основном были связаны с действием глутамина. В недавнем Кокрановском обзоре у пациентов с ОП оценивалась эффективность различных фармакологических агентов, включая антиоксиданты [79]. Данные очень низкого качества позволяют предположить, что применение ни одного из фармакологических агентов не снижает раннюю смертность у пациентов с ОП.

Опубликовано четыре метаанализа эффективности глутамина. В метаанализе 10 РКИ с участием 433 пациентов с тяжелым ОП было выявлено значительное снижение частоты инфекционных осложнений и смертности в группе пациентов, получавших питание, обогащенное глутамином [80]. В другом метаанализе, включившем 12 РКИ (505 пациентов), авторы продемонстрировали значительное снижение частоты вторичных инфекций и смертности на фоне применения глутамина у пациентов с ОП [81]. При анализе подгрупп статистически значимый эффект с точки зрения контрольных точек исследования был обнаружен только у пациентов, получавших полное ПП. В двух недавно опубликованных метаанализах у пациентов с ОП положительный эффект от приема глутамина был показан в виде повышения концентрации альбумина и снижения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, а также снижения частоты инфекционных осложнений, смертности и койко-дня [78, 82]. Тем не менее по ряду причин нужно упомянуть о риске систематической ошибки включенных

исследований: небольшой размер выборки в большинстве исследований, возможная неоднородность вошедших в исследование пациентов по тяжести заболевания и другие факторы, например вмешательства, которые могут повлиять на исход течения болезни (дренирование, некрэктомия или лапаротомное вмешательство).

В РФ в соответствии с рекомендациями национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [4] следует включать в программу НП D-L аланин-глутамин, омега-3 жирные кислоты при высоком риске развития септических осложнений.

11. Целесообразно ли применение пробиотиков при тяжелом ОП?

Рекомендация 17

Прием пробиотиков не может быть рекомендован пациентам с тяжелым ОП.

Степень рекомендации 0 – консенсус (уровень достигнутого соглашения – 89%).

Комментарий

В метаанализе шести РКИ, включавшем 536 пациентов, не было обнаружено значительного влияния пробиотиков на частоту инфицирования панкреонекроза, общую частоту развития инфекционных осложнений, частоту операций, продолжительность пребывания в стационаре и смертность [83]. В этих исследованиях наблюдалась значительная неоднородность в типах, дозах и продолжительности лечения пробиотиками. В одном из этих РКИ в группе пациентов, получавших определенную комбинацию штаммов пробиотиков, была выявлена сопоставимая частота инфицирования панкреонекроза, однако смертность была выше по сравнению с группой плацебо [84].

В РФ, по данным клинических рекомендаций «Острый панкреатит» (2019), одобренных Российским обществом хирургов и Ассоциацией гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, пациентам с ОП следует назначать пробио-

тики в сочетании с антибиотикотерапией. С этим постулатом сложно согласиться ввиду увеличения смертности при использовании пробиотиков (ОР 2,53; 95% ДИ 1,22–5,25) и достоверного увеличения ишемии кишечника относительно плацебо ($p = 0,004$) в рамках РКИ [84], а также в силу серьезных сомнений в клинической целесообразности применения пробиотиков вообще [85]. На сегодняшний день единственным направлением с наличием умеренных «доказательств» эффективности пробиотиков в метаанализах РКИ является антибиотик-ассоциированная диарея [86], что не может быть экстраполировано на профилактику антимикробной терапии при ОП. Более того, метааналитические данные свидетельствуют, что у больных в критическом состоянии пробиотики на повышают выживаемость, не профилактируют диарею и не сокращают продолжительность пребывания в стационаре [87]. Понимая серьезность проблемы, Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) в гайдлайне 2020 г. четко отметила отсутствие целесообразности и наличие потенциальной опасности применения пробиотиков при состояниях с доказанным наличием повышенной кишечной проницаемости (у пациентов с инфекцией *Clostridium difficile*, у взрослых и детей, страдающих болезнью Крона и язвенным колитом, у детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника, у детей, страдающих острым инфекционным гастроэнтеритом) [88], к которым в полной мере относится и ОП, особенно ОНП. С учетом того что при ОП и особенно ОПН развивается гипергликемия, вероятность бактериальной транслокации микрофлоры из кишки в системный кровоток повышается [89], что в контексте известных случаев пробиотического сепсиса у детей [90, 91] и взрослых [92–95] делает неприемлемым применение пробиотиков при ОП, вне зависимости от того, применяется антимикробная терапия или нет.

12. Рекомендован ли прием пероральной заместительной ферментной терапии при ОП?

Рекомендация 18

Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) обычно назначаться не должна, за исключением пациентов с явной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ).

Степень рекомендации В – сильный консенсус (уровень достигнутого соглашения – 97%).

Комментарий

Есть только два РКИ с участием 78 пациентов, рандомизированных в группы приема ЗФТ или плацебо [96, 97]. В исследовании S. Kahl и соавт. у 20 из 56 пациентов были обнаружены низкие значения эластазы кала, указывающие на ЭНПЖ. Хотя в группе ЗФТ была выявлена тенденция к лучшему результату, показатели были статистически не значимы [96]. Во втором небольшом исследовании R.V. Patankar и соавт. также не было обнаружено значительных различий в лабораторных показателях или клинических результатах [97]. Таким образом, окончательных выводов сделать нельзя, но следует рассмотреть вопрос о добавлении ферментных препаратов пациентам с доказанной или явной экзокринной недостаточностью и мальабсорбцией со статореей.

В РФ отдельных (специальных) рекомендаций по назначению ЗФТ пациентам с ОП нет, применение ферментов пациентам проводится персонализированно. В то же время в национальных клинических рекомендациях по экзокринной панкреатической недостаточности Российской гастроэнтерологической ассоциации [98] указывается на риск и специфику развития ЭНПЖ при ОП и необходимость врачебного контроля, а пациентам, перенесшим ОНП, следует назначать ЗФТ и затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде без четких алгоритмов с очень низким уровнем доказательности.

Заключение

Таким образом, проводя анализ при сопоставлении всех наиболее важных пунктов, необходимо отметить, что, к огромному сожалению, российские рекомендации достаточно скудные и рассматривают только отдельные, но наиболее частые ситуации развития ОП. Тем не менее пересмотр клиниче-

ских рекомендаций по ведению пациентов с ОП, которые разрабатывают и утверждают Российское общество хирургов и Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, происходит каждые три года, что делает их достаточно гибкими. Повсеместное внедрение мультимодального подхода, расширение рекомендаций,

включающих максимальное число различных клинических особенностей в соответствии с принятой классификацией, позволят достигнуть общемирового уровня. В связи с чем следует предложить консолидацию специалистов для издания российских рекомендаций по нутритивной поддержке пациентов с ОП. ●

Литература

1. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut*. 2013. Vol. 62. № 1. P. 102–111.
2. Arvanitakis M., Dumonceau J.M., Albert J. et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines // *Endoscopy*. 2018. Vol. 50. № 5. P. 524–546.
3. Trikudanathan G., Wolbrink D.R.J., van Santvoort H.C. et al. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 157. № 6. P. 1994–2007e3.
4. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
5. Острый панкреатит: клинические рекомендации Российского общества хирургов и Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. 2019. 32 с.
6. Eckerwall G.E., Tingstedt B.B., Bergenzaun P.E., Andersson R.G. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study // *Clin. Nutr.* 2007. Vol. 26. № 6. P. 758–763.
7. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // *Clin. Nutr.* 2003. Vol. 22. № 3. P. 321–336.
8. Guerra R.S., Fonseca I., Sousa A.S. et al. ESPEN diagnostic criteria for malnutrition – a validation study in hospitalized patients // *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36. № 5. P. 1326–3332.
9. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36. № 1. P. 49–64.
10. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38. № 1. P. 1–9.
11. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2016. Vol. 40. № 2. P. 159–211.
12. Knudsen A.W., Naver A., Bisgaard K. et al. Nutrition impact symptoms, handgrip strength and nutritional risk in hospitalized patients with gastroenterological and liver diseases // *Scand. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 50. № 10. P. 1191–1198.
13. Khatua B., El-Kurdi B., Singh V.P. Obesity and pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 33. № 5. P. 374–382.
14. Wu L.M., Sankaran S.J., Plank L.D. et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* 2014. Vol. 101. № 13. P. 1644–1656.
15. Roberts K.M., Nahikian-Nelms M., Ukleja A., Lara L.F. Nutritional aspects of acute pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2018. Vol. 47. P. 77–94.
16. Teich N., Aghdassi A., Fischer J. et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial // *Pancreas*. 2010. Vol. 39. № 7. P. 1088–1092.
17. Zhao X.L., Zhu S.F., Xue G.J. et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial // *Nutrition*. 2015. Vol. 31. № 1. P. 171–175.
18. Li J., Xue G.J., Liu Y.L. et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis // *Pancreas*. 2013. Vol. 42. № 1. P. 88–91.
19. Larino-Noia J., Lindkvist B., Iglesias-Garcia J. et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial // *Pancreatol.* 2014. Vol. 14. № 3. P. 167–173.
20. Sathiaraj E., Murthy S., Mansard M.J. et al. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28. № 6. P. 777–781.
21. Moraes J.M., Felga G.E., Chebli L.A. et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44. № 7. P. 517–522.

22. Horibe M., Nishizawa T., Suzuki H. *et al.* Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *United European Gastroenterol. J.* 2016. Vol. 4. № 6. P. 725–732.
23. Bevan M.G., Asrani V.M., Bharmal S. *et al.* Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36. № 3. P. 722–729.
24. Valdivielso P., Ramirez-Bueno A., Ewald N. Current knowledge of hyper-triglyceridemic pancreatitis // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. № 8. P. 689–694.
25. Carr R.A., Rejowski B.J., Cote G.A. *et al.* Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? // *Pancreatol.* 2016. Vol. 16. № 4. P. 469–476.
26. Marik P.E., Zaloga G.P. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *BMJ.* 2004. Vol. 328. № 7453. P. 1407.
27. Petrov M.S., van Santvoort H.C., Besselink M.G. *et al.* Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials // *Arch. Surg.* 2008. Vol. 143. № 11. P. 1111–1117.
28. Petrov M.S., Pylypchuk R.D., Emelyanov N.V. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28. № 6. P. 704–712.
29. Cao Y., Xu Y., Lu T. *et al.* Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis // *Ann. Nutr. Metab.* 2008. Vol. 53. P. 268–275.
30. Al-Omran M., Albalawi Z.H., Tashkandi M.F., Al-Ansary L.A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 1. CD002837.
31. Petrov M.S., Whelan K. Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 103. № 9. P. 1287–1295.
32. Quan H., Wang X., Guo C. A meta-analysis of enteral nutrition and total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011. Vol. 2011. P. 698248.
33. Yi F., Ge L., Zhao J. *et al.* Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis // *Intern. Med.* 2012. Vol. 51. № 6. P. 523–530.
34. Yao H., He C., Deng L., Liao G. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 72. № 1. P. 66–68.
35. Li W., Liu J., Zhao S., Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis // *J. Int. Med. Res.* 2018. Vol. 46. № 9. P. 3948–3958.
36. Qi D., Yu B., Huang J., Peng M. Meta-analysis of early enteral nutrition provided within 24 hours of admission on clinical outcomes in acute pancreatitis // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2018. Vol. 42. № 7. P. 1139–1147.
37. Bakker O.J., van Brunschot S., Farre A. *et al.* Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials // *Pancreatol.* 2014. Vol. 14. № 5. P. 340–346.
38. Li X., Ma F., Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs // *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 2327–2335.
39. Song J., Zhong Y., Lu X. *et al.* Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltim.)*. 2018. Vol. 97. P. e11871.
40. Petrov M.S., Pylypchuk R.D., Uchugina A.F. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 101. № 6. P. 787–793.
41. Feng P., He C., Liao G., Chen Y. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in acute pancreatitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltim.)*. 2017. Vol. 96. № 46. P. e8648.
42. Bakker O.J., van Brunschot S., van Santvoort H.C. *et al.* Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 21. P. 1983–1993.
43. Stimac D., Poropat G., Hauser G. *et al.* Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial // *Pancreatol.* 2016. Vol. 16. № 4. P. 523–528.
44. Jin M., Zhang H., Lu B. *et al.* The optimal timing of enteral nutrition and its effect on the prognosis of acute pancreatitis: a propensity score matched cohort study // *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. № 5. P. 651–657.
45. Tiengou L.E., Gloro R., Pouzoulet J. *et al.* Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2006. Vol. 30. № 1. P. 1–5.
46. Petrov M.S., Loveday B.P., Pylypchuk R.D. *et al.* Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. № 11. P. 1243–1252.
47. Poropat G., Giljaca V., Hauser G., Stimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 23. № 3. CD010605.
48. Eatock F.C., Chong P., Menezes N. *et al.* A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 2. P. 432–439.
49. Kumar A., Singh N., Prakash S. *et al.* Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes // *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. № 5. P. 431–434.
50. Singh N., Sharma B., Sharma M. *et al.* Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial // *Pancreas.* 2012. Vol. 41. № 1. P. 153–159.

51. Petrov M.S., Correia M.I., Windsor J.A. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance // JOP. 2008. Vol. 9. № 4. P. 440–448.
52. Nally D.M., Kelly E.G., Clarke M., Ridgway P. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Nutr. 2014. Vol. 112. № 11. P. 1769–1778.
53. Chang Y.S., Fu H.Q., Xiao Y.M., Liu J.C. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis // Crit. Care. 2013. Vol. 17. № 3. P. R118.
54. Zhu Y., Yin H., Zhang R. et al. Nasogastric nutrition versus nasojejunal nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Gastroenterol. Res. Pract. 2016. Vol. 2016. P. 6430632.
55. Smit M., Buddingh K.T., Bosma B. et al. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal ischemia in patients with severe acute pancreatitis // World J. Surg. 2016. Vol. 40. № 6. P. 1454–1461.
56. Talukdar R., Bhattacharrya A., Rao B. et al. Clinical utility of the revised Atlanta classification of acute pancreatitis in a prospective cohort: have all loose ends been tied? // Pancreatol. 2014. Vol. 14. № 4. P. 257–262.
57. van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J. et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 16. P. 1491–1502.
58. van Brunschot S., Hollemans R.A., Bakker O.J. et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients // Gut. 2018. Vol. 67. № 4. P. 697–706.
59. van Brunschot S., van Grinsven J., van Santvoort H.C. et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10115. P. 51–58.
60. Dua M.M., Worhunsky D.J., Malhotra L. et al. Transgastric pancreatic necrosectomy-expedited return to pre-pancreatitis health // J. Surg. Res. 2017. Vol. 219. P. 11–17.
61. Horvath K., Freeny P., Escallon J. et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study // Arch. Surg. 2010. Vol. 145. № 9. P. 817–825.
62. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome // Int. Care Med. 2013. Vol. 39. № 7. P. 1190–1206.
63. Bezmarevic M., Mirkovic D., Soldatovic I. et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis // Pancreatol. 2012. Vol. 12. № 4. P. 337–343.
64. Meier R.F., Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. P. 507–529.
65. Dickerson R.N., Vehe K.L., Mullen J.L., Feurer I.D. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis // Crit. Care Med. 1991. Vol. 19. № 4. P. 484–490.
66. van Brunschot S., Schut A.J., Bouwense S.A. et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review // Pancreas. 2014. Vol. 43. № 5. P. 665–674.
67. Marvin R.G., McKinley B.A., McQuiggan M. et al. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection // Am. J. Surg. 2000. Vol. 179. № 1. P. 7–12.
68. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W. et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines // Int. Care Med. 2017. Vol. 43. P. 380–398.
69. Marcos-Neira P., Zubia-Olaskoaga F., Lopez-Cuenca S. et al. Relationship between intra-abdominal hypertension, outcome and the revised Atlanta and determinant-based classifications in acute pancreatitis // BJS Open. 2017. № 1. P. 175–181.
70. Sun J.K., Li W.Q., Ke L. et al. Early enteral nutrition prevents intra-abdominal hypertension and reduces the severity of severe acute pancreatitis compared with delayed enteral nutrition: a prospective pilot study // World J. Surg. 2013. Vol. 37. № 9. P. 2053–2060.
71. Reintam Blaser A., Malbrain M., Regli A. Abdominal pressure and gastrointestinal function: an inseparable couple? // Anaesthesiol. Intensive Ther. 2017. Vol. 49. № 2. P. 146–158.
72. Tsuei B.J., Magnuson B., Swintosky M. et al. Enteral nutrition in patients with an open peritoneal cavity // Nutr. Clin. Pract. 2003. Vol. 18. № 3. P. 253–258.
73. Cothren C.C., Moore E.E., Ciesla D.J. et al. Postinjury abdominal compartment syndrome does not preclude early enteral feeding after definitive closure // Am. J. Surg. 2004. Vol. 188. № 6. P. 653–658.
74. Byrnes M.C., Reicks P., Irwin E. Early enteral nutrition can be successfully implemented in trauma patients with an “open abdomen” // Am. J. Surg. 2010. Vol. 199. № 3. P. 359–362.
75. Burlew C.C., Moore E.E., Cuschieri J. et al. Who should we feed? Western Trauma Association multi-institutional study of enteral nutrition in the open abdomen after injury // J. Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 73. № 6. P. 1380–1387.
76. Collier B., Guillaumondegui O., Cotton B. et al. Feeding the open abdomen // J. Parenter. Enter. Nutr. 2007. Vol. 31. № 5. P. 410–415.
77. Dissanaike S., Pham T., Shalhub S. et al. Effect of immediate enteral feeding on trauma patients with an open abdomen: protection from nosocomial infections // J. Am. Coll. Surg. 2008. Vol. 207. № 5. P. 690–697.
78. Teurnink S.M., Nijs M.M., Prins H.A. et al. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: a meta-analysis // Pancreatol. 2015. Vol. 15. № 3. P. 203–208.
79. Moggia E., Koti R., Belgaumkar A.P. et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 4. № 4. CD011384.

80. Asrani V., Chang W.K., Dong Z. *et al.* Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. № 5. P. 468–474.
81. Yong L., Lu Q.P., Liu S.H., Fan H. Efficacy of glutamine-enriched nutrition support for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2016. Vol. 40. № 1. P. 83–94.
82. Jafari T., Feizi A., Askari G., Fallah A.A. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr.* 2015. Vol. 34. № 1. P. 35–43.
83. Gou S., Yang Z., Liu T. *et al.* Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care*. 2014. Vol. 18. № 2. P. R57.
84. Besselink M.G., van Santvoort H.C., van der Heijden G.J. *et al.* Dutch acute pancreatitis study G. New randomized trial of probiotics in pancreatitis needed? Caution advised // *Langenbeck's Arch Surg*. 2009. Vol. 394. № 1. P. 191–192.
85. Abbasi J. Are probiotics money down the toilet? Or worse? // *JAMA*. 2019. Vol. 321. № 7. P. 633–635.
86. Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S. *et al.* Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta-analyses // *Gut Microbes*. 2017. Vol. 8. № 6. P. 521–543.
87. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L. *et al.* Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. 2016. Vol. 19. № 19. P. 262.
88. Su G.L., Ko C.W., Bercik P. *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159. № 2. P. 697–705.
89. Amar J., Chabo C., Waget A. *et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment // *EMBO Mol. Med.* 2011. Vol. 3. № 9. P. 559–572.
90. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. *et al.* Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // *Pediatrics*. 2005. Vol. 115. № 1. P. 178–181.
91. Chiang M.-C., Chen C.-L., Feng Y. *et al.* Lactobacillus rhamnosus sepsis associated with probiotic therapy in an extremely preterm infant: pathogenesis and a review for clinicians // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. № 3. P. 1–6.
92. Landaburu M.F., Daneri G.A., Relloso S. *et al.* Fungemia following *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* probiotic treatment in an elderly patient // *Rev. Argent. Microbiol.* 2020. Vol. 52. № 1. P. 27–30.
93. Koyama S., Fujita H., Shimosato T. *et al.* Yokohama Cooperative Study Group for Hematology (YACHT). Septicemia from *Lactobacillus rhamnosus* GG, from a probiotic enriched yogurt, in a patient with autologous stem cell transplantation // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2019. Vol. 11. № 1. P. 295–298.
94. Kochan P., Chmielarczyk A., Szymaniak L. *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiosurgical patient – is the time right to revise probiotic safety guidelines? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. Vol. 17. № 10. P. 1589–1592.
95. Meini S., Laureano R., Fani L. *et al.* Breakthrough *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: case report and review of the literature // *Infection*. 2015. Vol. 43. № 6. P. 777–781.
96. Kahl S., Schutte K., Glasbrenner B. *et al.* The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study // *JOP*. 2014. Vol. 15. № 2. P. 165–174.
97. Patankar R.V., Chand R., Johnson C.D. Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis // *HPB Surg*. 1995. Vol. 8. № 3. P. 159–162.
98. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. № 2. С. 54–80.

The Possibility of Implementing the ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Acute Pancreatitis into Russian Clinical Practice

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, T.N. Kuzmina, PhD^{1,4}, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,4}, M.A. Kiryukova¹, M.V. Chebotareva^{1,4}, Yu.A. Kucheryavy, PhD⁵, I.E. Khatkov, PhD, Prof.^{1,2}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University

⁴ Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

⁵ Ilyinsky hospital

Contact person: Tatyana N. Kuzmina, t.kuzmina@mknc.ru

Nutritional derangements during active inflammation accompany acute pancreatitis, especially moderate and severe. This, in turn, might lead to septic complications, long treatment and rehabilitation. Timely and differentiated nutritional support improves the outcomes in acute pancreatitis. Nutritional support strategy should be applied considering the most feasible and evidence-based recommendations.

Key words: acute pancreatitis, nutritional support, ESPEN

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

Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы

М.В. Малых¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹, Л.В. Винокурова, д.м.н.¹,
М.А. Кирюкова¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Марина Васильевна Малых, m.malykh@mknc.ru

Для цитирования: Малых М.В., Дубцова Е.А., Винокурова Л.В. и др. Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 52–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61

Осложнением и критерием диагностики хронического панкреатита является экзо- и/или эндокринная недостаточность поджелудочной железы. Увеличение количества хирургических вмешательств, проводимых по поводу заболеваний поджелудочной железы, приводит к росту продолжительности жизни пациентов. При этом в связи с развитием экзо- и/или эндокринной недостаточности поджелудочной железы качество жизни больных нередко снижается. Своевременное выявление и коррекция данных состояний проводятся на основании оценки лабораторных показателей функциональной активности поджелудочной железы. В статье рассматриваются различные методы диагностики, их чувствительность, специфичность, а также диагностическая значимость.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет, фекальная эластаза

Поджелудочная железа (ПЖ) является органом, обладающим как внешне-секреторной функцией, которая заключается в продукции пищеварительных ферментов и бикарбонатов, так и внутрисекреторной функцией, которая состоит в синтезе гормонов, регулирующих углеводный обмен.

Экзокринную функцию выполняет большая часть ПЖ, которая представлена ацинусами и протоковой системой. Секрет ПЖ содержит различные группы ферментов: протеолитические и нуклеолитические ферменты (трипсин, хемотрипсин, карбоксипептидазы, эластаза, нуклеаза, аминопептидаза, коллагеназа, дипептидаза), амилитические ферменты (амилаза, мальтаза,

лактаза, инвертаза) и липолитические ферменты (липаза, фосфолипаза, холинэстераза, карбоксиэстераза, моноглицеридлипаза, щелочная фосфатаза). Трипсин расщепляет белки до аминокислот и выделяется в виде неактивного трипсиногена, который активируется энтерокиназой в просвете тонкой кишки. Химотрипсин выделяется в форме неактивного химотрипсиногена, активируется трипсином и расщепляет белки, полипептиды до аминокислот. Эластаза действует на белки соединительной ткани – эластин и коллаген.

Эндокринную функцию выполняют островки Лангерганса, которые включают α-клетки, продуцирующие глюкагон, β-клетки – инсулин, δ-клетки, продуцирующие сомато-

статин. В β-клетках синтезируется проинсулин, который расщепляется на молекулы С-пептида и инсулина. Регуляция выработки инсулина происходит по механизму обратной связи в зависимости от уровня глюкозы крови. В определенной степени этим свойством обладают глюкагон, секретин и соматостатин.

На функциональную активность ПЖ также влияют и гуморальные механизмы. При поступлении кислого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку в клетках кишки выделяется просекретин, из которого под действием соляной кислоты образуется секретин. Последний в свою очередь стимулирует секрецию поджелудочной железы. Под влиянием секретина образуется большое количество панкреатического сока, бедного ферментами и богатого щелочными соединениями. Количество ферментов в поджелудочном соке определяется влиянием панкреозимина. Тормозят секрецию панкреатического сока нейропептиды – гастрингибирующий полипептид, панкреатический полипептид и вазоактивный интестинальный полипептид.

Экзо- и/или эндокринная недостаточность поджелудочной железы наиболее часто является осложнением и критерием диагностики хронического панкреатита [1], а также хирургического лечения заболеваний ПЖ, в ходе которого

изменяется ее нормальная анатомия и физиология [2]. Экзокринная недостаточность ПЖ и панкреатогенный сахарный диабет требуют своевременной диагностики и коррекции.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Несмотря на большое количество существующих методов диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ), идеального метода в настоящее время не существует. В клинической практике диагностика ЭНПЖ нередко основывается только на клинических проявлениях (стеаторея, метеоризм и мальабсорбция) и ответе на ферментозаместительную терапию (ФЗТ) [3]. Однако эти параметры могут быть недостаточно надежными, а отсутствие четких лабораторных и инструментальных маркеров может приводить к ошибкам диагностики ЭНПЖ, а также назначению неполноценной и несвоевременной ФЗТ [4]. Таким образом, необходимы современные клинические тесты, позволяющие выявлять ЭНПЖ у пациентов различной степени тяжести с использованием единых критериев.

Для диагностики ЭНПЖ предложены прямые и косвенные функциональные тесты.

Принцип прямого инвазивного тестирования функции ПЖ заключается в определении ее секреторной способности путем анализа содержимого панкреатического секрета. Поскольку базальная секреция ПЖ сильно варьирует, необходимо использовать физиологические (прием пищи) или гормональные (секретин, холецистокинин или его аналоги) стимуляторы [5]. Прямые функциональные тесты являются наиболее чувствительными [6, 7], так как основаны на прямом измерении компонентов секрета ПЖ (бикарбоната и/или пищеварительных ферментов).

Концепция прямого тестирования функции ПЖ была впервые описана 60 лет назад Н.О. Lagerloef,

который использовал в качестве стимулятора панкреатической секреции секретин [8]. В дальнейшем проводились различные модификации метода с использованием нескольких гормональных стимуляторов (секретин или холецистокинин или сочетание секретин – холецистокинин). Тем не менее попытки формирования единого протокола не привели к консенсусу [3].

Секретиновый тест

Измеряет способность ПЖ продуцировать бикарбонат в ответ на стимуляцию секретинном. Чувствительность теста варьирует от 72 до 94% у пациентов с установленным хроническим панкреатитом (ХП) по данным визуализации [9, 10]. Описано несколько методик проведения секретинового теста.

Одночасовой секретинный тест – традиционный прямой тест. Под эндоскопическим контролем вводится зонд с двойным просветом для отдельного сбора содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка. Затем выполняется рентгеноскопический контроль размещения зонда. После внутривенного введения секретина аспирируют содержимое ДПК каждые 15 минут в течение часа. В полученных образцах определяют концентрацию бикарбоната [7]. Согласно нескольким исследованиям, чувствительность и специфичность традиционного теста, в которых секрет ПЖ собирался непрерывно в течение часа, варьировали в диапазоне 60–94% и 67–95% соответственно [4, 5]. Традиционный тест имеет высокую чувствительность, но его недостатком является сложная методика проведения и необходимость привлечения дополнительного специализированного персонала [7]. Для ее упрощения стали проводить анализ аспирата через 30 и 45 минут, однако это привело к снижению диагностической точности по сравнению со стандартным одночасовым сбором [8].

В связи с трудоемкостью традиционного секретинового теста был

разработан эндоскопический секретинный тест, который выполняется под седацией, благодаря чему улучшается переносимость исследования пациентами [11]. При этом было замечено, что в отличие от традиционного теста анализ аспирата ДПК, полученный через 30–45 минут после введения секретина, является достаточным для скрининга ЭНПЖ, что упрощает его проведение [12]. Результаты ретроспективного исследования S. Albashir и соавт. показали чувствительность и специфичность эндоскопического секретинового теста 86 и 67% соответственно у пациентов с ХП [6]. Стандартные дозы седации не снижали секреторную способность ПЖ, но при необходимости большего объема анальгезии были получены аномальные результаты [13]. В последние годы ряд исследователей применяют этот тест для диагностики ХП. F.L. Luis и соавт. выявили положительную прогностическую ценность 20-минутного эндоскопического теста 87,5% и отрицательную прогностическую ценность 100% при сравнении с гистологическим исследованием ПЖ у пациентов с ХП [14].

Холецистокининовый тест

Основан на количественной оценке активности липазы в дуоденальном содержимом после стимуляции холецистокинином. Принцип проведения аналогичен секретинному тесту. Стандартная методика включает использование гастродуоденальной трубки с двумя просветами и рентген-контроля. L.C. Darwin и соавт. применяли холецистокининовый тест для диагностики внешнесекреторной недостаточности при ХП, результаты показали высокую чувствительность и специфичность метода (92 и 95% соответственно). Эндоскопическая модификация теста в исследовании сделала его менее громоздким и более эффективным по сравнению с традиционным методом сбора аспирата ДПК [15].

Холецистокинин-секретинный тест
 Одновременная стимуляция ПЖ секретином и холецистокинином обеспечивает оценку секреторной способности протоков и ацинусов. Методика проведения схожа с традиционным секретинным тестом, но в качестве стимуляторов применялись два гормона – секретин и холецистокинин. Проводились исследования нескольких режимов дозирования и разных способов введения (в виде болюсной инъекции или непрерывной инфузии одновременно или последовательно) для ранней диагностики экзокринной дисфункции или ХП. В других исследованиях вычислялась скорость секреции, то есть количество фермента, которое выделялось железой за минуту. Данная величина характеризовала напряжение, интенсивность ферментовыделения или дебит в минуту [16]. Тем не менее возникали сомнения, улучшает ли применение комбинированной стимуляции чувствительность теста [16]. В нескольких исследованиях холецистокинин-секретинный тест использовался для диагностики ЭНПЖ у пациентов с ХП, но показал низкую чувствительность. В работе Н.А. Нејј и соавт. чувствительность секретин-холецистокининового теста составила 81% при оценке функциональных нарушений и структурных изменений ПЖ у 25 пациентов с ХП [18]. В другом исследовании Т. Науакawa и соавт. 108 пациентов с абдоминальными болями и предполагаемым ХП чувствительность секретин-холецистокининового теста, по сравнению с гистологическими изменениями ПЖ, составила 67% [19].

Тест Лунда

Основой теста является использование физиологического стимулятора (прием пищи) [20] для определения функции ПЖ. В двенадцатиперстную кишку помещается зонд для аспирации содержимого ДПК. Пациент принимает пищу в жидкой форме объемом 300 мл, содержащую 5% белков, 6% жиров и 15% углеводов. Далее содержимое двенадцатиперст-

ной кишки аспирируют в течение двух часов и измеряют активность трипсина, липазы и амилазы в аспирате [21]. Чувствительность теста Лунда варьирует в пределах 66–94% [19, 22]. Неоднозначные показатели чувствительности и специфичности теста Лунда по сравнению с тестами, где использовались в качестве стимуляторов секретин и холецистокинин, привели к отказу от данного метода [23].

Таким образом, несмотря на хорошую чувствительность, прямые тесты являются инвазивными, трудоемкими, дорогостоящими и неинформативными для мониторинга эффективности ФЗТ. Более того, они не имеют стандартизированных протоколов. Воспроизведение этих методик доступно только в специализированных научных центрах и не применяется в клинической практике [7]. Помимо этого, прямые тесты имеют ряд противопоказаний к применению, особенно у пациентов с осложненным течением ХП и оперированных пациентов.

Косвенные тесты оценивают последствия нарушения экзокринной функции ПЖ, то есть результат неадекватной выработки пищеварительных ферментов, бикарбоната или инсулина [3].

72-часовой тест с количественной оценкой экскреции фекального жира
 Данный тест считается золотым стандартом для диагностики ЭНПЖ [24, 25]. Методика проведения заключается в соблюдении диеты с высоким содержанием жира (100 г в день) в течение не менее двух дней до сбора кала и в течение трех дней во время сбора. Недостатками теста являются сложность проведения исследования для пациентов и медицинского персонала [26], а также высокая вероятность ложноотрицательных результатов при недостаточном тщательном соблюдении диеты.

Оценка фекальной эластазы (Е-1)
 Эластаза является продуктом секреции ПЖ, который остается относительно стабильным при

прохождении через желудочно-кишечный тракт, результаты теста не зависят от проведения ФЗТ [27, 28]. Тест легко воспроизводим, для анализа требуется небольшой объем кала, подвергаемый иммуноабсорбционному анализу с моноклональными антителами. Метод обладает высокой чувствительностью для диагностики стеатореи, но низкой специфичностью [29]. J.E. Dominguez-Munoz и соавт. предложили рассматривать показатель Е-1 совместно с оценкой симптомов и нутритивного статуса пациентов [30]. R.R. Vanga и соавт. [31] нашли в своем исследовании тест на Е-1 потенциально информативным диагностическим инструментом для диагностики ЭНПЖ по сравнению с секретинным тестом и оценкой фекального жира. Тем не менее была отмечена необходимость более масштабных исследований для определения диагностической значимости этого биомаркера и оптимальных условий применения в клинической практике. По данным исследования J.-H. Lim и соавт., целью которого являлась оценка влияния показателей Е-1 на выживаемость больных раком поджелудочной железы (РПЖ), установлено, что снижение уровня Е-1 является неблагоприятным независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости для больных РПЖ после резекции [28]. D.C. Sudipta и соавт. [32] пришли к выводу, что Е-1 является чувствительным тестом для диагностики ЭНПЖ, но имеет низкую специфичность и не коррелирует с результатами оценки экскреции фекального жира через 72 часа, поэтому тест на Е-1 не может использоваться изолированно. Однако этот тест может быть полезен в качестве скрининг-теста на ЭНПЖ у пациентов с ХП. Тем не менее оценка Е-1 обычно используется в качестве стандартного теста для диагностики ЭНПЖ в большинстве центров по всему миру, поскольку он неинвазивен, менее трудоемок и менее дорог, не требует специального соблюдения диеты [33].

Приоритетность оценки E-1 для определения ЭНПЖ отмечена многими консенсусами [2, 34, 35]. Относительно недавно для диагностики ЭНПЖ появился быстрый тест определения эластазы-1 (ScheBo Biotech AG, Гиссен, Германия), для проведения которого используются тест-полоски с моноклональными антителами. Появление розовой контрольной линии (С) гарантирует, что нанесение образца выполнено правильно, а появление двух линий свидетельствует о достаточной экзокринной функции ПЖ, и соответственно концентрация E-1 в кале составляет более 200 мкг/г [36]. Быстрый тест основан на той же иммунохимической реакции, что и тест E-1 (ИФА), однако может быть проведен вне специализированных лабораторий, а результаты доступны в течение нескольких минут. Диагностическую точность быстрого теста сравнивали с тестом E-1 (ИФА) у 126 пациентов, преимущественно с муковисцидозом. Результаты показали высокую чувствительность и специфичность (92,8 и 96,6% соответственно) [35]. В другом исследовании быстрый тест показал меньшую чувствительность (50%) и специфичность (84%) при сравнении с оценкой E-1 традиционным методом у пациентов с потенциальной ЭНПЖ после хирургических вмешательств на поджелудочной железе, при ХП, РПЖ, рецидивирующем остром панкреатите и аутоиммунном панкреатите [31]. Результаты исследований показывают, что новый экспресс-тест уступает традиционному тесту, несмотря на тот факт, что оба основаны на одной и той же иммунохимической реакции [33].

Определение фекального химотрипсина

Химотрипсин является еще одним ферментом ПЖ, который в течение нескольких лет использовался в качестве косвенного теста для диагностики ЭНПЖ [37]. Методика теста проста. Для анализа требуется небольшой объем кала, хранение материала в течение не-

скольких суток не влияет на концентрацию химотрипсина. Однако химотрипсин обладает меньшей чувствительностью и специфичностью к ЭНПЖ по сравнению с E-1 [38]. Кроме того, химотрипсин подвержен ферментативному воздействию при прохождении через желудочно-кишечный тракт и, учитывая его наличие в препаратах панкреатина, требуется прекращение ФЗТ за 72 часа до тестирования. Определение ЭНПЖ данным методом не получило широкого распространения в связи с низкой чувствительностью и влиянием ФЗТ на результаты теста.

Сывороточный трипсиноген

В клинической практике определение панкреатических ферментов применяется для диагностики острых состояний при заболеваниях ПЖ, кроме этого, изменение концентрации сывороточных ферментов может использоваться для оценки ее функции. Диагностическую ценность в ряде случаев представляет сывороточный трипсиноген, определение которого является недорогим и широко доступным методом [39]. Тест на трипсиноген при неоднократном измерении его в сыворотке крови обладает высокой чувствительностью для прогрессирующей ЭНПЖ и является ценным инструментом мониторинга состояния ПЖ. Однако метод имеет низкую чувствительность для первичной диагностики ЭНПЖ [40] и не является специфичным, а концентрация трипсиногена повышается при остром панкреатите и абдоминальных непанкреатогенных болях [41].

Применение других методик (тест с ^{75}Se -селенометионином, определение степени потребления плазменных аминокислот, панкреатолауриловый тест, NBT-РАВА-тест, тест Шиллинга) не привело к четкому пониманию функционального состояния ПЖ при ее заболеваниях. Недостатком данных тестов оказалось влияние ФЗТ, метаболизма в тонкой кишке и печени, в связи с чем снижались чувствительность и специфичность, а также часто регистрировались

ложноположительные результаты [42–50].

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест (ТДТ)

Данная методика заключается в пероральном введении субстрата триглицеридов с меченым углеродом (^{13}C) и последующей оценкой продуктов метаболизма ($^{13}\text{CO}_2$) в выдыхаемом воздухе. Является безопасным и простым методом оценки ЭНПЖ. Исследования, сравнивающие ТДТ с прямым эндоскопическим секреторным тестом и 72-часовым тестом с количественной оценкой экскреции фекального жира, показывают чувствительность 90–100% и специфичность 90–92% [51]. Дополнительным преимуществом является то, что его можно использовать для оценки ответа на ФЗТ [34]. ТДТ обладает высокой специфичностью и чувствительностью (> 90%) при ХП, РПЖ, а также после резекции ПЖ [52]. В проспективном исследовании V. Gonzalez-Sanchez и соавт. провели прямое сравнение ТДТ и E-1 для диагностики ЭНПЖ [53]. Авторы пришли к выводу, что у ТДТ отсутствуют дополнительные преимущества, так как точность диагностики E-1 и ТДТ одинаковая, но E-1 более доступен в клинической практике и менее дорогой. Кроме того, на результаты ТДТ влияют несколько факторов: время измерения CO_2 , компоненты тестовой пищи и физические упражнения [54]. Тест подходит для диагностики нарушения мальабсорбции жира и стеатореи, но не способен дифференцировать панкреатогенную стеаторею от других форм, так как на его точность могут влиять абсорбция в кишке, метаболизм в печени, заболевания тонкой кишки, печени и легких [55]. Помимо этого, тест требует строгого соблюдения пациентами определенных условий, что затрудняет его применение.

Секретин-стимулированная магнитно-резонансная холангиопанкреатография
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография с внутри-

венным введением секретина (s-MРХПГ) фиксирует наполнение ДПК, протоковую секрецию и кровоток ПЖ. Тест был разработан для изучения как структурных, так и экзокринных изменений ПЖ у пациентов с хроническими заболеваниями ПЖ, в частности с ХП [56]. Объем секрета ПЖ измеряют по жидкости, накопленной в ДПК в течение 10 минут после стимуляции секретинном. Стимуляция секретинном также обеспечивает более четкую визуализацию главного протока ПЖ, его боковых ветвей и протока Санторини по сравнению с МРХПГ без стимуляции секретинном [57], что увеличивает чувствительность диагностики ХП с 77 до 89% [58]. Для предположения о наличии экзокринной дисфункции ПЖ более специфичен T1-взвешенный МР-сигнал, который имеет чувствительность 77% и специфичность 83% [59]. Тем не менее данный метод не позволяет определить количественное изменение объема секреции ПЖ.

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы, или панкреатогенный сахарный диабет (СД3с), – нарушение функции островковой части ПЖ. Панкреатогенный диабет может привести к значительным колебаниям уровня сахара в крови, который плохо контролируется инсулинотерапией [60]. Пациенты с СД3с имеют более высокий риск смертности и частоту госпитализаций по поводу осложнений СД по сравнению с пациентами с диабетом 2-го типа (СД2) [61]. O.G. Mark и соавт. исследовали геномные ассоциации для дифференцировки СД2 и СД3с. Результаты показали, что с точки зрения генетических вариантов СД2 и СД3с схожи, следовательно, СД3с может быть подтипом СД2 [62]. Тем не менее пациенты с панкреатогенным СД имеют более высокий уровень HbA1c и требуют более раннего начала инсулинотерапии, чем пациенты с СД2. В связи с более ча-

стым (в 5–6 раз) назначением инсулинотерапии пациентам с СД3с необходимо более тщательное наблюдение, чем пациентам с СД2. Отсутствие протокола диагностики, специально предназначенного для больных с СД3с, является существенным пробелом в клинической практике.

Существует несколько методов оценки функции островковых клеток ПЖ: определение уровня глюкозы крови натощак, концентрация сывороточного инсулина, пероральные и внутривенные тесты на толерантность к глюкозе и стимуляция аргинином.

Измерение уровня глюкозы крови натощак

Метод является общепринятым для скрининга СД. Тем не менее тест не показателен для количественной оценки функционирующих β -клеток. В исследовании D.M. Kendall и соавт. пациенты после гемипанкреатэктомии имели хорошую толерантность к глюкозе, однако концентрация глюкозы крови натощак повышалась и была нарушена реакция инсулина на пероральное введение глюкозы [63].

Пероральный глюкозотолерантный тест

Измерение уровня глюкозы крови в указанное время после приема глюкозы широко использовалось в эпидемиологических исследованиях для оценки адекватности секреции инсулина и определения наличия или отсутствия диабета или нарушения толерантности к глюкозе [64]. Глюкозотолерантный тест (ГТТ) считают золотым стандартом для диагностики СД [65]. Оральный глюкозотолерантный тест с уменьшенным объемом принимаемой глюкозы (50 г) и контрольным измерением глюкозы крови через час удобнее и точнее по сравнению с другими методами скрининга (глюкоза натощак; уровень HbA1c, глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы) [66]. Однако использование ГТТ у больных ХП может привести к обострению заболевания.

Внутривенный тест на толерантность к глюкозе

Внутривенное введение глюкозы приводит к быстрому повышению концентрации глюкозы в крови до максимальных значений через 3–5 минут с последующим экспоненциальным падением до нормы. Образцы крови берут для измерения концентрации глюкозы и инсулина в плазме пациента обычно в течение следующих трех часов [67]. Тем не менее секреция инсулина в ответ на высокий уровень глюкозы обычно варьирует от нескольких минут до получаса [68]. В связи с трудоемкостью методики тест не применяется в клинической практике.

Острая реакция инсулина на стимуляцию глюкозой или аргинином

Количество инсулина, высвобождаемого в первые 10 минут после внутривенного введения глюкозы (первая фаза или AIRgluc), не зависит от концентрации глюкозы крови до стимуляции, если она составляет $< 5,6$ ммоль/л, и, следовательно, позволяет сравнивать ответы инсулина между субъектами или у одного и того же субъекта с течением времени без необходимости сопоставлять базальные концентрации глюкозы крови до внутривенного ее введения [69]. В тестах со стимуляцией аргинином и острым инсулиновым ответом на введение глюкозы (acute serum insulin response to glucose (AIRgluc) и acute serum insulin response to arginine (AIRarg)) результаты хорошо коррелируют с определением количества функционирующих β -клеток [70]. Эти корреляции достоверно описывают взаимосвязь между функционирующими островковыми клетками, которые были трансплантированы реципиентам после резекции ПЖ, и внутрипеченочной трансплантацией островковых клеток с показателями AIRgluc и AIRarg. Эти исследования требуют изучения физиологического уровня глюкозы в течение нескольких часов. В связи с трудоемкостью методики проведения тесты применяются в основном

с научной целью для определения дисфункции β -клеток при экспериментальных и патологических состояниях.

Гликированный гемоглобин

Тест используется в основном для скрининга нарушенной толерантности к глюкозе и выявления СД [71]. Гликированный гемоглобин (HbA1c) образуется в результате реакции неферментативного гликозилирования между гемоглобином эритроцитов и глюкозы крови. Эритроциты в крови циркулируют в среднем 120–125 суток. Именно поэтому уровень HbA1c отражает средний уровень гликемии на протяжении примерно 3–4 месяцев. Повышение гликемии значительно ускоряет связывание эритроцитов и глюкозы, что приводит к повышению уровня HbA1c у больных СД. Чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше была гликемия за последние три месяца.

Для исключения СД1 необходима оценка аутоиммунных маркеров, которые включают аутоантитела к островкам ПЖ, аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе (IA-2 и IA-2b) и антиген-транспортёр цинка [72].

Сывороточный инсулин

Концентрация инсулина натощак в сыворотке крови дает информацию о чувствительности субъекта к инсулину, но не об уменьшении количества или функции β -клеток. Для правильной оценки секреции инсулина необходимо одновременно измерять уровень сывороточного инсулина и глюкозы крови. Например, у многих пациентов с СД2 концентрация инсулина в сыворотке крови натощак выше, чем у обычных людей, что позволяет предположить, что они чрезмерно секретируют инсулин. Однако при одинаковой концентрации глюкозы крови у здоровых людей и пациентов с СД2 повышение концентрации инсулина у здоровых намного выше, чем у пациентов с диабетом [73]. Также необходимо учитывать степень инсулинорезистентности: у тучных

пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови натощак концентрация инсулина в сыворотке крови натощак в несколько раз выше, чем у худых с аналогичными концентрациями глюкозы в крови [74]. Недостатком теста является влияние экзогенного инсулина на уровень сывороточного инсулина [75]. Кроме того, эндогенный инсулин экстенсивно (примерно 50%) метаболизируется при первом прохождении в печени, а также варьирует периферический клиренс инсулина, поэтому уровень периферического инсулина может не точно отражать секрецию инсулина ПЖ [76].

C-пептид

Физиология C-пептида делает его подходящим для оценки секреции инсулина. Пептид образуется в результате ферментативного расщепления проинсулина. C-пептид имеет незначительный метаболизм в печени и постоянный периферический клиренс. Его период полувыведения больше, чем у инсулина (20–30 против 3–5 минут), и поэтому он циркулирует в концентрациях примерно в пять раз выше, чем у инсулина [77, 78]. Кроме того, определение уровня C-пептида можно использовать при необходимости введения экзогенного инсулина.

Глюкагон

Глюкагон – это гормон α -клеток ПЖ, который способствует выработке глюкозы в печени, тем самым предотвращая гипогликемию. У пациентов с СД секреция глюкагона может быть нерегулируемой, что способствует нарушению гомеостаза глюкозы. При СД2 уровень глюкагона остается выше в базальном состоянии и повышается с увеличением глюкозной нагрузки. При СД3с уровень глюкагона остается низким в базальном состоянии и не повышается после нагрузки глюкозой, что отличает его от других типов СД [79].

Панкреатический пептид

Данный полипептид, секретируемый PP-клетками островков Лан-

герганса ПЖ, подавляет секрецию ПЖ и секрецию желудочного сока. Помимо низкого уровня инсулина и снижения секреции глюкагона α -клетками ПЖ у пациентов с СД3с отмечаются более низкие уровни полипептида ПЖ [80, 81]. Более того, при СД3с отсутствует реакция панкреатического полипептида на смешанный прием пищи, что является специфическим показателем [81, 82]. Снижение уровня полипептида ПЖ способствует снижению чувствительности печени к инсулину и снижению выработки глюкозы в печени. Вместе эти факторы приводят к трудноконтролируемому СД с беспорядочными колебаниями уровня глюкозы в крови от гипогликемии до гипергликемии [83].

В регуляции экзокринной функции ПЖ имеет место интегральное взаимодействие целого ряда гормонов ЖКТ, которые влияют в процессе пищеварения на функцию β -клеток [84]. Наиболее показательными из них являются глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (ГИП). Они вырабатываются в стенке кишечника в ответ на прием пищи, в течение нескольких минут разрушаются ферментом дипептидилпептидазой 4. Роль инкретинов заключается в регуляции секреции инсулина (стимуляция) и глюкагона (подавление) при превышении препрандиального уровня гликемии. Возникли предположения о наличии энтероинсулярной оси, демонстрирующей взаимосвязь нарушениями внешнесекреторной и внутрисекреторной функций ПЖ при ХП [83]. В отличие от СД2, при котором секреция ГПП-1 снижена и имеется устойчивость к действию ГИП [85], при СД3с сохраняется чувствительность к ГПП-1, но ГИП-индуцированная секреция инсулина в поздней фазе нарушена, как и при СД2 [86].

Заключение

По мере прогрессирования заболеваний ПЖ развивается ее экзокринная и эндокринная не-

достаточность, что отрицательно влияет на качество жизни пациентов и ее продолжительность. С практической точки зрения эта проблема имеет два возможных аспекта: диагностика функциональной недостаточности ПЖ на ранних этапах заболевания и своевременная адекватная заместительная терапия с целью предотвращения метаболических осложнений.

Недостаточное усвоение нутриентов из-за наличия ЭНПЖ, сопутствующее потребление алкоголя, недостаточное соблюдение режима питания и/или медикаментозной терапии, ускоренный кишечный транзит препятствуют адекватной гликемической терапии, что указывает на эндокринно-экзокринную связь функции ПЖ и подтверждается результатами исследования G. Ipsita и соавт., где

уровень E-1 имел положительную корреляцию с уровнем C-пептида и ГПП-1 после введения глюкозы в общей группе [79].

Таким образом, для профилактики метаболических осложнений функциональной недостаточности ПЖ необходимо обеспечить ее диагностику на ранних этапах.

Рассматривая различные методы диагностики нарушений функции ПЖ, можно прийти к выводу, что идеального способа определения функциональной активности ПЖ не существует. Некоторые тесты имеют высокую чувствительность, но труднодоступны для клинического применения (например, прямое тестирование функции ПЖ с использованием секретина), тогда как другие широко доступны, но менее чувствительны (например, фекальная эластаза, трипсин в сыворотке

крови) или требуют больших затрат. Тем не менее E-1 остается стабильной во время кишечного транзита [87], не требует обременительного сбора кала или специальной диеты с высоким содержанием жиров.

Информации об особенностях течения СД3с при заболеваниях ПЖ все еще недостаточно для практикующих врачей, что приводит к ошибочной диагностике СД1 или чаще СД2. В связи с этим необходимо проводить несколько диагностических тестов углеводного обмена [88].

Будущие исследования должны быть направлены на создание быстрого диагностического инструмента на основе понимания потенциальных биомаркеров заболеваний ПЖ для лучшего контроля функциональной недостаточности ПЖ. ☉

Литература

1. Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Терапевтический архив*. 2017. № 2. С. 105–113.
2. Хатъков И.Е., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 13–26.
3. Walsh R.M., Augustin T., Aleassa E.M. et al. Comparison of pancreas-sparing duodenectomy (PSD) and pancreaticoduodenectomy (PD) for the management of duodenal polyposis syndromes // *Surgery*. 2019. Vol. 166. № 4. P. 496–502.
4. Sabater L., Ausania F., Bakker O.J. et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery // *Ann. Surg.* 2016. Vol. 264. № 6. P. 949–958.
5. Chowdhury R.S., Forsmark C.E. Pancreatic function testing // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 6. P. 733–750.
6. Albashir S., Bronner M.P., Parsi M.A. et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2498–2503.
7. Lieb J.G. 2nd, Brensinger C.M., Toskes P.P. The significance of the volume of pancreatic juice measured at secretin stimulation testing: a single center evaluation of 224 classical secretin stimulation tests // *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 1073–1079.
8. Lagerloef H.O. Pancreatic function and pancreatic disease: studied by means of secretin // *Acta Med. Scand.* 1942. Vol. 128. Suppl. P. 1–289.
9. Ketwaroo G., Brown A., Young B. et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1360.
10. Kothari D., Ketwaroo G., Sawhney M.S. et al. Comparison of combined endoscopic ultrasonography and endoscopic secretin testing with the traditional secretin pancreatic function test in patients with suspected chronic pancreatitis: a prospective crossover study // *Pancreas*. 2017. Vol. 46. № 6. P. 770–775.
11. Moolsintong P., Burton F.R. Pancreatic function testing is best determined by the extended endoscopic collection technique // *Pancreas*. 2008. Vol. 37. № 4. P. 418.
12. Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G.Jr. et al. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 2. P. 297–301.
13. Conwell D.L., Zuccaro G., Purich E. et al. The effect of moderate sedation on exocrine pancreas function in normal healthy subjects: a prospective, randomized, cross-over trial using the synthetic porcine secretin stimulated Endoscopic Pancreatic Function Test (ePFT) // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1161–1166.

14. *Lara L.F., Takita M., Burdick J.S. et al.* A study of the clinical utility of a 20-minute secretin stimulated endoscopic pancreas function test and performance according to clinical variables // *Gastrointest. Endosc.* 2017. Vol. 86. № 6. P. 1048–1055.
15. *Conwell D.L., Zuccaro G.Jr., Vargo J.J. et al.* An endoscopic pancreatic function test with cholecystokinin-octapeptide for the diagnosis of chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 1. № 3. P. 189–194.
16. *Тимошина И.В.* Клиническое значение ферментных методов исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
17. *Law R., Lopez R., Costanzo A. et al.* Endoscopic pancreatic function test using combined secretin and cholecystokinin stimulation for the evaluation of chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.* 2012. Vol. 75. № 4. P. 764–768.
18. *Heij H.A., Obertop H., van Blankenstein M. et al.* Relationship between functional and histological changes in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1986. Vol. 31. P. 1009–1013.
19. *Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al.* Relationship between pancreatic exocrine function and histological changes in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 87. P. 1170–1074.
20. *Lundh G.* Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test // *Gastroenterology.* 1962. Vol. 42. P. 275–280.
21. *Mottaleb A., Kapp F., Noguera E.C. et al.* The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease: a review of five years experience // *Gut.* 1973. Vol. 14. № 11. P. 835–841.
22. *Braganza J.M., Rao J.J.* Disproportionate reduction in tryptic response to endogenous compared with exogenous stimulation in chronic pancreatitis // *Br. Med. J.* 1978. Vol. 2. № 6134. P. 392–394.
23. *Gyr K., Agrawal N.M., Felsenfeld O., Font R.G.* Comparative study of secretin and Lundh test // *Am. J. Dig. Dis.* 1975. Vol. 20. № 6. P. 506–512.
24. *Raman M., Fenton T., Crotty P. et al.* A novel method to identify fat malabsorption: the serum retinyl palmitate test // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 438. P. 103–106.
25. *Dorsey J., Buckley D., Summer S. et al.* Fat malabsorption in cystic fibrosis: comparison of quantitative fat assay and a novel assay using fecal lauric/behenic acid // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 50. № 4. P. 441–446.
26. *Shandro B.M., Nagarajah R., Poullis A.* Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 9. № 5. P. 39–46.
27. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлбыстин А.В. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
28. *Lim J.H., Park J.S., Yoon D.S.* Preoperative fecal elastase-1 is a useful prognostic marker following curative resection of pancreatic cancer // *HPB (Oxford).* 2017. Vol. 19. № 5. P. 388–395.
29. *Dominguez-Munoz J.E., Hardt P.D., Löhr M.J.* Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. № 5. P. 1119–1130.
30. *Dominguez-Munoz J.E., Phillips M.* Nutritional therapy in chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2018. Vol. 47. № 1. P. 95–106.
31. *Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S. et al.* Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16. № 8. P. 1220–1228.
32. *Chowdhury S.D., Kurien R.T., Ramachandran A. et al.* Pancreatic exocrine insufficiency: comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation // *Indian J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 35. № 6. P. 441–444.
33. *Lekkerkerker S.J., Hoogenboom S.A., de Koning F.H. et al.* Correlation between the standard pancreatic elastase-1 enzyme-linked immunosorbent assay test and the new, rapid fecal pancreatic elastase-1 test for diagnosing exocrine pancreatic insufficiency // *Pancreas.* 2019. Vol. 48. № 4. P. 26–27.
34. *Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al.* United European gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
35. *Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С.* Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 15. С. 60–72.
36. *Walkowiak J., Glapa A., Nowak J.K. et al.* Pancreatic elastase-1 quick test for rapid assessment of pancreatic status in cystic fibrosis patients // *J. Cyst. Fibros.* 2016. Vol. 15. P. 664–668.
37. *Cavallini G., Benini L., Brocco G. et al.* The fecal chymotrypsin photometric assay in the evaluation of exocrine pancreatic capacity. Comparison with other direct and indirect pancreatic function tests // *Pancreas.* 1989. Vol. 4. № 3. P. 300–304.
38. *Molinari I., Souare K., Lamireau T. et al.* Fecal chymotrypsin and elastase-1 determination on one single stool collected at random: diagnostic value for exocrine pancreatic status // *Clin. Biochem.* 2004. Vol. 37. № 9. P. 758–763.
39. *Ventrucci M., Pezzilli R., Gullo L. et al.* Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease // *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34. № 1. P. 39–45.
40. *Pezzilli R., Talamini G., Gullo L.* Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis // *Dig. Liver. Dis.* 2000. Vol. 32. № 3. P. 233–237.

41. Steinberg W.M., Anderson K.K. Serum trypsinogen in diagnosis of chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1984. Vol. 29. № 11. P. 988–993.
42. Shichiri M., Etani N., Yoshida M. et al. Radioselenium pancreozymin-secretin test for pancreatic exocrine secretion // *Am. J. Dig. Dis.* 1975. Vol. 20. P. 460–468.
43. Pointer H., Kletter K. Evaluation of Se-selenomethionine test for pancreatic diseases // *Digestion.* 1980. Vol. 20. P. 225–233.
44. Pointner H., Kinast H., Flegel U. Se-selenomethionine excretion in bile and pancreatic juice // *Digestion.* 1975. Vol. 12. № 1. P. 61–64.
45. Boyd E.J.S., Wood H., Clarke G. et al. Pancreatic synthetic rates: a new test of pancreatic function // *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. P. 225–231.
46. Gullo L., Pezzilli R., Ventrucchi M. Diagnostic value of the amino acid consumption test in pancreatic diseases // *Pancreas.* 1996. Vol. 12. P. 64–67.
47. Lankisch P.G., Schreiber A., Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function // *Dig. Dis. Sci.* 1983. Vol. 28. № 6. P. 490–493.
48. Malfertheiner P., Buchler M.W., Muller A., Ditschuneit H. Influence of extrapancreatic digestive disorders on the indirect pancreatic function test with fluorescein dilaurate // *Clin. Physiol. Biochem.* 1985. Vol. 3. P. 166–173.
49. Lankisch P.G., Brauneis J., Otto J., Göke B. Pancreolauryl and NBT-PABA tests. Are serum tests more practicable alternatives to urine tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency? // *Gastroenterology.* 1986. Vol. 90. № 2. P. 350–354.
50. Leung J.W., Frost R.A., Burgess R. et al. Modified dual label schilling test for pancreatic exocrine function // *Clin. Chim. Acta.* 1988. Vol. 174. № 1. P. 93–100.
51. Keller J., Brückel S., Jahr C., Layer P. A modified ¹³C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency // *Pancreas.* 2011. Vol. 40. № 8. P. 1201–1205.
52. De-Madaria E., Gonzalez-Carro P., Boadas J. et al. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis, pancreatic cancer and gastrointestinal or pancreatic surgery patients: a systematic literature review and expert consensus on the accuracy of diagnostic tests used in Spain // *Value Health.* 2013. Vol. 16. № 7. P. A493.
53. González-Sánchez V., Amrani R., González V. et al. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: ¹³C-mixed triglyceride breath test versus fecal elastase: methodological issues // *Pancreatology.* 2017. Vol. 17. № 4. P. 580–585.
54. Keller J., Meier V., Wolfram K.U. et al. Sensitivity and specificity of an abbreviated (¹³C)-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function // *United European Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 288–294.
55. Vantrappen G.R., Rutgeerts P.J., Ghoos Y.F., Hiele M.I. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum // *Gastroenterology.* 1989. Vol. 96. P. 1126–1134.
56. Sanyal R., Stevens T., Novak E., Veniero J.C. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012. Vol. 198. № 1. P. 124–132.
57. Chey W.Y., Chang T.M. Secretin: historical perspective and current status // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. № 2. P. 162–182.
58. Hellerhoff K.J., Helmberger H., Rosch T. et al. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy // *Am. J. Roentgenol.* 2002. Vol. 179. № 1. P. 121–129.
59. Tirkes T., Fogel E.L., Sherman S. et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis // *Abdom. Radiol. (NY).* 2017. Vol. 42. № 2. P. 544–551.
60. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 15. С. 92–100.
61. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: a population-based matched cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114. № 5. P. 804–812.
62. Goodarzi M.O., Nagpal T., Greer P. et al. Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. Vol. 10. № 7. ID e-00057.
63. Kendall D.M., Sutherland D.E., Najarian J.S. et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. № 13. P. 898–903.
64. Andersen M., Glinborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? // *Eur. J. Endocrinol.* 2018. Vol. 179. № 3. P. 1–14.
65. Phillips P.J. Oral glucose tolerance testing // *Aust. Fam. Physician.* 2012. Vol. 41. № 6. P. 391–393.
66. Jackson S.L., Safo S.E., Staimez L.R. et al. Glucose challenge test screening for prediabetes and early diabetes // *Diabet. Med.* 2017. Vol. 34. № 5. P. 716–724.
67. Munir M. Generalized sensitivity analysis of the minimal model of the intravenous glucose tolerance test // *Math Biosci.* 2018. Vol. 300. P. 14–26.
68. Shi X., Kuang Y., Makroglou A. et al. Oscillatory dynamics of an intravenous glucose tolerance test model with delay interval // *Chaos.* 2017. Vol. 27. № 11. ID 114324.

69. McCulloch D.K., Bingley P.J., Colman P.G. *et al.* Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study // *Diabetes Care*. 1993. Vol. 16. № 6. P. 911–915.
70. Robertson R.P., Bogachus L.D., Oseid E. *et al.* Assessment of β -cell mass and α - and β -cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. № 2. P. 565–572.
71. Stradner F., Ulreich A., Zeichen R., Pfeiffer K.P. Comparative studies between median blood sugar, hemoglobin A, triglycerides and C-peptide in normal-weight insulin and non-insulin dependent diabetics // *Wien. Med. Wochenschr.* 1983. Vol. 133. № 18. P. 459–461.
72. Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) – are we neglecting an important disease? // *Eur. J. Intern. Med.* 2013. Vol. 24. № 3. P. 203–206.
73. Wang S., Li G., Zuo H. *et al.* Association of insulin, C-peptide and blood lipid patterns in patients with impaired glucose regulation // *BMC Endocr. Disord.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 75.
74. Snehalatha C., Mohan V., Ramachandran A. Serum insulin & C-peptide responses in individuals with impaired glucose tolerance & diabetes // *Indian J. Med. Res.* 1984. Vol. 79. P. 378–383.
75. Clark P.M. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide // *Ann. Clin. Biochem.* 1999. Vol. 36. P. 541–564.
76. Brundin T. Splanchnic and extrasplanchnic extraction of insulin following oral and intravenous glucose loads // *Clin. Sci. (Lond.)*. 1999. Vol. 97. P. 429–436.
77. Polonsky K.S., Licinio-Paixao J., Given B.D. *et al.* Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 77. P. 98–105.
78. Licinio-Paixao J., Polonsky K.S., Given B.D. *et al.* Ingestion of a mixed meal does not affect the metabolic clearance rate of biosynthetic human C-peptide // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63. P. 401–403.
79. Ghosh I., Mukhopadhyay P., Das K. *et al.* Incretins in fibrocalculous pancreatic diabetes: a unique subtype of pancreatogenic diabetes // *J. Diabetes*. 2020. Online ahead of print.
80. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // *Pancreatology*. 2011. Vol. 11. № 3. P. 279–294.
81. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G.S. *et al.* Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 // *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. № 4. P. 336–342.
82. Lohr M., Dominguez-Munoz J.E., Rosendahl J., Besselink M. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
83. Duggan S.N., Ewald N., Kelleher L. *et al.* The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 71. № 1. P. 3–8.
84. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009.
85. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes // *Diabetologia*. 1986. Vol. 29. № 1. P. 46–52.
86. Hedetoft C., Sheikh S.P., Larsen S., Holst J.J. Effect of glucagon-like peptide 1(7-36) amide in insulin-treated patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2000. Vol. 20. № 1. P. 25–31.
87. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths // *BMC Medicine*. 2017. Vol. 15. № 1. P. 29.
88. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 1. P. 62–69.

Diagnosis of the Pancreatic Functional Insufficiency

M.V. Malykh¹, E.A. Dubtsova, PhD¹, L.V. Vinokurova, PhD¹, M.A. Kiryukova¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Tver State Medical University

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

Contact person: Marina V. Malykh, m.malykh@mknc.ru

Exo- and/or endocrine pancreatic insufficiency are the complications and diagnostic criteria of chronic pancreatitis. Recently expanded surgical activity in pancreatic diseases prolongs overall survival in such patients. However, patients' quality of life decreases due to exo- and endocrine pancreatic insufficiency. Timely diagnosis and adequate treatment of the conditions are based on the lab assessment of pancreatic function. The paper presents diagnostic methods, their sensitivity, specificity, and diagnostic role.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, pancreatogenic diabetes mellitus, fecal elastase

Неалкогольная жировая болезнь печени: как избежать ошибок в курации пациентов

М.А. Ливзан, д.м.н., проф., Т.С. Кролевец, к.м.н., Т.В. Костоглод,
А.В. Костоглод

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

Для цитирования: Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Костоглод Т.В., Костоглод А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: как избежать ошибок в курации пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 62–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-62-67

Высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциация с заболеваниями метаболического профиля обуславливают интерес врачей различных специальностей к ведению пациентов с данной патологией. В связи с накоплением данных о факторах риска и прогрессирования заболевания подходы и отношение к ранее безобидной патологии эволюционировали до понимания его потенциальной опасности. Формирование правильного подхода к ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени является первостепенной задачей. В данной публикации мы проанализировали и систематизировали данные как зарубежной, так и отечественной литературы, касающиеся наиболее часто встречающихся проблем (ошибок) в курации больных с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ошибки, курация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как накопление избыточного жира (триглицеридов) в печени при отсутствии чрезмерного потребления алкоголя. Тяжесть заболевания варьируется от простого стеатоза (неалкогольная жировая дистрофия печени) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза или цирроза печени с потенциалом развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) или

необходимости трансплантации печени [1]. Распространенность НАЖБП составляет 6,3–33% с медианой 20% в общей популяции, в США – 46%. НАЖБП нередко становится ведущей причиной трансплантации печени во всем мире [2–4]. В России распространенность заболевания прогрессивно увеличивается – по эпидемиологическим данным, с 27% от первого исследования DIREG 1 в 2007 г. до 37,3% к 2015 г. с увеличением числа

лиц с циррозом печени до 5% [5]. Данное заболевание затрагивает до 70% людей, страдающих ожирением, и тесно связано с метаболическим синдромом [6]. Таким образом, лечение НАЖБП требует междисциплинарного подхода не только для выявления пациентов с риском прогрессирующего заболевания печени, но также для снижения долгосрочной заболеваемости и смертности как от болезней печени, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы. НАЖБП признана фактором, определяющим неблагоприятный исход сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В 2015 г. экспертами Европейской ассоциации гастроэнтерологов был запущен образовательный проект «Ошибки в» («Mistakes in») для обобщения ошибок в ведении пациентов с заболеваниями органов пищеварения, в том числе НАЖБП. В данной публикации мы проанализировали и систематизировали данные как зарубежной, так и отечественной литературы, касающиеся наиболее часто встречающихся проблем (ошибок) в курации больных с НАЖБП.

Ошибка 1. Предположение, что нормальный уровень аланинаминотрансферазы означает отсутствие заболевания

Аномальные концентрации ферментов печени, вероятно, являются наиболее частой причиной для направления пациента на прием к гастроэнтерологу, гепатологу. Тем не менее некоторые исследования показали, что уровни аминотрансфераз могут быть нормальными при различных стадиях заболевания у 30% пациентов [7]. Степень гипертрансаминаземии не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени [8]. Следует отметить, что отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза [9]. То есть в данном случае мы будем говорить об отсутствии клинико-биохимической активности заболевания при сохранении риска его прогрессирования. Признаки стеатоза печени, по данным ультразвукового исследования, требуют дальнейшего обследования даже при нормальном уровне АЛТ.

Ошибка 2. Не проводить поиск других этиологических факторов у пациентов с факторами риска НАЖБП

Даже если у пациента есть все признаки метаболического синдрома, ожирение или сахарный диабет (СД) 2-го типа, важно помнить, что другие сопутствующие этиологии могут быть ответственны за возникновение печеночных симптомов [10]. Детальный анамнез употребления алкоголя имеет важное значение, в том числе с использованием стандартизированных опросников. Опросник AUDIT, предназначенный для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем, разработан в 1989 г. рабочей группой Всемирной организации здра-

воохранения. CAGE – широко применяемый метод скрининга алкоголизма, который подтверждает клинически значимое потребление алкоголя, если хотя бы на один вопрос получен положительный ответ [3, 6]. Альтернативные этиологии могут поддаваться лечению (например, инфекция гепатита С, аутоиммунное поражение) и поэтому должны быть рассмотрены и исключены. И наоборот, если, несмотря на отрицательный скрининг, клиническая картина не совсем укладывается в рамки НАЖБП (признаки и течение), необходимо обратиться к инвазивным методам подтверждения, а именно к биопсии печени [6]. Понимание гетерогенности и мультифакториальности НАЖБП нашло отражение в 2020 г. [11] на съезде международной группы экспертов, возглавляемой М. Eslam, A.J. Sanyal и J. George, которая подчеркнула необходимость замены аббревиатуры НАЖБП на МАЖБП (метаболически-ассоциированное заболевание печени) и оценку других причин, уходя от понимания НАЖБП как диагноза исключения [12].

Ошибка 3. Предположение о том, что если результаты неинвазивных тестов в пределах нормы, то фиброза нет, а если они повышены, фиброз должен быть обязательно

Биопсия печени остается золотым стандартом для оценки фиброза у пациентов с НАЖБП, однако не все пациенты соглашаются на взятие проб биопсии. Неинвазивные методы оценки фиброза могут использоваться вместо биопсии печени, что облегчает диагностический процесс и позволяет избежать связанных с биопсией рисков. Данный подход рекомендован пациентам, имеющим нормальные биохимические показатели печени, с бессимптомным течением стеатоза, диагностированным методами визуализации [13, 14]. Зарубежные коллеги активно используют прямые и непрямые неинвазивные маркеры фиброза [15], объ-

единенные в стандартизированные шкалы (FIB 4, NAFLD Fibrosis Score), демонстрирующие высокую чувствительность и специфичность [1, 16]. Для этой цели также можно использовать эластографию с чувствительностью 91% и специфичностью 75% для выявления значительного ($\geq F3$) фиброза с использованием порогового значения $> 7,9$ кПа [17]. Тем не менее результаты эластографии не всегда могут быть правильными и должны быть тщательно соотнесены с клинической картиной. Рекомендуют сочетание подсчета биомаркеров/баллов и эластографии для стратификации риска и исключения прогрессирующих стадий фиброза [6]. Если результаты неинвазивных тестов не соответствуют клинической картине, следует рассмотреть возможность проведения биопсии.

Ошибка 4. Предположение, что из-за отсутствия фармакологического лечения НАЖБП нет никакой пользы от наблюдения и дообследования пациентов, в том числе от оценки фиброза

Хотя в настоящее время нет утвержденной единой схемы фармакотерапии для НАЖБП, это не означает, что нет лечения для пациентов с НАЖБП. Однако мы не должны забывать, что стадия фиброза является ведущим фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти [18], и пациенты должны проходить тщательное определение стадии, чтобы тех, кто подвержен риску цирроза печени и ГЦК, можно было идентифицировать и надлежащим образом наблюдать [19]. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у людей с НАЖБП, примерно 40% [20], что требует коррекции метаболического синдрома (контроль артериального давления и уровня холестерина, снижение веса) с целью уменьшения риска прогрессирования фиброза, а также долгосрочной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Увеличение веса, отсутствие аэробной физической активности, другие метаболические риски, особенно в их сочетании, являются одними из ведущих предикторов прогрессирования фиброза [22, 23]. Доказано, что снижение веса при ожирении и его избытке более чем на 7–10% улучшает клинико-биохимические показатели заболевания и гистологическую картину [6]. Кроме того, такие препараты, как элафибранор и обетихолиевая кислота, лираглутид для лечения НАЖБП в различной стадии демонстрируют многообещающие результаты (находятся на третьем этапе разработки), и стоит рассмотреть вопрос о том, могут ли пациенты участвовать в данных клинических испытаниях [24, 25].

Ошибка 5. Предположение, что, если пациент ВИЧ-положительный, аномальные результаты тестирования функции печени могут быть объяснены приемом антиретровирусных препаратов

Хотя известно, что антиретровирусные препараты повышают уровень трансаминаз в сыворотке [26], распространенность НАЖБП у ВИЧ-инфицированных лиц оценивается в 35%, а фиброз – в 22% [27]. Поэтому нельзя забывать о НАЖБП среди ВИЧ-инфицированных. Причины распространенности НАЖБП у ВИЧ-инфицированных людей до конца не изучены, но скорее всего носят многофакторный характер. Наиболее убедительные данные о существовании их взаимосвязи заключаются, во-первых, в том, что успех антиретровирусной терапии привел к увеличению числа пожилых и тучных людей [28], а во-вторых, распространенность метаболического синдрома у ВИЧ-инфицированных лиц высока (по оценкам, в два раза выше, чем у здоровых лиц контрольной группы).

ВИЧ-инфекция и/или антиретровирусная терапия ассоциированы с повышенным висцеральным ожирением и накоплением триглицеридов в печени, повреждениями митохондрий и эндоре-

тикулярным стрессом, а также усилением бактериальной транслокации, что в итоге приводит к повышенной резистентности к инсулину и метаболическому синдрому [29]. Эти изменения не зависят от вирусной нагрузки или количества лейкоцитов CD4, но использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI), таких как зидовудин, ставудин или диданозин и ингибиторы протеаз индинавир и ритонавир, ассоциируется с повышенным риском НАСГ [30]. В настоящий момент данная проблема не утрачивает актуальности, так как применение антиретровирусных препаратов рассматривается в качестве препаратов первой линии пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и возвращается в полемику о вероятной причинно-следственной связи повреждения печеночной ткани у данных пациентов с получаемым ими лечением [31]. Ведется разработка более новых поколений антиретровирусных препаратов, которые имеют улучшенный метаболический профиль и должны рассматриваться для лечения людей с НАЖБП, ассоциированных с ВИЧ и/или с другими патологиями, требующими данного объема лечения.

Ошибка 6. Предположение, что у пациента с фиброзом 2-й стадии и более риск прогрессирования заболевания выше, чем у пациентов с фиброзом меньшей стадии

Считается, что исходная стадия фиброза является важным предиктором прогрессирования заболевания (цирроза), в то же время естественный регресс фиброза наблюдается у 30% людей с НАЖБП [32]. Ведущими факторами риска, которые демонстрируют влияние на прогрессирование заболевания, являются диабет и повышенный индекс массы тела (ИМТ) [33]. Таким образом, 35-летний человек с ожирением и диабетом, страдающий фиброзом 1–2-й стадии и продолжающий набирать вес, может вызывать больше беспокойства,

чем 70-летний пациент с фиброзом 3-й стадии. Следует отметить, что степень стеатоза, как было показано, не коррелирует ни с прогрессированием фиброза, ни с гистологическими подтверждениями некровоспалительного процесса (НАСГ).

Ошибка 7. Предположение, что возраст пациента, его повышенный вес будут снижать выживаемость при трансплантации печени или бариатрической хирургии

Несмотря на пожилой возраст и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, результаты после трансплантации печени для НАЖБП аналогичны результатам после трансплантации печени по другим показаниям [34]. По этой причине пациентам как потенциальным получателям не должно быть отказано в пересадке из-за их возраста или ожирения. Систематический обзор и метаанализ подтверждают эту точку зрения, хотя в них указано на то, что у лиц с ИМТ более 40 кг/м² могут быть увеличены кратковременные (30 дней) и среднесрочные (пять лет) показатели смертности после трансплантации печени и поэтому эти пациенты действительно нуждаются в тщательной оценке и отборе перед внесением в список для трансплантации [35]. Накопленный опыт в подборе пациентов для трансплантации и послеоперационном уходе за теми, кто страдает ожирением и НАЖБП, позволяет предполагать положительные послеоперационные результаты. В нескольких исследованиях сообщалось о превосходных результатах у пациентов с компенсированным циррозом печени, перенесших лапароскопическую бариатрическую хирургию [36]. Поэтому даже те, у кого клиническая ситуация сложная, не должны быть лишены возможности проведения операции по снижению веса. В таких случаях пациентам следует направлять в центры с опытом работы в этой области, чтобы можно было тщательно рассмотреть преимущества и риски.

Ошибка 8. Уверенность в том, что у пациента с циррозом печени в конечном итоге будет снижаться вес

Контроль веса у пациентов с циррозом становится более сложной задачей по сравнению с контролем веса у пациентов без прогрессирования заболевания печени. Несмотря на то что снижение веса желательно для большинства пациентов для снижения риска прогрессирования заболевания, оно может представлять собой начало саркопении и белково-калорийной недостаточности у пациентов с циррозом печени [37]. Следует также учитывать развитие непеченочного рака и ГЦК. Трансплантация печени может быть показана тем пациентам, которые имеют терминальную стадию заболевания печени, а для оптимизации пищевого статуса у тех, кто имеет саркопеническое ожирение с потенциальным дополнительным осложнением в виде сахарного диабета, рекомендуется участие опытного диетолога.

Ошибка 9. Считать, что пациенты после трансплантации печени по поводу НАЖБП не будут нуждаться в дальнейшем наблюдении или лечении

Результаты после трансплантации печени по поводу НАСГ совпадают с результатами трансплантации печени по другим показаниям с пятилетней выживаемостью 76% [38]. Тем не менее риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний остается высоким в популяции после трансплантации [39], и поэтому врачи должны сохранять бдительность при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Кроме того, рецидив НАЖБП считается рас-

пространенным явлением в популяции после трансплантации, при этом рецидивирующий НАСГ наблюдается у 40% пациентов, а фиброз – у 20,6% [40]. По этой причине некоторые эксперты выступают за бариатрическую хирургию во время трансплантации [41].

Ошибка 10. Отсутствие подбора гипогликемизирующей терапии для пациентов с НАСГ

Для улучшения гликемического контроля у пациентов с НАЖБП, страдающих диабетом, важно использовать гипогликемизирующую терапию. Предпочтительны препараты, способствующие снижению массы тела. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2) облегчают выведение глюкозы с мочой и используются у пациентов с СД 2-го типа как для снижения уровня глюкозы в плазме крови, так и для стимулирования потери веса. На мышинных моделях НАЖБП было показано, что ингибиторы SGLT2 также отвечают за эффекты в отношении снижения стеатоза, воспаления и фиброза [42]. Исследования на пациентах с СД 2-го типа показали, что ипраглифлозин и канаглифлозин благоприятно влияют на уровни АЛТ [43, 44]. Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), являющиеся производными гормона кишечника происхождения, стимулируют секрецию инсулина, уменьшают секрецию глюкагона, подавляют аппетит и задерживают опорожнение желудка. В модели на животных лираглутидная терапия ассоциировалась с улучшением состояния стеатоза печени у мышей, которым давали корм с высоким содержанием

жира/фруктозы [45]. У крыс лираглутидная терапия улучшала инсулинорезистентность и стеатоз печени путем активации АМФ-активированной протеинкиназы [46]. Совместное применение лираглутида и инсулина гларгин у пациентов с СД 2-го типа не имело преимуществ перед отдельным их применением при гликемии и стеатозе печени [47]. Добавление лираглутида или ситаглиптина к метформину у пациентов с СД 2-го типа в течение 26 недель приводило к снижению веса и уменьшению стеатоза печени и висцеральной жировой ткани. Полученные данные подтверждают использование для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в качестве дополнительной терапии лираглутида или ситаглиптина, который не оптимально контролируется метформином. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности более продолжительного лечения и определения того, приводит ли лираглутид или ситаглиптин к улучшению гистологических показателей, включая фиброз печени [24, 25, 48].

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансовой поддержке.

Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний номер НИИ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.)

«Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература

1. *Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. 2012. Vol. 55. № 6. P. 2005–2023.
2. *Pais R., Barrit A.S., Calmus Y. et al.* NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 6. P. 1245–1257.
3. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012 // www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html.

4. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. № 1. P. 124–131.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина 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 гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41.
6. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol*. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402.
7. Amarapurkar D.N., Patel N.D. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values // *Trop. Gastroenterol*. 2004. Vol. 25. № 3. P. 130–134.
8. Park J.-W., Jeong G., Kim S.J. et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 22. № 4. P. 491–497.
9. Gastaldelli A., Kozakova M., Hojlund K. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large european population // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 5. P. 1537–1544.
10. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Ожирение и болезни органов пищеварения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 10. С. 49–50.
11. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus Panel on MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158. № 7. P. 1999–2014.e11.
12. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 24. С. 54–63.
13. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. Т. 138. № 2. С. 22–37.
14. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. Российское общество по изучению печени. М., 2015.
15. Krolevets T.S., Livzan M.A., Kolbina M.V. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pharm. Pharmacol*. 2016. Vol. 4. № 12. P. 707–714.
16. Oh H., Jun D.W., Saeed W.K., Nguyen M.H. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment // *Clin. Mol. Hepatol*. 2016. Vol. 22. № 3. P. 327–335.
17. Wong V.W., Vergnol J., Wong G.L.-H. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. № 2. P. 454–462.
18. Parambir S.D., Siddharth S., Janki P. et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis // *Hepatology*. 2017. Vol. 65. № 5. P. 1557–1565.
19. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. Т. 155. № 7. С. 43–51.
20. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of followup // *Hepatology*. 2015. Vol. 61. № 5. P. 1547–1554.
21. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. Т. 170. № 10. С. 57–65.
22. Pais R., Charlotte F, Fedchuk L. et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 59. № 3. P. 550–556.
23. Kanwal F, Kramer J.R., Li L. et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2020. Vol. 71. № 3. P. 808–819.
24. Schuppan D., Kim Y.O. Evolving therapies for liver fibrosis // *J. Clin. Invest*. 2013. Vol. 123. № 5. P. 1887–1901.
25. Eshraghian A. Current and emerging pharmacological therapy for nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. № 42. P. 7495–7504.
26. Sulkowski M.S., Mehta S.H., Chaisson R.E. et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir // *AIDS*. 2004. Vol. 18. № 17. P. 2277–2284.
27. Maurice J.B., Patel A., Scott A.J. et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV monoinfection // *AIDS*. 2017. Vol. 31. № 11. P. 1621–1632.
28. Crum-Cianflone N.F. Nonalcoholic fatty liver disease: an increasingly common cause of liver disease among HIVinfected persons? // *AIDS Read*. 2007. Vol. 17. № 10. P. 513–518.
29. Grunfeld C. Insulin resistance in HIV infection: drugs, host responses, or restoration to health? // *Top HIV Med*. 2008. Vol. 16. № 2. P. 89–93.
30. Crum-Cianflone N., Dilay A., Collins G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIVinfected persons // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2009. Vol. 50. P. 464–473.

31. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China. A descriptive, cross-sectional, multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 5. P. 766–773.
32. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired biopsy studies // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. № 4. P. 643–654.
33. Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю. и др. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // J. Siberian Med. Sci. 2019. № 3. С. 63–73.
34. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 4. P. 1249–1253.
35. Khan R.S., Newsome P.N. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation // Metabolism. 2016. Vol. 65. № 8. P. 1208–1223.
36. Dallal R.M., Mattar S.G., Lord J.L. et al. Results of laparoscopic gastric bypass in patients with cirrhosis // Obes. Surg. 2004. Vol. 14. № 1. P. 47–53.
37. Tovo C.V., Fernandes S.A., Buss C., de Mattos A.A. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: is there a relationship? A systematic review // World J. Hepatol. 2017. Vol. 9. № 6. P. 326–332.
38. Afzali A., Berry K., Ioannou G.N. Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States // Liver Transpl. 2012. Vol. 18. № 1. P. 29–37.
39. Wang X., Li J., Riaz D.R. et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. № 3. P. 394–402.e1.
40. Kappus M., Abdelmalek M. De Novo and recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation // Clin. Liver Dis. 2017. Vol. 21. № 2. P. 321–335.
41. Shouhed D., Steggerda J., Burch M., Noureddin M. The role of bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 11. № 9. P. 797–811.
42. Honda Y., Imajo K., Kato T. et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 1. P. e0146337.
43. Seko Y., Sumida Y., Tanaka S. et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus // Hepatol. Res. 2017. Vol. 47. № 10. P. 1072–1078.
44. Leiter L.A., Forst T., Polidori D. et al. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes // Diabetes Metab. 2016. Vol. 42. № 1. P. 25–32.
45. Mells J.E., Fu P.P., Sharma S. et al. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012. Vol. 302. № 2. P. G225–235.
46. Yamazaki S., Satoh H., Watanabe T. Liraglutide enhances insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male Wistar rats // Endocrinology. 2014. Vol. 155. № 9. P. 3288–3301.
47. Tang A., Rabasa-Lhoret R., Castel H. et al. Response to comment on Tang et al. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: a randomized trial // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. P. 1339–1346.
48. Cotler S.J. The use of liraglutide and sitagliptin in NAFLD // Gastroenterology. 2019.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: How to Avoid Mistakes in Patient's Curation

M.A. Livzan, PhD, Prof., T.S. Krolevets, PhD, T.V. Kostoglod, A.V. Kostoglod
Omsk State Medical University

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

The high prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with diseases of the metabolic profile causes the interest of doctors of various specialties in the management of patients with this pathology. Due to the accumulation of data on risk factors and disease progression, approaches and attitudes about previously harmless pathology have evolved to understand its potential danger. The formation of the correct approach to the management of patients with non-alcoholic fatty liver disease is a priority task. In this publication, we have analyzed and systematized data from literature concerning the most common problems (mistakes) in the curation of patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, mistakes, curation

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

² Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии

С.В. Быкова, к.м.н.^{1,2}, Е.А. Сабельникова, д.м.н.¹, А.А. Новиков, д.б.н.¹,
А.А. Бабанова¹, Е.В. Бауло¹, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Быкова, s.bykova@mknc.ru

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 68–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-68-75

Целиакия – это иммуноопосредованная энтеропатия, характеризующаяся атрофией/повреждением слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у генетически предрасположенных лиц в ответ на введение глютена. При целиакии на морфологическом уровне атрофия носит гиперрегенераторный характер, то есть является результатом повышенного апоптоза энтероцитов в связи с аутоиммунным воспалением. Поскольку энтероцит представляет собой анатомическую и функциональную единицу слизистой оболочки тонкой кишки, ответственную за барьерную функцию и поглощение питательных веществ, для понимания патогенеза целиакии изучение процессов восстановления СОТК имеет первостепенное значение. Серологические маркеры, такие как антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к деамидированным пептидам глиадина, антитела к эндомизину, используемые для мониторинга активности заболевания и представляющие собой иммунный ответ организма, только косвенно могут указывать на степень повреждения/восстановления энтероцитов. При гистологическом исследовании СОТК не всегда можно оценить степень повреждения на клеточном уровне, принимая во внимание сложности интерпретации морфологических изменений и мозаичность поражения СОТК. В последние годы большое внимание исследователей уделяется новым маркерам проницаемости СОТК, к которым можно отнести I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein – белок, связывающий жирные кислоты) – маркер, отражающий повреждение энтероцитов; цитруллин – маркер функциональной массы энтероцитов; зонулин – маркер повышенной проницаемости СОТК и альфа-1-антитрипсин – маркер, отражающий несостоятельность барьерной функции тонкой кишки и потерю белка. Считается, что применение данных маркеров поможет оптимизировать алгоритм неинвазивной диагностики целиакии, улучшить мониторинг активности заболевания, а также откроет новые возможности для понимания процессов восстановления СОТК.

Ключевые слова: I-FABP, зонулин, цитруллин, альфа-1-антитрипсин, целиакия, неинвазивная диагностика целиакии, проницаемость, восстановление энтероцитов, аглютеновая диета

Целиакия – это иммуноопосредованная энтеропатия, характеризующаяся атрофией/повреждением слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у генетически предрасположенных лиц в ответ на употребление глютена. При целиакии на морфологическом уровне атрофия носит гиперрегенераторный характер, то есть является результатом повышенного апоптоза энтероцитов в связи с аутоиммунным воспалением. При этом важно учитывать морфологические изменения СОТК не только при постановке диагноза, но и при мониторинге восстановления СОТК у пациентов, соблюдающих аглютеновую диету (АГД).

Представление о сроках восстановления СОТК, о процессах функционирования энтероцитов после начала соблюдения АГД в настоящее время отсутствует. По данным некоторых авторов, восстановление СОТК у взрослых происходит медленнее, чем у детей, кроме того, у части больных не наблюдается полноценного восстановления, несмотря на строгое соблюдение АГД. Этим и можно объяснить длительную персистенцию клинических симптомов, таких как неустойчивый стул, периодическое вздутие и урчание в животе, диспепсические явления у больных целиакией на фоне соблюдения АГД.

Изучение процессов восстановления СОТК имеет первостепенное значение в понимании патогенеза целиакии, поскольку энтероцит представляет собой анатомическую и функциональную единицу СОТК, ответственную за барьерную функцию и усвоение питательных веществ. Ограниченное представление о восстановлении функции энтероцитов при соблюдении АГД связано с отсутствием надежных неинвазивных методов оценки состояния энтероцитов и проницаемости СОТК при целиакии.

Серологические маркеры, такие как антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к деамидированным пептидам глиадина, антитела к эндомизию, которые могут быть использованы для мониторинга активности заболевания, представляя собой оценку иммунного ответа организма и не в полной мере отражают степень повреждения/восстановления энтероцитов [1–5]. Также и морфологическое исследование СОТК, выполняемое после проведения биопсии при эзофагогастродуоденоскопии, не всегда позволяет оценить степень повреждения на клеточном уровне, учитывая сложность интерпретации морфологических изменений СОТК и мозаичность поражения тонкой кишки при целиакии.

Для оптимизации алгоритма неинвазивной диагностики и улучшения мониторинга активности заболевания в настоящее время изучаются различные тесты. По мнению ученых, для оценки степени повреждения энтероцитов и состояния барьерной функции тонкой кишки, в том числе ее проницаемости, могут применяться следующие маркеры:

- 1) I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein) – белок, связывающий жирные кислоты, – маркер, отражающий повреждение энтероцитов;
- 2) цитруллин – маркер, отражающий функциональную массу энтероцитов;
- 3) зонулин – маркер повышенной проницаемости СОТК;

4) альфа-1-антитрипсин – маркер, отражающий несостоятельность барьерной функции тонкой кишки и потерю белка.

Одним из актуальных методов оценки целостности энтероцита является метод обнаружения в плазме эндогенных белков энтероцитов. Представителем таких белков является I-FABP – низкомолекулярный белок, принимающий участие в транспортировке и метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. За последнее время изучены следующие тканеспецифичные изоформы:

- кишечная фракция – I-FABP;
- печеночная фракция – L-FABP;
- сердечная фракция – H-FABP;
- мозговая фракция – B-FABP.

Вследствие низкой молекулярной массы (15 кДа), высокой специфичности к ткани, из которой он происходит, хорошей растворимости в цитоплазме и высокой концентрации в клетке белок FABP обладает хорошими диагностическими характеристиками. Это дает возможность использовать определение его уровня в периферической крови в качестве специфического и чувствительного маркера повреждения ткани.

Кишечная изоформа – I-FABP – локализована в энтероцитах на вершинах ворсинок. При деструкции клеток кишечника белок попадает в циркулирующую кровь и при исследовании его концентрации может служить маркером повреждения целостности энтероцита [6–11].

По данным различных исследований, продемонстрирована тесная взаимосвязь между уровнем I-FABP и степенью повреждения СОТК как воспалительного, так и ишемического характера.

Уровень сывороточного I-FABP может служить многообещающим маркером оценки активности заболевания при болезни Крона (БК). Так, при обследовании 74 пациентов с БК (41 в стадии обострения и 33 в стадии ремиссии), а также 37 здоровых добровольцев уровень I-FABP был статистически выше у пациентов с высокой активностью заболевания, чем у больных с БК

в стадии ремиссии и в контрольной группе ($p = 0,012$ и $p = 0,038$ соответственно). Причем не было выявлено статистической разницы между пациентами в ремиссии и в контрольной группе ($p = 0,145$). Корреляционный анализ показал наличие связи между уровнем I-FABP и индексом активности БК ($r = 0,319$; $p = 0,006$). Также позитивная корреляция обнаружена между уровнем C-реактивного белка (СРБ) и I-FABP. Таким образом, авторы считают, что I-FABP может быть полезным маркером активности БК.

Уровень I-FABP имеет высокую диагностическую значимость у хирургических пациентов с ишемией тонкой кишки. Так, по данным M. Voth и соавт., выявлялась корреляция между уровнем I-FABP и сниженной перфузией тканей на фоне снижения циркуляции при геморрагическом шоке. При травме живота средняя концентрация уровня I-FABP составляла 28,637 пг/мл (IQR 6372,4–55,550), коррелируя со степенью повреждения тонкой кишки и достигая уровня 55,550 пг/мл у больного с перфорацией кишки [12].

В исследовании с участием 361 пациента у 52 больных выявлена мезентериальная ишемия, средние значения сывороточного уровня I-FABP составили $40,7 \pm 117,9$ пг/мл, что было статистически выше, чем у пациентов без признаков ишемии тонкой кишки ($5,8 \pm 15,6$ пг/мл) и без заболеваний тонкой кишки ($1,8 \pm 1,7$ пг/мл). Данное исследование указывает на возможность применения сывороточного I-FABP для диагностики мезентериальной ишемии у больных с острым животом.

В другом исследовании уровень I-FABP также коррелировал с уровнем гипоперфузии кишечника во время оперативного вмешательства и достоверно повышался у больных с ишемией тонкой кишки – увеличивался до 140 ± 22 пг/мл по сравнению со 69 ± 14 пг/мл в контрольной группе у больных с энтеропатией, обусловленной сахарным диабетом 2-го типа [13–16].

Интересные данные получены при обследовании 39 детей (основная группа – в возрасте от 5 до 12 месяцев) с аллергической энтеропатией, индуцированной белком коровьего молока. Группу сравнения составили 20 детей, сопоставимых по полу и возрасту, с неотягощенным аллергологическим анамнезом. Содержание в крови I-FABP у детей с энтеропатией составило $120,92 \pm 8,79$ пг/мл и было достоверно выше, чем в контрольной группе ($19,21 \pm 1,94$ пг/мл, $p < 0,05$) [17], что свидетельствует об утрате эпителиальной барьерной функции и неконтролируемом поступлении пищевых антигенов из просвета кишки в *lamina propria* с последующей презентацией их иммунной системе и развитием энтеропатии, диагностируемой на основании клинических, эндоскопических данных у больных с проявлениями аллергии к белку коровьего молока.

Использование уровня I-FABP в качестве неинвазивного маркера у больных целиакией

По данным I. Oldenburger и соавт., при обследовании 95 детей с подозрением на целиакию у 71 диагноз подтвержден результатами биопсии и повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (АТ к тТГ), средний уровень I-FABP в этой группе составил 725 пг/мл, в то время как в контрольной группе из 116 больных данный показатель был достоверно ниже – 263 пг/мл ($p < 0,0001$). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что уровень I-FABP можно использовать для неинвазивной диагностики целиакии в дополнение к основным методам [18]. Схожие данные о повышении уровня I-FABP получены и в исследованиях у взрослых. J.P.M. Derikx и соавт. выявили, что средний уровень I-FABP у пациентов с целиакией составил 785 пг/мл, в то время как в контрольной группе здоровых добровольцев – 173 пг/мл [8]. Аналогичные данные обнаружены в исследова-

нии M.P.M. Adriaanse и соавт. [19], которое подтвердило, что у больных целиакией средний уровень I-FABP выше (691 пг/мл), чем в контрольной группе с нормальным уровнем АТ к тТГ (178 пг/мл). Также авторы отметили, что уровень I-FABP возрастал по мере выраженности атрофии СОТК. Кроме того, в данном исследовании проведен анализ уровня I-FABP во время диетического лечения у 69 пациентов. Через шесть месяцев после исключения глютена из рациона обнаружено снижение уровня I-FABP. Несмотря на постепенное снижение уровня I-FABP у больных, тщательно соблюдающих АГД, его уровень стабилизировался и достиг плато через два года. Интересным фактом при этом является то, что его значения не снизились до нормальных цифр, наблюдаемых в контрольной группе, даже несмотря на улучшение гистологической картины СОТК (Марш 0) и нормализацию уровня АТ к тТГ у 77% пациентов в течение двух лет наблюдения. Таким образом, авторы сделали вывод, что при постановке диагноза повреждение энтероцитов, выявленное путем определения I-FABP в сыворотке крови, коррелирует с тяжестью атрофии при целиакии. Однако при длительном наблюдении за больными целиакией оказалось, что даже на фоне строгого соблюдения АГД у пациентов сохраняется повреждение энтероцитов при нормальной гистологической картине СОТК, о чем свидетельствуют повышенные уровни I-FABP. Повреждение энтероцитов на клеточном уровне может приводить к персистенции клинических симптомов в том числе у пациентов, строго соблюдающих АГД, и требует дальнейшей оценки. Исследование, проведенное в 2018 г. M. Linsalata и соавт., также демонстрирует статистически значимое повышение уровня I-FABP в сыворотке крови у больных целиакией по сравнению с группой больных СРК и с контрольной группой здоровых добровольцев [20].

В исследовании, выполненном в 2019 г. A. Singh и соавт. [21], отмечено, что у больных целиакией ($n = 131$) уровни I-FABP были значительно выше, чем в контрольной группе ($n = 216$): 957,4 (IQR 636,6–1375,4) против 535,3 (IQR 321,9–826,9) пг/мл; $p < 0,001$. Значительное снижение уровня I-FABP наблюдалось у пациентов с целиакией после шести месяцев АГД по сравнению с базовым уровнем: 607,6 (IQR 373,9–780,1) против 957,4 (IQR 636,6–1375,4) пг/мл; $p < 0,001$. В ходе исследования выявлена корреляция между уровнем I-FABP и выраженностью атрофии СОТК – пациенты с более выраженной степенью атрофии (Марш 3В или 3С) имели более высокий уровень I-FABP в плазме ($p < 0,001$).

Таким образом, на основании проанализированной литературы можно сделать вывод, что определение сывороточного уровня I-FABP отражает состояние кишечного эпителия при целиакии, так как его уровень коррелирует со степенью атрофии, уровнем АТ к тТГ и демонстрирует снижение уровня I-FABP на фоне АГД. Однако у некоторых больных, несмотря на долгосрочное соблюдение АГД, может сохраняться повышенный уровень I-FABP, что в повседневной практике позволяет использовать данный маркер как инструмент контроля за состоянием СОТК без необходимости проведения эндоскопического исследования.

Цитруллин – маркер функциональной массы энтероцитов

Другим перспективным маркером функции энтероцита является цитруллин – маркер функциональной массы энтероцитов.

Цитруллин – это небелковая аминокислота, которая синтезируется энтероцитами и относится к классу органических соединений, известных как L-альфа-аминокислоты. Впервые цитруллин выделен Коге, Охтаке, окончательно цитруллин идентифицировал Вада в 1930 г. [22].

В человеческом организме энтероциты специфически продуцируют цитруллин из глутамина и производных аминокислот через путь глутамата в орнитин, затем он метаболизируется в аргинин почками. Уровень цитруллина измеряется с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Почти исключительно цитруллин присутствует в энтероцитах тонкой кишки. Это позволило предложить его в качестве потенциального маркера функции тонкой кишки. В ходе некоторых исследований показано, что уровень цитруллина является надежным маркером повреждения тонкой кишки при заболеваниях, связанных с атрофией СОТК и нарушением функции энтероцитов. Учеными получены данные, что уровень цитруллина снижен у детей и взрослых с нелеченой целиакией по сравнению со здоровыми добровольцами. А у больных с впервые выявленной целиакией на фоне соблюдения АГД зафиксировано увеличение его уровня до нормальных показателей и даже до уровня здоровых добровольцев после двухлетнего соблюдения АГД.

По данным P. Crenn и соавт. [23], у 42 пациентов с целиакией концентрация цитруллина в плазме была ниже (24 ± 3 мкмоль/л), чем у 51 здорового добровольца (40 ± 10 мкмоль/л) ($p < 0,001$), и коррелировала со степенью атрофии ворсин ($r = 0,81$; $p < 0,001$) и гипоальбуминемией ($r = 0,47$; $p < 0,01$). У шести пациентов при соблюдении АГД в течение одного года концентрация цитруллина в плазме увеличилась в соответствии с гистологическим улучшением, однако у трех больных с рефрактерной целиакией нормализации уровня цитруллина не произошло. Авторы предполагают, что концентрация цитруллина в плазме является наилучшей биологической переменной для прогнозирования атрофии ворсин и служит простым и надежным маркером снижения массы энтероцитов.

Схожие данные получены K.K. Hozyasz и соавт. [24], которые показали, что средний уровень цитруллина выше у пациентов на строгой безглютеновой диете по сравнению с пациентами, которым диагноз был поставлен недавно ($32,2 \pm 8,7$ против $24,9 \pm 5,7$ мкмоль/л; $p = 0,025$).

При изучении уровня цитруллина методом ионообменной хроматографии у здоровых добровольцев (50 человек), пациентов с впервые выявленной нелеченой целиакией (21 больной) и пациентов с рефрактерной целиакией (шесть больных) в исследовании E. Miceli и соавт. [25] установлено, что при сравнении со здоровыми добровольцами концентрация цитруллина в сыворотке значительно ниже у нелеченых больных и больных с рефрактерной целиакией. Уровни сывороточного цитруллина оценивали на момент постановки диагноза и после 24 месяцев безглютеновой диеты. Оказалось, что после АГД среднее значение цитруллина увеличено у всех, кроме одного пациента.

A.J. Blasco и соавт. [26] поставили целью своего исследования соотнести уровни цитруллина в плазме с выраженностью атрофии ворсин у пациентов с целиакией. В исследовании определяли концентрацию аминокислот в плазме (цитруллин, аргинин, глутамин) и оценивали клинические данные и степень атрофии СОТК. Статистически значимое снижение уровня цитруллина, аргинина и глутамина отмечалось у больных целиакией (17,7, 38,7, 479,6 мкмоль/л соответственно) по сравнению с контрольной группой (28,9, 56,2, 563,7 мкмоль/л). Уровни цитруллина были значительно ниже при тяжелых степенях атрофии, чем при легких (13,8 против 19,7 мкмоль/л; $p < 0,05$), чего не происходило с остальными аминокислотами.

Сходные данные получены H.P. Ioannou и соавт. [27] при изучении уровня цитруллина в плазме у детей с целиакией и при мониторинге изменений

этих уровней на фоне АГД. Зафиксировано, что средние уровни цитруллина в плазме были ниже у нелеченых пациентов с целиакией ($24,5 \pm 4,9$ мкмоль/л), чем у пациентов на фоне АГД ($31,2 \pm 6,7$ мкмоль/л; $p < 0,001$), пациентов с желудочно-кишечными симптомами и нормальной слизистой кишечника ($30,3 \pm 4,7$ мкмоль/л; $p < 0,01$) и здоровых людей из группы контроля ($32,4 \pm 7,5$ мкмоль/л; $p < 0,001$). У нелеченых пациентов с глютен-чувствительной целиакией (ГЦ) наблюдалась обратная корреляция между концентрациями цитруллина и тяжестью атрофии ворсинок ($r = -0,67$; $p < 0,01$). После одного месяца АГД у пациентов были значительно более высокие уровни цитруллина, чем до диеты ($p < 0,05$), и после трех месяцев на АГД уровни были аналогичны тем, которые наблюдались в группе контроля (здоровые добровольцы). Таким образом, уровень цитруллина в плазме у больных целиакией ниже, что отражает поражение тонкой кишки при этом заболевании. После короткого периода АГД уровни цитруллина быстро увеличивались, таким образом, цитруллин является чувствительным маркером положительного эффекта АГД на восстановление кишечника.

В 2012 г. M.S. Vasso и соавт. [28] проведено проспективное исследование для оценки уровня цитруллина у больных целиакией. В исследовании были включены 48 пациентов с целиакией на АГД и 42 человека контрольной группы. У всех были взяты образцы крови на антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA, антиэндомизиальные антитела, сыворотки цитруллина и креатинина. В качестве контроля в исследование были включены здоровые добровольцы.

Значения цитруллина в контроле были значительно выше, чем у пациентов с атрофией слизистой оболочки, но похожи на те, которые наблюдаются с целиакией на аглютеновой диете. Цитруллин может являться потенциальным маркером атрофии СОТК. Дан-

ное исследование подтверждает, что уровень цитрулина в крови может считаться маркером структурной и функциональной целостности тонкой кишки. Клиническая точность сыворотки цитрулина аналогична АТ к тТГ. Следовательно, уровень цитрулина может иметь такое же прогностическое значение, что и показатель антител к атрофии СОТК.

И наконец, последний обзор 2018 г., опубликованный в UEG Journal, основан на систематическом обзоре и метаанализе статей по изучению цитрулина как маркера функции кишечника в клинической практике. Из рассматриваемых 463 первоначальных исследований в систематический обзор было включено 131, а из них уже 63 статьи включили в метаанализ. Общее количество пациентов составило 4292 (среднее – 68, диапазон – 6–847), средний возраст – 31,6 года, доля мужчин – 50,9% и индекс массы тела – 21,9 кг/м². В 23 исследованиях участвовали дети, в 40 – взрослые, при этом большинство исследований проводилось в Европе (45 исследований). Среднее значение цитрулина во всех исследованиях составляло 23,2 мкмоль/л, а содержание цитрулина измерялось с помощью ВЭЖХ. В исследовании изучали уровень цитрулина, во-первых, у больных целиакией по сравнению с контролем, во-вторых, у тех, кто получал АГД, по сравнению с теми, кто не получал диеты, и, наконец, оценивали связь уровня цитрулина с тяжестью заболевания. Уровень цитрулина у пациентов с целиакией по сравнению с контролем был снижен на 9,7 ммоль/л (95% ДИ -13,8...-5,6) (SMD -0,99; 95% ДИ -1,30...-0,67); гетерогенность (MD: I² 89%; p < 0,001; SMD: I² 78%; p < 0,001). Также уровень цитрулина был снижен на 8,2 ммоль/л (95% ДИ -10,4...-5,9) (SMD -1,08; 95% ДИ -1,42...-0,75) у пациентов, которые не получали АГД, по сравнению с теми, кто получал. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности применения цитрулина как высоко воспроизводимого неин-

вазивного биомаркера, способного предсказать наличие атрофии ворсин при целиакии, что потенциально позволит избежать биопсии СОТК у пациентов с подозрением на целиакию.

Зонулин – перспективный маркер кишечной проницаемости

Межклеточные плотные соединения основательно регулируют парацеллюлярный перенос антигенов. Ранее считалось, что межклеточные контакты разделяют апикальный и базолатеральный комплекс и являются непроницаемыми и статичными, образуя при этом герметичный барьер. Однако эта точка зрения изменилась в 1993 г. после открытия белка zonula occludens 1 (ZO-1) в качестве первого компонента комплекса плотных контактов [29]. Проводимые в дальнейшем исследования показали, что в настоящее время комплекс плотных контактов состоит из более чем 150 белков, имеющих в составе окклюдин, клаудины, молекулы соединительной адгезии (JAM), трицеллюлин и ангулины. Однако, несмотря на подробное изучение межклеточных контактов, до сих пор остаются не полностью понятными механизмы, с помощью которых они регулируются. В настоящее время наиболее изученным модулятором кишечной проницаемости является зонулин [30, 31].

Зонулин состоит из семейства родственных белков гаптоглобина 2 (HP2). Гаптоглобины эволюционировали из комплекс-ассоциированного белка (маннозосвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы, или MASP), который утратил свою протеазную функцию из-за мутаций в каталитическом домене, чтобы затем приобрести новые функции, включая способность модулировать межклеточные TJs [32].

Одним из мощных триггеров, способствующих высвобождению зонулина, является белок глютен. Глютен запускает высвобождение зонулина через рецептор CXCR3,

активируемый его взаимодействием с MuD88, с последующим увеличением проницаемости кишечника [33].

В исследовании A. Fasano и соавт. [34] показано, что экспрессия зонулина в тканях кишечника повышается во время острой фазы целиакии, клинического состояния, при котором открываются плотные контакты и повышается проницаемость.

Показано, что глютен может вызывать высвобождение зонулина как у здоровых людей, так и у больных целиакией, однако его количество в последней группе значительно выше, что приводит к значительному увеличению проницаемости кишечника. Эти исследования легли в основу разработки препарата AT1001 (в настоящее время называется ларазотида ацетат) для предотвращения высвобождения зонулина, при этом препарат предотвращает глютен-зависимое воспаление и повреждение кишечника. Ацетат ларазотида протестирован на пациентах с ГЦ, продемонстрировал хорошую безопасность и эффективность в профилактике глютен-зависимого воспаления и в настоящее время находится в III фазе клинических испытаний.

Также в исследовании [35] было показано, что повышенная проницаемость кишечника играет решающую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). M.C. Arriga и соавт. [36] с использованием модели мышей продемонстрировали повышение проницаемости тонкого кишечника, которое предшествовало возникновению колита. Обнаружено, что уровень сывороточного и фекального зонулина повышен у пациентов с активной стадией БК, но не с язвенным колитом (ЯК). Однако последние исследования утверждают, что концентрация зонулина в сыворотке крови может не только повышаться при обоих заболеваниях, но и коррелировать с продолжительностью заболевания [37].

Повышенная проницаемость кишечника также тесно связана с патогенезом синдрома раздражен-

ного кишечника (СРК). Имеются данные, что у пациентов с СРК с диареей наблюдалось повышение уровня сывороточного зонулина [32].

Гиперчувствительность к глютену (Non-Coeliac Gluten Sensitivity – NCGS) является клинической формой, запускаемой глютеном, как при ГЦ, но без аутоиммунной энтеропатии. Было показано, что пациенты с NCGS могут иметь повышенные уровни сывороточного зонулина и повышенную проницаемость кишечника после воздействия глютена [34].

Зонулин является модулятором как эпителиальных, так и эндотелиальных барьерных функций, и его роль в развитии различных заболеваний остается объектом активных исследований.

Нарушение баланса микробиоты кишечника также может вызвать высвобождение зонулина, что приводит к прохождению содержимого просвета через эпителиальный барьер, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов, которые усиливают повышенную проницаемость, создавая порочный круг, приводящий к массивному притоку пищевых и микробных антигенов, запускающих активацию Т-клеток. В зависимости от генетической предрасположенности хозяина активированные Т-клетки могут оставаться в желудочно-кишечном тракте, вызывая различные заболевания (СРК, ВЗК, ГЦ).

Эффект ингибитора зонулина ларазотида ацетата в уменьшении воспаления как на животных моделях, так и в клинических испытаниях на людях не только подтверждает патогенную роль зонулина, но и открывает возможность воздействия на проницаемость кишечника при различных заболеваниях.

Альфа-1-антитрипсин – перспективный маркер повышенной проницаемости кишечника

Известно, что при некоторых болезнях кишечника, таких как ВЗК (БК, ЯК), инфекционных заболеваниях (вызванных токсинами

Clostridium difficile или *Shigella*), а также целиакии определение альфа-1-антитрипсина (αАТ) может отражать активность воспалительного процесса и повышенную проницаемость слизистой оболочки для белка.

Энтеропатия с потерей белка (ЭПБ) представляет собой серьезную патологию, которую относительно легко диагностировать и количественно оценить с помощью измерений клиренса αАТ. ЭПБ может иметь место при целом ряде заболеваний, в том числе при хронической сердечной недостаточности и циррозе печени. Поэтому определение αАТ имеет важное значение для дифференциального диагноза.

Например, при БК возникают очаги хронического воспаления, приводящие к поверхностным эрозиям и язвам, при которых имеется нарушение кишечного барьера и проницаемости слизистой оболочки, что позволяет интерстициальному белку свободно попадать в просвет кишечника. Поскольку БК поражает как тонкую, так и толстую кишку, проницаемость слизистой оболочки для белка зависит от активности воспаления, площади поражения и местоположения эрозий и язв.

Однако в ряде исследований [38], посвященных БК, отмечено отсутствие корреляции между потерей белка и активностью заболевания, несмотря на значительное повышение αАТ. Этот факт исследователи объяснили наличием ЭПБ и среди больных с неактивной стадией заболевания. Также показано, что уровень αАТ имеет ограниченные возможности в прогнозировании рецидива БК [38]. Таким образом, авторы пришли к заключению, что экскреция αАТ не дает никаких преимуществ по сравнению с гораздо более простыми измерениями активности заболевания, используемыми в настоящее время, такими как СРБ и скорость оседания белка.

При целиакии, болезни Уиппла имеются дефекты плотных контактов, которые позволяют от-

носительно свободно проходить молекулам, соразмерным альбумину. D.R. Clayburgh и соавт. [39] опубликовали доказательства того, что плотные контакты – это динамические структуры, проницаемость которых зависит от бактериальной инфекции или воспалительных иммунных реакций. Незрелые клетки в криптах нормальной слизистой оболочки иногда имеют неорганизованные структуры плотных соединений, которые исчезают по мере созревания клеток. При целиакии вследствие гиперрегенераторной атрофии из-за укороченного срока жизни энтероцита значительно увеличивается время формирования плотных контактов и повышается количество разрывов цепей [40, 41]. Однако эти изменения еще недостаточно изучены и нет прямых доказательств того, что повышенная проницаемость осуществляется посредством нарушенных плотных контактов. Кроме этого, у пациентов с ГЦ, получавших АГД, клиренс αАТ возвращается к норме.

Таким образом, на основании приведенного анализа литературы можно сделать заключение, что глубокое понимание патогенеза заболеваний кишечника, механизмов воспаления и их влияния на кишечный барьер лежит в основе успеха исследований по маркерам проницаемости. Очевидно, что механизмы возникновения целиакии формируются при вовлеченности в процесс патогенеза многих факторов: активации иммунной системы; наличия воспаления; специфического влияния на целостность кишечника и физиологию энтероцитов таких факторов, как воздействие глютена, перенесенных инфекций, нарушение микробиоты, а также стрессовых ситуаций [42]. Поэтому изучение маркеров проницаемости позволит не только проводить дифференциальный диагноз, но и с использованием неинвазивных и недорогих методов диагностики проводить мониторинг лечения целиакии. ●

Литература

1. *Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M.* Lack of usefulness of antitransglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease // *J. Clin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 37. № 5. P. 387–391.
2. *Vahedi K., Mascart F., Mary J.Y. et al.* Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 5. P. 1079–1087.
3. *Kaukinen K., Sulkanen S., Maki M., Collin P.* IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. Vol. 14. № 3. P. 311–315.
4. *Dickey W., Hughes D.F., McMillan S.A.* Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 3. P. 712–714.
5. *Leffler D.A., Edwards George J.B., Dennis M. et al.* A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 26. № 9. P. 1227–1235.
6. *Дроздов В.Н., Лу И.А., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В.* Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) – новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011. № 5. С. 35–37.
7. *de Haan J.J., Lubbers T., Derikx J.P.M. et al.* Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 42. P. 5272–5279.
8. *Derikx J.P.M., van Waardenburg D.A., Thuijls G. et al.* New insight in loss of gut barrier during major non-abdominal surgery // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. № 12. P. 3954.
9. *Verdam F.J., Greve J.W., Roosta S. et al.* Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 2. P. 379–383.
10. *Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M. et al.* A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP // *J. Clin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 43. № 8. P. 727–733.
11. *Vejchapipat P., Theamboonlers A., Chongsrisawat V., Poovorawan Y.* An evidence of intestinal mucosal injury in dengue infection // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 2006. Vol. 37. № 1. P. 79–82.
12. *Voth M., Lustenberger T., Relja B., Marzi I.* Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? // *World J. Emerg. Surg.* 2019. Vol. 14. № 49.
13. *Kanda T., Tsukahara A., Ueki K. et al.* Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer blinded validation study // *J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46. № 4. P. 492–500.
14. *Derikx J.P., Schellekens D.H., Acosta S.* Serological markers for human intestinal ischemia: a systematic review // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 31. № 1. P. 6974.
15. *Sun D.L., Cen Y.Y., Li S.M. et al.* Accuracy of the serum intestinal fatty-acid binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. № 1. P. 34371.
16. *Terrin G., Stronati L., Cucchiara S., De Curtis M.* Serum markers of necrotizing enterocolitis: a systematic review // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 65. № 6. P. 120–132.
17. *Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С. и др.* Клиническая оценка инвазивных и неинвазивных методов при диагностике аллергической энтеропатии у детей // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 6. С. 86.
18. *Oldenburger I.B., Wolters V.M., Kardol-Hoefnagel T. et al.* Serum intestinal fatty acid-binding protein in the noninvasive diagnosis of celiac disease // *APMIS.* 2018. Vol. 126. № 3. P. 186–190.
19. *Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G. et al.* Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 8671.
20. *Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B.* Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study // *BMC Gastroenterology.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 167.
21. *Singh A., Verma A.K., Das P. et al.* Non-immunological biomarkers for assessment of villous abnormalities in patients with celiac disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 35. № 3. P. 438–445.
22. *Wada M.* Uber Citrullin, eine neue Aminosäure im Preßsaft der Wassermelone, *Citrullus vulgaris* schrad // *Biochem. Z.* 1930. Vol. 224. P. 420–429.
23. *Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A. et al.* Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. № 5. P. 1210–1219.
24. *Hozyasz K.K., Szaflarska-Popławska A., Oltarzewski M.* Whole blood citrulline levels in patients with coeliac disease // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2006. Vol. 20. № 116. P. 173–175.
25. *Miceli E., Poggi N., Missanelli A. et al.* Is serum citrulline measurement clinically useful in coeliac disease? // *Intern. Emerg. Med.* 2008. Vol. 3. № 3. P. 233–236.
26. *Blasco A.J., Serrano N.J., Navas López V.M. et al.* Plasma citrulline as a marker of loss of enterocytary mass in coeliac disease in childhood // *Nutr. Hosp.* 2011. Vol. 26. № 4. P. 807–813.
27. *Ioannou H.P., Fotoulaki M., Pavlitou A. et al.* Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. № 3. P. 245–249.

28. Basso M.S., Capriati T., Maria Goffredo B.M. et al. Citrulline as marker of atrophy in celiac disease // Intern. Emerg. Med. 2014. Vol. 9. № 6. P. 705–707.
29. Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S. et al. The 220-kD protein colocalizing with cadherins in non-epithelial cells is identical to ZO-1, a tight junction-associated protein in epithelial cells: cDNA cloning and immunoelectron microscopy // J. Cell. Biol. 1993. Vol. 121. № 3. P. 491–502.
30. Fasano A., Not T., Wang W. et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease // Lancet. 2000. Vol. 355. № 9214. P. 1518–1519.
31. Wang W., Uzzau S., Goldblum S.E., Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions // J. Cell. Sci. 2000. Vol. 113. № 24. P. 4435–4440.
32. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // Physiol. Rev. 2011. Vol. 91. № 1. P. 151–175.
33. Lammers K.M., Lu R., Brownley J. et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3 // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 1. P. 194–204.
34. Fasano A., Not T., Wang W. et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease // Lancet. 2000. Vol. 355 (9214). P. 1518–1519.
35. Büning C., Geissler N., Prager M. et al. Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18. № 10. P. 1932–1939.
36. Arrieta M.C., Madsen K., Doyle J., Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse // Gut. 2009. Vol. 58. № 1. P. 41–48.
37. Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study // Minerva Med. 2019. Vol. 110. № 2. P. 95–100.
38. Biancone L., Fantini M., Tosti C. et al. Pallone fecal alpha 1-antitrypsin clearance as a marker of clinical relapse in patients with Crohn's disease of the distal ileum // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. Vol. 15. № 3. P. 261–266.
39. Clayburgh D.R., Shen L., Turner J.R. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease // Lab. Invest. 2004. Vol. 84. № 3. P. 282–291.
40. Schulzke J.D., Bentzel C.J., Schulzke I. et al. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue // Pediatr. Res. 1998. Vol. 43. № 4. Pt. 1. P. 435–441.
41. Madara J.L., Trier J.S. Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue // Lab. Invest. 1980. Vol. 43. № 3. P. 254–261.
42. Goldman-Mellor S., Brydon L., Steptoe A. Psychological distress and circulating inflammatory markers in healthy young adults // Psychol. Med. 2010. Vol. 40. № 12. P. 2079–2087.

The Role of Non-Invasive Markers of Enterocyte Damage and Increased Permeability in the Pathogenesis of Celiac Disease

S.V. Bykova, PhD^{1,2}, E.A. Sabelnikova, PhD¹, A.A. Novikov, PhD¹, A.A. Babanova¹, E.V. Baulo¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Research Institute of Health Organization and Medical Management

Contact person: Svetlana V. Bykova, s.bykova@mknc.ru

Celiac disease (CD) is an immune-mediated enteropathy characterized by atrophy/damage to the mucous membrane of the small intestine in genetically susceptible individuals in response to gluten administration. In CD morphology, atrophy is the result of increased enterocyte apoptosis due to autoimmune inflammation. Since the enterocyte is an anatomical and functional unit of the mucous membrane of the small intestine, responsible for the barrier function and for the absorption of nutrients, to understand the pathogenesis of CD, the study of the processes of restoration of the mucosa is of paramount importance. Antibodies to tissue transglutaminase, antibodies to deamidated gliadin peptides, antibodies to endomysium, which are used to monitor disease activity and represent the body's immune response, can only indirectly indicate the degree of damage/recovery of enterocytes. During histological examination it is not always possible to assess the degree of damage at the cellular level, taking into account the complexity of the interpretation of morphological changes and patchiness of mucosa damage. In recent years, researchers have paid much attention to new markers of mucosa permeability, which include: I-FABP – a marker reflecting damage to enterocytes, citrulline – a marker of the functional mass of enterocytes, zonulin – a marker of increased mucosa permeability and alpha-1-antitrypsin – a marker reflecting the failure of the barrier function of the small intestine and protein loss. Using of these markers will help optimize the algorithm for non-invasive diagnostics of CD, improve monitoring of disease activity, and will also be useful for understanding the processes of mucosa recovery.

Key words: I-FABP, zonulin, citrulline, alpha-1-antitrypsin, celiac disease, non-invasive diagnosis of celiac disease, permeability, recovery of enterocytes, agluten diet



¹ Тверской
государственный
медицинский
университет

² Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

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

Аутоиммунный гастрит: нерешенные вопросы диагностики, значение внутриспросветной эндоскопии

С.В. Щелоченков, к.м.н.¹, О.Н. Гуськова, к.м.н.¹,
С.В. Колбасников, д.м.н., проф.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

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

Для цитирования: Щелоченков С.В., Гуськова О.Н., Колбасников С.В., Бордин Д.С. Аутоиммунный гастрит: нерешенные вопросы диагностики, значение внутриспросветной эндоскопии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 76–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-76-81

Аутоиммунный гастрит остается недостаточно изученным заболеванием с неустановленной распространенностью и неспецифической клинической картиной. Для аутоиммунного гастрита характерны ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями и повышенный риск развития нейроэндокринных и эпителиальных опухолей желудка. Диагностические критерии аутоиммунного гастрита четко не определены, диагноз основывается на выявлении специфических антител и морфологической верификации, при этом значение внутриспросветной эндоскопии не установлено. В статье описаны характерные признаки аутоиммунного гастрита, выявляемые при рутинном эндоскопическом исследовании и с применением увеличительной и узкоспектральной визуализации, представлено клиническое наблюдение.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, нейроэндокринная опухоль желудка, рак желудка, *Helicobacter pylori*, пепсиноген, пернициозная анемия, гипергастринемия, внутриспросветная эндоскопия, Сиднейская система, OLGA

По современным представлениям, аутоиммунный гастрит (АИГ) – хроническое иммуноопосредованное заболевание, при котором происходит поражение преимущественно клеток слизистой оболочки тела и дна желудка, характеризующееся развитием двух основных типов аутоантител: антител к париетальным клеткам желудка (АПКЖ) и антител к внутреннему фактору Касла [1]. В 15–20% случаев АИГ приводит к развитию пернициозной анемии, или болезни Аддисона – Бирмера, отличающейся дефицитом витамина В₁₂. Установлена тесная этиопатогенетическая связь между АИГ и другими аутоиммунными заболеваниями [2]. Гипергастри-

немия, возникающая в результате разрушения париетальных клеток, гипохлоргидрия или ахлоргидрия увеличивают риск эпителиальных и нейроэндокринных опухолей, в связи с чем необходимы своевременная диагностика АИГ и надлежащее последующее наблюдение. Распространенность АИГ точно не установлена, но считается относительно низкой, что можно объяснить недостаточной и трудоемкой диагностикой и отсутствием клинических проявлений на ранних стадиях. Помимо этого, АИГ во многих случаях протекает под маской *Helicobacter pylori*-индуцированного атрофического гастрита [3]. Как и другие аутоиммунные заболевания,

АИГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин: в соотношении 3:1, по данным [2]. Аутоиммунный гастрит обычно диагностируется с использованием комбинации лабораторных и гистологических критериев. Значение эндоскопии изучено недостаточно, но развитие методов оптической и цифровой визуализации может в корне изменить подходы к выявлению и последующему наблюдению пациентов с АИГ.

АИГ и другие аутоиммунные заболевания

Установлено, что АИГ ассоциируется с такими аутоиммунными состояниями, как аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона [4],



хроническая спонтанная крапивница [5], сахарный диабет 1-го типа [6], миастения, витилиго [7]. В некоторых исследованиях также упоминаются воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка и аутоиммунная гемолитическая анемия [8].

Впервые связь между АИГ и аутоиммунным заболеванием щитовидной железы была описана в 1960 г. и получила название «тиреогастральный синдром». По мере накопления данных эта связь была охвачена полигландулярным аутоиммунным синдромом типа IIIb (АПС IIIb). Основное заболевание АПС IIIb – аутоиммунный тиреоидит, сочетающийся с одним или несколькими аутоиммунными заболеваниями, не связанными с щитовидной железой. Исключение составляют болезнь Аддисона и гипопаратиреоз, поскольку указанные заболевания идентифицируют полигландулярные аутоиммунные синдромы 1 и 2 соответственно [9, 10].

Полигландулярный аутоиммунный синдром типа IIIb включает аутоиммунные заболевания желудка и кишечника (хронический атрофический гастрит, целиакию, хронические воспалительные заболевания кишечника), а также аутоиммунные заболевания печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз). По различным данным, от 10 до 40% пациентов с тиреоидитом Хашимото имеют ассоциированные желудочные расстройства. В исследовании [11] у 320 пациентов с АИГ ассоциированные аутоиммунные заболевания выявлялись в 53,4% случаев, преимущественно в форме аутоиммунного тиреоидита у 116 (36,2%) пациентов.

Встречаемость АИГ увеличивается в три – пять раз у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, достигая 5–10%. В проведенном Диабетологическим центром Вашингтонского университета исследовании проанализировано более 1200 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Частота и распространенность сопутствующих аутоиммунных расстройств увеличивались с возрастом,

а женский пол во многом ассоциировался с сопутствующими аутоиммунными расстройствами [6]. Помимо заболеваний щитовидной железы и коллагенозов АИГ с развитием пернициозной анемии был одним из наиболее частых сопутствующих аутоиммунных заболеваний у пациентов с диабетом 1-го типа [12].

АИГ и *H. pylori*-ассоциированный атрофический гастрит

В многочисленных исследованиях установлено, что длительное присутствие у пациента *H. pylori*, как и АИГ, приводит к развитию атрофического пангастрита. Кроме того, у многих пациентов с АИГ выявляется инфекция *H. pylori* [13]. Также описано развитие *H. pylori*-позитивного гастрита до АИГ, этиология этого процесса, предположительно, связана с антигенной мимикрией или перекрестной реактивностью [14].

Установлено, что у части пациентов с *H. pylori* вырабатывается широкий спектр антител, включая антифовеолярные, антиканаликулярные и АПКЖ, характерные для АИГ. Наиболее часто обнаруживаются антиканаликулярные антитела, которые, как и АПКЖ, направлены против H^+/K^+ -АТФазы [15]. Несмотря на схожесть в течении указанных типов гастрита, необходимо дифференцировать АИГ от *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Для АИГ в первую очередь характерно избирательное поражение слизистой оболочки тела и дна желудка, где сосредоточена основная масса париетальных клеток – мишеней аутоантител при АИГ. В то же время поражения, вызванные *H. pylori*, имеют мультифокальный характер с преимущественным и первичным вовлечением антрального отдела желудка [16].

Дифференцировать АИГ и вызванный *H. pylori* гастрит возможно по другим отличительным признакам: гипергастринемии, развивающейся в результате гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток; псевдогипертрофии париетальных клеток (редко наблюдается при инфекции *H. pylori*, но может развиваться при дли-

тельном применении препаратов из группы ингибиторов протонной помпы); поражении фундальных желез. Воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка характерны для обоих типов гастрита, но имеют ряд отличительных черт. Для АИГ характерна инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками с вовлечением глубоких слоев, тогда как для атрофического гастрита, вызванного *H. pylori*, типичны поверхностные поражения с активным воспалением [17]. Полезным может быть определение таких лабораторных показателей, как гастрин 17 (гипергастринемия характерна для АИГ, редко встречается при *H. pylori*-ассоциированном гастрите) и уровень пепсиногена I (низкий при АИГ, нормальный – при инфекции *H. pylori* на стадиях до диффузной атрофии с вовлечением слизистой оболочки тела и дна желудка).

Эндоскопическая характеристика АИГ

До последнего времени роль внутрископической эндоскопии в диагностике АИГ ограничивалась в основном получением биопсийного материала для морфологического исследования. Считалось, что в плане диагностики АИГ эндоскопический метод имеет ряд существенных ограничений: низкая чувствительность и специфичность, значительная вариабельность интерпретации визуальных изменений слизистой оболочки между врачами-эндоскопистами, которая определяется квалификацией специалиста и уровнем эндоскопического оборудования [18]. С развитием эндоскопических технологий, появлением аппаратуры с высоким разрешением, увеличительной эндоскопии, узкоспектральной и автофлуоресцентной визуализации стало возможно выявлять минимальные атрофические изменения слизистой оболочки желудка, что существенно повлияло на диагностику АИГ.

В недавно опубликованном многоцентровом японском исследовании [19] в качестве критериев диагностики АИГ помимо наличия

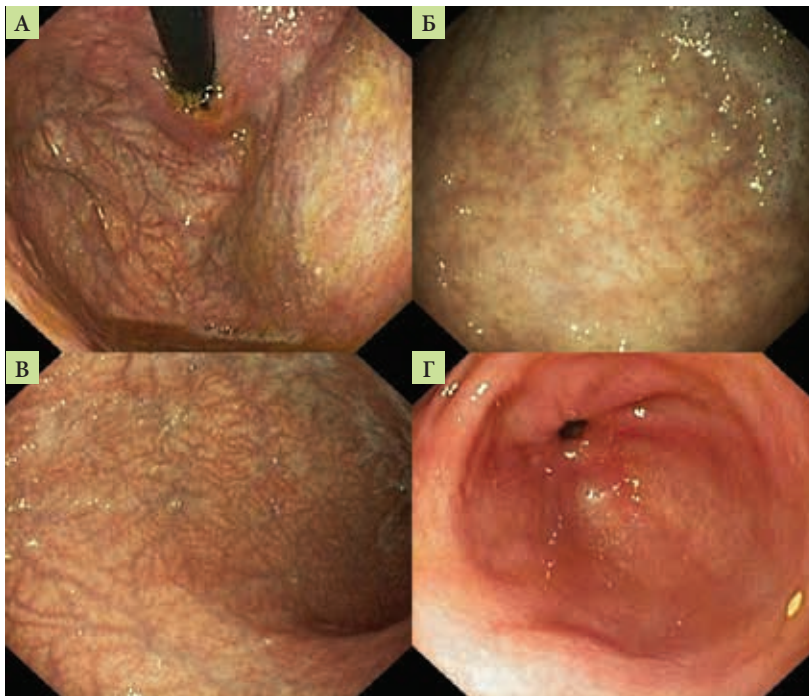


Рис. 1. Эндоскопическое исследование желудка: А – свод желудка с визуальными эндоскопическими признаками атрофии слизистой оболочки, общий вид; Б – свод желудка с визуальными эндоскопическими признаками атрофии слизистой оболочки, осмотр в близком фокусе; В – тело желудка с визуальными эндоскопическими признаками атрофии слизистой оболочки, тип О-р по классификации Kitagawa – Takemoto; Г – антральный отдел желудка, слизистая оболочка без визуальных эндоскопических признаков атрофии

специфических антител, пернициозной анемии и гипергастринемии сформулирован такой критерий, как «эндоскопически определяемый атрофический гастрит с преимущественной локализацией в теле желудка». Всем указанным диагностическим признакам соответствовало 245 пациентов из 11 медицинских учреждений Японии. Обследуемые прошли тщательное эндоскопическое исследование. Выполнена фотофиксация, оценка визуальных изменений проводилась тремя эндоскопистами независимо друг от друга, заключения формировались на основании консенсуса. Необходимо отметить, что часть исследований проводилась на оборудовании без функций увеличения и осмотра в узком спектре света, при этом ведущие эндоскопические признаки были четко идентифицированы. Критерий «эндоскопически определяемый атрофический гастрит с преимущественной локализацией

в теле желудка» определен как обесцвеченная, тусклая слизистая оболочка с хорошо визуально различимыми сосудами, наблюдаемая не только на малой кривизне, но и на всей поверхности большой кривизны (открытый тип атрофии О-р по классификации Kimura – Takemoto [20]), в отсутствие или при минимально выраженной атрофии слизистой оболочки в антральном отделе. Кроме указанного критерия, оценивались и другие эндоскопические изменения в слизистой оболочке тела желудка: островки неповрежденной слизистой в своде желудка, свойства слизи, а также рассеянные выступающие мельчайшие белесоватые участки.

При анализе результатов исследования [19] выявлено, что наиболее частым эндоскопическим проявлением АИГ служит наличие атрофических изменений с преимущественной локализацией в теле желудка. Превалировал тип О-р (90%), реже встречались пациенты

с типами О-1, О-2, О-3 (суммарно 6%), у 4% обследованных не удалось четко определить распространенность атрофии слизистой оболочки. Другие эндоскопические признаки атрофии выявлялись примерно у трети пациентов. Визуальные изменения слизистой оболочки достоверно коррелировали с морфологической картиной.

Клинический случай

Наши наблюдения соответствуют исследованию [19]. Приведем клинический пример. К гастроэнтерологу на амбулаторном приеме обратилась пациентка 44 лет с жалобами на тяжесть, чувство переполнения в эпигастриальной области после еды, чувство раннего насыщения, практически постоянную тошноту, неприятный запах изо рта, а также боли спастического характера в гипогастриальной области, метеоризм и кашицеобразный, мажущий стул до трех раз в сутки. Указанные жалобы больная отмечала в течение последних двух лет, ранее не обследовалась и не лечилась, наблюдалась у эндокринолога в связи с первичным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита, получала терапию левотироксином.

При объективном обследовании: пониженное питание (индекс массы тела по Кетле 16,0 кг/м²), кожные покровы и видимые слизистые умеренно бледные, язык влажный, слегка обложен белым налетом, живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в мезогастральной области и по левому фланку, больше в левой подвздошной области. По другим органам и системам без особенностей. По результатам осмотра рекомендовано обследование, в том числе эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) с выполнением уреазного теста на *H. pylori*. По данным ЭГДС (рис. 1) выявлены эндоскопические признаки атрофии слизистой оболочки желудка с преимущественной локализацией в теле: тусклая, истонченная слизистая с выраженным сосудистым рисунком, типичные складки практически отсутствовали, спрямлены, в просвете вязкая мутная слизь с желчью в неболь-



шом количестве. По классификации Kimura – Takemoto изменения соответствовали открытому типу атрофии О-р. Слизистые оболочки антрального отдела, пищевода и двенадцатиперстной кишки не изменены (рис. 1), уреазный тест на *H. pylori* отрицательный.

В связи с полученными данными пациентке рекомендовано расширенное обследование: анализы крови на сывороточные пепсиногены I и II, гастрин 17, цианокобаламин, АПКЖ, IgG к *H. pylori*, а также биопсия слизистой оболочки по Сиднейской системе с последующей морфологической оценкой по OLGA.

По результатам обследования (табл. 1) выявлены характерные для АИГ лабораторные признаки: гипергастринемия, положительные АПКЖ, снижение уровня V_{12} в сочетании с низкими значениями пепсиногена I и соотношения пепсиногенов I/II.

Результаты морфологического исследования подтвердили и дополнили клиничко-лабораторные и эндоскопические данные (табл. 2), отмечена неполная (толстокишечная) метаплазия слизистой оболочки тела желудка (рис. 2). Согласно руководству по лечению предраковых состояний и поражений эпителия желудка (MAPS II), неполный тип кишечной метаплазии ассоциируется с большим риском развития рака желудка (РЖ), чем тонкокишечный (полный) тип, и сопоставим с риском в случаях обширной атрофии слизистой или отягощенного по РЖ семейного анамнеза [21].

Обсуждение результатов

Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует важность эндоскопического исследования для выявления пациентов с АИГ и стратификации риска развития РЖ у данной группы больных. Вместе с тем необходимо отметить, что в рассмотренном примере так же, как и в исследовании [19], представлены случаи с выраженными визуальными изменениями слизистой оболочки. Обнаружение ранних признаков АИГ – приоритетная задача, решение которой,

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования

Наименование исследования	Результат	Нормальные значения
Пепсиноген I, нг/мл	9,4	> 30,0
Пепсиноген II, нг/мл	11,2	–
Пепсиноген I/пепсиноген II	0,84	> 3
Гастрин 17, пг/мл	284	13–115
АПКЖ	640	< 40
Антитела к <i>H. pylori</i> IgG, Ед/мл	0,51	< 0,90
Цианокобаламин, пг/мл	204,6	191,0–663,0

Таблица 2. Результаты морфологического обследования

Локализация	Заключение
Антральный отдел, малая кривизна	Хронический неактивный антрум-гастрит, слабовыраженное хроническое воспаление без кишечной метаплазии, очаговая слабая атрофия, очаговая гиперплазия желез, фовеолярная гиперплазия без дисплазии эпителия
Антральный отдел, большая кривизна	
Угол желудка	Хронический неактивный гастрит угла желудка, слабовыраженное хроническое воспаление без кишечной метаплазии, очаговая слабая атрофия, очаговая гиперплазия желез, фовеолярная гиперплазия без дисплазии эпителия
Тело желудка, малая кривизна	Хронический эрозивный гастрит тела желудка, умеренно выраженное хроническое воспаление, слабая активность, очаговая слабая толстокишечная (неполная) метаплазия, очаговая умеренная атрофия, очаговая гиперплазия желез без дисплазии эпителия
Тело желудка, большая кривизна	Хронический гастрит тела желудка, умеренно выраженное хроническое воспаление, слабая активность, очаговая слабая толстокишечная (неполная) метаплазия, очаговая слабая атрофия, очаговая гиперплазия желез, фовеолярная гиперплазия без дисплазии эпителия

Примечание. Заключение по гистопрепаратам: стадия хронического гастрита (выраженность атрофии) – II. Степень хронического гастрита (выраженность воспаления) по OLGA – II.

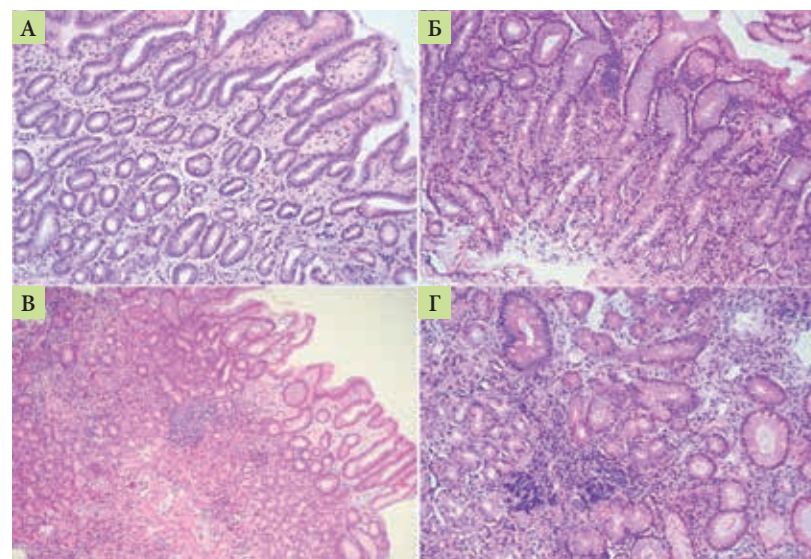


Рис. 2. Гистологическое исследование: А – антральный отдел желудка, 20-кратное увеличение; Б – угол желудка, 20-кратное увеличение; В – тело желудка, 10-кратное увеличение; Г – тело желудка, 20-кратное увеличение. Окрашивание гематоксилином и эозином



по-видимому, возможно только с применением увеличительной эндоскопии и осмотром слизистой в узком спектре света, а также с учетом пересмотра используемых диагностических критериев.

По наблюдениям Т. Kotera и соавт. [22], одним из ранних признаков атрофии при АИГ, выявляемым при эндоскопическом исследовании (до стадии визуально различимой атрофии в теле желудка), могут служить псевдополипозидные красноватые узелки, располагающиеся по большой кривизне, которые при гистологическом исследовании характеризуются очаговой атрофией с сохранением фундальных желез и псевдогипертрофией париетальных клеток.

В работе [23] с помощью увеличительной эндоскопии изучены характерные изменения микроскопической картины слизистой оболочки желудка при АИГ. Микрососуды слизистой оболочки желудка включают два основных компонента: субэпителиальную капиллярную сеть, вид которой различается в зависимости от отдела желудка (полигональная – в теле, спиралевидная – в антруме), и собирательные венулы (в теле имеют регулярное расположение, в антруме наблюдаются редко). Авторы исследования [23] установили, что при АИГ в антральном отделе желудка микрососуды имели типичную спиралевидную субэпителиальную капиллярную сеть в отличие от микрососудов слизистой оболочки тела желудка, которые характеризовались потерей нормальной полигональной формы с нерегулярно расположенными собирательными венулами. Полученные

данные могут быть полезны для дифференциальной диагностики АИГ и *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита.

В другом исследовании [24] с применением увеличительной эндоскопии изучались особенности ямочного рисунка слизистой оболочки желудка. Установлено, что визуально различимая атрофия слизистой оболочки тела желудка при АИГ имеет характерный вид – близко расположенные небольшие овальные ямки, отличающиеся от атрофического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*.

Визуальные изменения слизистой оболочки желудка при АИГ целесообразно оценивать по совокупности признаков, что существенно повышает чувствительность и специфичность эндоскопического метода.

Заключение

В клинической практике АИГ, заболевания со множеством нерешенных вопросов, сложилась неоднозначная и даже парадоксальная ситуация. С одной стороны, доказано, что АИГ характеризуется повышенным риском нейроэндокринных и эпителиальных опухолей желудка, соответственно необходимы ранняя диагностика, стратификация риска и последующее систематическое наблюдение. С другой стороны, нет четких критериев диагностики данного заболевания, следовательно, у части пациентов АИГ устанавливается на стадии сформированной диффузной атрофии слизистой оболочки, а в некоторых случаях даже ретроспективно, когда выявляется злокачественное новообразование желудка.

Из-за сложности диагностики АИГ, которая базируется на доро-

гостоящих лабораторных и морфологических методах, формируется ложное представление о том, что заболевание встречается с невысокой частотой, хотя исследования последних лет свидетельствуют об обратном, особенно в когорте пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями. За последнее десятилетие возможности внутрископической эндоскопии значительно выросли. По многим заболеваниям и патологическим состояниям в корне пересмотрены рекомендации по диагностике и наблюдению методами эндоскопии. Созданы классификации и диагностические критерии, позволяющие по визуальным признакам с высоким уровнем достоверности выявлять предраковые изменения слизистой оболочки желудка. По проблеме изучения АИГ также появились публикации, в которых определены типичные изменения слизистой при данном заболевании, в том числе на ранних стадиях. До 2019 г. не было разработано рекомендаций по эндоскопическому наблюдению за пациентами с АИГ. В 2019 г. в MAPS II [21] были обновлены рекомендации по диагностике и ведению пациентов с кишечной метаплазией и атрофическим гастритом. В систематический обзор литературы вошел также АИГ. Согласно MAPS II, пациентам с АИГ рекомендовано эндоскопическое наблюдение каждые 3–5 лет для оценки эпителиальной дисплазии, карциноидных опухолей и аденокарциномы желудка. Эрадикационная терапия *H. pylori* показана всем пациентам с неатрофическим хроническим гастритом и АИГ [21].

Литература

1. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E. et al. Autoimmune gastritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2020. Vol. 6. № 1. P. 56.
2. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C. et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis // Acta Biomed. 2018. Vol. 89. № 8-S. P. 100–103.
3. Furuta T., Baba S., Yamade M. et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of *H. pylori* eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 48. № 3. P. 370–377.
4. Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. 1999. Т. 45. № 1. С. 47–54.
5. Kolkhir P., Borzova E., Grattan C. et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review // Autoimmun. Rev. 2017. Vol. 16. № 12. P. 1196–1208.



6. Kahaly G.J., Hansen M.P. Type 1 diabetes associated autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2016. Vol. 15. № 7. P. 644–648.
7. Dahir A.M., Thomsen S.F. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review // *Int. J. Dermatol.* 2018. Vol. 57. № 10. P. 1157–1164.
8. Halling M.L., Kjeldsen J., Knudsen T. et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 33. P. 6137–6146.
9. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 350. № 20. P. 2068–2079.
10. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease // *Biomed. Pharmacother.* 2000. Vol. 54. № 7. P. 368–372.
11. Kalkan Ç., Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis // *Eur. J. Intern. Med.* 2016. Vol. 31. P. 79–83.
12. Hughes J.W., Bao Y.K., Salam M. et al. Late-onset T1DM and older age predict risk of additional autoimmune disease // *Diabetes Care.* 2019. Vol. 42. № 1. P. 32–38.
13. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H. et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases, is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. August 28. Published online.
14. Chmiela M., Gonciarz W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 22. P. 3964–3977.
15. Эмбутниекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Бордин Д.С. Аутоиммунный гастрит: патогенез, современные подходы к диагностике и лечению // *Фарматека.* 2017. № S5. С. 8–15.
16. Ramírez-Mendoza P., Hernández-Briseño L., Casarrubias-Ramírez M. et al. Atrophy in the mucosa neighboring an intestinal-type gastric adenocarcinoma by comparing the Sydney vs. OLGA systems // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2015. Vol. 53. № 5. P. 584–590.
17. Coati I., Fassan M., Farinati F. et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 42. P. 12179–12189.
18. Park Y.H., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer // *J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 20. № 1. P. 25–40.
19. Terao S., Suzuki S., Yaita H. et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: clinical and endoscopic characteristics // *Dig. Endosc.* 2020. Vol. 32. № 3. P. 364–372.
20. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach // *Gastroenterology.* 1972. Vol. 63. № 4. P. 584–592.
21. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 // *Endoscopy.* 2019. Vol. 51. № 4. P. 365–388.
22. Kotera T., Oe K., Kushima R., Haruma K. Multiple pseudopolyps presenting as reddish nodules are a characteristic endoscopic finding in patients with early-stage autoimmune gastritis // *Intern. Med.* 2020. Vol. 59. № 23. P. 2995–3000.
23. Anagnostopoulos G.-K., Ragunath K., Shonde A. et al. Diagnosis of autoimmune gastritis by high resolution magnification endoscopy // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 28. P. 4586–4587.
24. Yagi K., Nakamura A., Sekine A., Graham D. Features of the atrophic corpus mucosa in three cases of autoimmune gastritis revealed by magnifying endoscopy // *Case Rep. Med.* 2012. Vol. 2012. Article ID 368160.

Autoimmune Gastritis: Unresolved Diagnostic Issues, the Importance of Intraluminal Endoscopy

S.V. Shchelochkov, PhD¹, O.N. Guskova, PhD¹, S.V. Kolbasnikov, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

¹ Tver State Medical University

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

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

Autoimmune gastritis remains an insufficiently studied disease with an unknown prevalence and nonspecific clinical picture. Autoimmune gastritis is associated with other autoimmune diseases and characterized by an increased risk of developing neuroendocrine and epithelial tumors of the stomach. The diagnostic criteria for autoimmune gastritis are not clearly defined, the diagnosis is based on the detection of specific antibodies and morphological verification, while the value of intraluminal endoscopy has not been established.

The article describes the characteristic signs of autoimmune gastritis, detected during routine endoscopic examination and with the use of magnifying and narrow-spectrum imaging. The clinical observation is presented.

Key words: autoimmune gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, neuroendocrine tumors of the stomach, stomach cancer, *Helicobacter pylori*, pepsinogen, pernicious anemia, hypergastrinemia, intraluminal endoscopy, Sydney system, OLGA



Новый взгляд на патогенез и возможности лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний с позиции роли интестинального барьера и синдрома повышенной кишечной проницаемости

Т.В. Костоглод, Т.С. Кролевец, к.м.н., М.А. Ливзан, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Костоглод Т.В., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Новый взгляд на патогенез и возможности лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний с позиций роли интестинального барьера и синдрома повышенной кишечной проницаемости // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 82–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-82-88

В данном литературном обзоре описаны компоненты интестинального барьера, поддерживающие его целостность, и оценен их вклад в развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости. Проанализированы данные о связи синдрома кишечной проницаемости и избыточной бактериальной транслокации с аутоиммунными заболеваниями, такими как целиакия, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, системная красная волчанка. Рассмотрены причины возникновения данного синдрома, определено его значение в возникновении указанных заболеваний, а также в разработке лечебно-профилактических мер.

Ключевые слова: синдром повышенной кишечной проницаемости, аутоиммунные заболевания, белки плотных контактов, микробиота, бактериальная транслокация, зонулин

Введение

Активация иммунной системы у людей с генетической предрасположенностью приводит к манифестации аутоиммунных заболеваний. Поиск триггерных факторов, способствующих проявлению дефектов иммунной системы, имеет большое значение в профилактике и лечении данной группы заболеваний. Появляется все больше результатов научных исследований, свидетельствующих о «кишечном» происхождении многих заболеваний, в частности аутоиммунных.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта имеет огромную площадь и служит первым барьером для защиты внутренних органов

от воздействия внешних факторов. При формировании синдрома повышенной проницаемости большое количество люминальных антигенов попадает в системный кровоток, что приводит к запуску защитных механизмов иммунной системы. В связи с этим поддержание целостности кишечного барьера может иметь большое значение в развитии и профилактике аутоиммунных заболеваний.

Об основных компонентах и проницаемости кишечного барьера

Желудочно-кишечный тракт – самый крупный интерфейс между телом человека и внешней средой,

характеризующийся большим функционалом [1]. С одной стороны, кишечный барьер представляет собой поверхность для обмена между питательными веществами, молекулами, продуцируемыми кишечной микробиотой в процессе полостного и пристеночного пищеварения и эпителием кишечника, с другой стороны, физическую преграду для проникновения чужеродных патогенов и предотвращения их вредного воздействия [2, 3].

За поддержание целостности кишечного барьера отвечают формирующие его компоненты: микробиота, слой пристеночной слизи, эпителиальные клетки с межэпителиальными контактами и клетками иммунной системы, а также сосудистый барьер (рис. 1) [4, 5].

Резидентная микробиота не только конкурирует с патогенами за пространство и энергетические ресурсы, но и производит молекулы для поддержания целостности слизистой оболочки. В частности, лактобациллы и бифидобактерии производят молочную кислоту, бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые подавляют рост патогенной флоры [6]. Бактерии выступают в качестве модуляторов кишечной проницаемости. Так, *Escherichia coli* Nissle 1917 увеличивает трансэпителиальную резистентность, стиму-

лируя образование белка плотных контактов zonula occludens 2 (ZO-2), а *E. coli* C25, напротив, увеличивает проницаемость кишечника [3]. В свою очередь КЦЖК, образующиеся при микробной ферментации, усиливают плотность межклеточных контактов, увеличивая экспрессию образующих их белков ZO-1, ZO-2 и окклюдина, формирующих внутренний цитоскелет кишечного эпителия. В совокупности эти данные демонстрируют активную роль комменсальных бактерий в поддержании целостности кишечного барьера [2, 3].

Известно влияние микробиоты на специфические фенотипы и физиологические функции Т- и В-клеток в слизистой оболочке кишечника, которые играют ключевую роль в иммунном гомеостазе, защищая организм от чужеродных антигенов [7]. Сбалансированная микробиота кишечника стимулирует резидентные макрофаги к высвобождению большого количества интерлейкина (ИЛ) 10 и трансформирующего фактора роста бета, препятствуя тем самым увеличению количества провоспалительных Т-хелперных 17 (Th17) клеток [8]. Микробиота также регулирует количество муцина [2] посредством воздействия отдельных представителей на его выработку бокаловидными клетками [9].

Кишечная слизь – еще один важный элемент защиты кишечного барьера, который состоит из двух слоев: внешнего, являющегося идеальной средой для колонизации микробов, и внутреннего, более плотного слоя, свободного от бактерий [6, 10]. Слизь состоит в основном из высокогликозилированных белков – муцинов, ключевым из которых является муцин-2 [3, 9]. Одна из главных функций муцина – сохранение высокой концентрации антимикробных пептидов (АМП) во внутреннем слое [11]. АМП – короткоцепочечные пептиды обладают широким спектром антибиотической активности против бактерий, грибов и вирусов [12]. Образуя сложную сеть, они уменьшают вероятность контакта между просветными антигенами и клетками организма [2]. Таким образом,

слизь, с одной стороны, служит физическим барьером, механически препятствующим адгезии патогенных бактерий, с другой – химическим барьером за счет содержания АМП, цитокинов, секреторного иммуноглобулина (Ig) А [4].

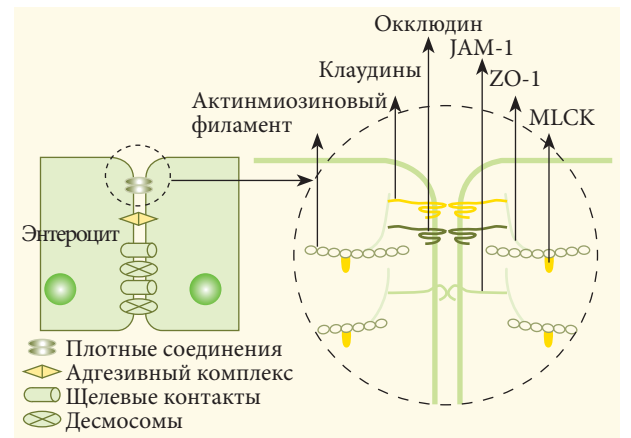
Под слизистым слоем находится кишечный эпителий, состоящий из одного слоя столбчатых клеток, которые в основном представляют собой энтероциты (80%), а оставшиеся 20% – клетки Панета, бокаловидные клетки и энтероэндокринные клетки [10]. Эпителиальные клетки связаны межклеточными контактами: плотными контактами, адгезионными контактами и десмосомами, которые образуют физический барьер, препятствующий перемещению содержимого просвета во внутренние ткани [6]. Плотные контакты состоят из серии трансмембранных белков, включающих окклюдин, клаудины, соединительные молекулы адгезии, трицеллюлин, которые связаны с актиновыми и миозиновыми филаментами с помощью цитоплазматических белков ZO 1, 2 и 3, расположенных на внутриклеточной стороне плазматической мембраны (рис. 2) [1, 4, 13].

Плотные контакты служат селективным барьером, так как способны действовать как поры для проникновения ионов, растворенных веществ и воды [10]. Адгезионные контакты, представленные кальций-зависимыми трансмембранными белками катенинами (в большей степени Е-кадгерин) и нектинами, и десмосомы моделируют связи с цитоскелетом, обеспечивая целостность эпителия [4]. Структура плотных контактов постоянно модифицируется при взаимодействии с внешними стимулами, такими как фрагменты пищи, патогенные или кишечные бактерии, а следовательно, проницаемость также может измениться [10, 11, 14].

Следующим компонентом кишечного барьера является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта (gut associated lymphoid tissue, GALT), состоящая из одиночных лимфатических фолликулов, пейеровых бляшек и аппендикса. С поверхности слизистой оболочки



Рис. 1. Схематическое изображение структуры кишечного барьера (адаптировано по [5])



JAM-1 (junctional adhesion molecules) – соединительные молекулы адгезии. ZO-1 – zonula occludens-1; MLCK (myosin light-chain kinase) – киназа легкой цепи миозина.

Рис. 2. Схематическое изображение комплекса белков плотных контактов (адаптировано по [13])

в GALT антигены презентуются с помощью М-клеток (моноклеарных фагоцитов), которые дифференцированно отбирают чужеродные антигены для обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа, тем самым ограничивая активацию иммунной системы в отношении представителей нормофлоры [15]. Дендритные клетки лимфатических фолликулов с помощью отростков распознают внутрипросветные па-



тогены, против которых В-клетками синтезируются IgA, препятствующие их инвазии [3, 10].

Кровеносные сосуды слизистой оболочки кишечника формируют сосудистый барьер. Его главной функцией является предотвращение попадания патогенов непосредственно в портальную систему кровообращения [16].

Таким образом, ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера играют плотные контакты между эпителиальными клетками и микробиота [1]. Муцины слизи, противомикробные молекулы, иммуноглобулины помогают поддерживать этот барьер. При нарушении функционирования указанных факторов, воздействии пищевых соединений, этанола, дисбактериозе кишечная проницаемость для патогенов может увеличиваться. Данный феномен обозначается как синдром повышенной кишечной проницаемости [2, 4, 6, 9]. Патологическая проницаемость кишечного барьера приводит к транслокации бактерий и их метаболитов во внутреннюю среду организма, что может вызывать воспалительные изменения в органах-мишенях и создавать патофизиологическую основу для развития ряда заболеваний [17]. Данный синдром рассматривается как ведущий патогенетический механизм аутоиммунных заболеваний, таких как целиакия, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет (СД) 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и системная красная волчанка [2, 6]. Имеются данные о том, что повышенная проницаемость кишечника является основополагающей причиной аутоиммунитета, а не его следствием, что вынуждает нас по-новому взглянуть на эти сложные патогенетические взаимоотношения [18].

При ВЗК синдром повышенной проницаемости может быть ведущей причиной возникновения заболевания и предшествовать ему, а наличие повышенной проницаемости у бессимптомных пациентов с болезнью Крона служит предиктором рецидива примерно через год [6]. Обострение связано

с вторичным дефектом кишечного барьера в результате продукции цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, ИЛ-1-бета и ИЛ-13, что ведет к дезорганизации белков клеточных контактов и повышению проницаемости. В результате формируется порочный круг [6, 19].

Одним из биомаркеров проницаемости кишечника является зонулин [14]. Его повышение было выявлено в сыворотке и кале у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Причем увеличение проницаемости кишечника предшествовало началу воспалительного заболевания кишечника, о чем свидетельствовала обратная корреляция между концентрацией зонулина в сыворотке и длительностью заболевания [20]. Было также показано, что повышенная проницаемость предшествует развитию колита на мышиной модели с дефицитом гена ИЛ-10. При этом снижение активности колита достигалось пероральным приемом ингибитора зонулина АТ-1001 [21]. Аномальная кишечная проницаемость у пациентов с болезнью Крона выявлена и с помощью теста «лактолоза/маннитол». Значительно чаще данный синдром встречался у пациентов с семейной историей болезни Крона, ассоциированной с мутацией CARD15, что свидетельствовало о том, что повышенная проницаемость может быть связана с данной мутацией [22].

В другом исследовании увеличение проницаемости кишечника, которая оценивалась по уровню сывороточного йогексола, зафиксировано у 50% пациентов с болезнью Крона и 31% пациентов с язвенным колитом. К тому же установлена связь между уровнем йогексола в сыворотке и активностью заболевания, оцененной по данным эндоскопии [23]. Обнаружение в сыворотке пациентов эндотоксина, ЛПС-связывающего белка и растворимого CD14, уровни которых коррелировали с активностью заболевания и одновременно с повышением содержания провоспалительных цитокинов, свидетельствует о значимом вкладе бактериальной транслокации в поддержание хронического воспаления при ВЗК [17].

Нарушение кишечного барьера как пускового механизма заболевания рассматривается у пациентов с целиакией. Целиакия – это аутоиммунная энтеропатия, вызванная приемом глютен-содержащих зерен у генетически предрасположенных лиц [24]. Как известно, неперевариваемые фрагменты глютена способствуют высвобождению зонулина у всех людей [25]. Однако у пациентов с целиакией количество и продолжительность продуцирования зонулина намного выше, чем у здоровых людей, что способствует значительному увеличению проницаемости кишечника [25]. Это может быть обусловлено усиленной экспрессией рецептора CXCR3 к глиадину на эпителиальных клетках у пациентов с целиакией [5]. Ингибирование зонулина с помощью ларазотида ацетата способно предотвратить глютен-зависимое воспаление, что было показано как на моделях *ex vivo*, так и на модели целиакии на трансгенных животных [14]. Ларазотида ацетат при тестировании у пациентов с глютеневой болезнью показал эффективность и безопасность в предотвращении глютен-зависимой энтеропатии [26, 27].

Взаимодействие между кишечной микробиотой, проницаемостью кишечника и иммунитетом слизистых оболочек рассматривается как основа для развития СД 1-го типа [28]. Исследование целостности кишечного барьера у крыс с высоким риском диабета (BB-DP) показало, что экспрессия клаудина у них была меньше, чем у крыс с низким риском диабета (BB-DR), даже в преддиабетической фазе [29]. Используя мышиную модель заболевания (NOD), C. Sorini и соавт. также выявили при помощи флуоресцеина изотиоцианата повышенную кишечную проницаемость по сравнению с различными контрольными линиями за 10–12 недель до начала развития аутоиммунного диабета [30].

В исследовании с участием 81 пациента с аутоиммунным диабетом (включая доклинический, впервые возникший и длительный СД 1-го типа) у пациентов всех групп отмечалось увеличение кишечной проницаемости в отноше-



нии дисахарида лактулозы, но не маннитола. Это позволило сделать вывод о наличии субклинической энтеропатии до клинического начала СД 1-го типа [31]. Кроме того, отмечалось увеличение уровня зонулина, биомаркера кишечной проницаемости, до начала заболевания как на модели животных, так и у людей с СД 1-го типа [32, 33]. Интересно, что повышенный уровень зонулина выявлен и у здоровых родственников первой степени родства пациентов с этим заболеванием. Представленные данные свидетельствуют о возможной связи между повышенной кишечной проницаемостью и развитием аутоиммунитета у генетически предрасположенных лиц [33].

Синдром избыточного бактериального роста, выявляемый у пациентов с СД 1-го типа и проявляющийся в уменьшении количества видов, продуцирующих бутират, также способствует развитию синдрома повышенной кишечной проницаемости [34, 35]. Важно отметить, что снижение видового разнообразия микробиоты наблюдалось у предрасположенных лиц еще до начала клинического СД 1-го типа [36].

Связь между дисбактериозом, кишечной проницаемостью и развитием заболевания изучали на мышах NOD. Обнаружено, что ключевые характеристики заболевания обратно пропорциональны концентрации ацетата и бутирата в крови и кале [37]. При этом диета с высоким содержанием КЦЖК защищала мышей от аутоиммунного диабета даже после нарушения иммуноотлелерантности посредством улучшения целостности кишечника и снижения концентрации в сыворотке крови диabetогенных цитокинов, таких как ИЛ-21 [37].

Микробный дисбиоз у пациентов с данным заболеванием, меняя профиль ферментации кишечника и увеличивая проницаемость кишечника, вызывает метаболическую эндотоксемию, воспаление слабой степени, что может привести к аутоиммунитету [38, 39].

Связь между микробной транслокацией и развитием заболевания продемонстрирована на мышах с СД 1-го типа, индуцированным

стрептозотоцином. Так, при распознавании бактериальных продуктов рецептором NOD2 внутри лимфатических узлов поджелудочной железы мышей происходило Th1/Th17-индуцированное повреждение бета-клеток поджелудочной железы. Когда мыши получали антибиотики широкого спектра действия, лимфоузлы были стерильны, СД 1-го типа не развивался [40].

В другом эксперименте с использованием трансгенных мышей NOD, имевших аутоантиген-специфические Т-клетки, было продемонстрировано, что причиной развития заболевания послужил нарушенный кишечный барьер путем воздействия на слой слизи химического раздражителя декстрансульфата натрия [28]. Это привело к бактериальной транслокации (обнаружены комменсальные бактерии в мезентериальных лимфоузлах) и активированию диabetогенных Т-клеток в GALT-системе кишечника с последующей миграцией клеток в поджелудочную железу. Эти данные позволяют предположить, что взаимодействие между компонентами эндогенных комменсальных бактерий и Т-лимфоцитов при нарушении целостности кишечного барьера может привести к активации реактивных островковых Т-клеток [28].

В основе патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ) лежит иммунный ответ против собственных антигенов, обусловленный нарушением иммунорегуляции [41]. Эпителий кишечника играет центральную роль в ограничении поступления микробов в печень, поддерживая ее иммунный гомеостаз [42]. Его нарушение, приводящее к транслокации токсических факторов кишечного происхождения в печень, может вызвать aberrантную активацию иммунной системы с развитием АИГ [43]. Повышенная проницаемость кишечного барьера у пациентов с данным заболеванием диагностировалась в китайском исследовании с участием 24 пациентов. Нарушение архитектуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, снижение дуоденального ZO-1 и окклюдина, качественные и количественные изменения ми-

кробиома выявлены у всех больных. Значительно повышенный уровень липополисахарида (ЛПС) в сыворотке указывал на наличие бактериальной транслокации и коррелировал с тяжестью заболевания [1].

В российском исследовании, включавшем 26 пациентов с АИГ, также выявлена повышенная кишечная проницаемость. Тонкокишечную проницаемость оценивали по отношению «лактоулоза/маннитол» мочи, толстокишечную проницаемость – по содержанию сукралозы в моче (нмоль/л). Проницаемость тонкой кишки у пациентов с АИГ была повышена независимо от длительности, наличия внепеченочных проявлений, активности процесса [44]. Интересно, что при развитии цирроза печени, его осложнений – синдрома портальной гипертензии и синдрома печеночно-клеточной недостаточности выявлено повышение проницаемости слизистой оболочки как тонкой, так и толстой кишки. Это свидетельствует о том, что повышенная проницаемость кишечника является фактором, участвующим как в патогенезе, так и прогрессировании заболевания [44]. Возникновению синдрома повышенной проницаемости способствует изменение микробиоты при АИГ, выявленное как на мышиной модели АИГ [45], так и на людях [1], поскольку бактериальные лиганды влияют на кишечную проницаемость посредством передачи сигналов толл-подобным рецепторам (toll-like receptor, TLR) [46].

Проникновение различных компонентов грамположительных и грамотрицательных бактерий через нарушенный кишечный барьер способствует возникновению и поддержанию системной красной волчанки (СКВ) [2, 47]. Наличие у пациентов с СКВ высокого уровня растворимого CD14 (sCD14) предполагает увеличение циркулирующего ЛПС, являющегося стимулом для высвобождения моноцитами CD14 [48]. Корреляция между уровнем CD14 и активностью заболевания позволяет предположить участие ЛПС в развитии волчанки [47]. Активация ЛПС рецептора TLR4 приводит к увеличению активности заболевания, что продемон-



рировано на трансгенных мышах. У мышей с повышенной чувствительностью TLR4 волчанка развивалась спонтанно. При этом после удаления комменсальной бактериальной флоры с помощью лечения антибиотиками обострения заболевания уменьшились [49]. Это указывает на то, что гиперреактивность TLR4 к кишечной флоре, содержащей ЛПС, способствует развитию СКВ. Доказательством влияния ЛПС на развитие заболевания служит развитие волчанки у мышей дикого типа, иммунизированных фосфолипид-связывающими белками при введении ЛПС [50, 51]. Кроме того, ингибирование TLR4 у мышей, склонных к волчанке, снижало продукцию аутоантител и отложение IgG в клубочках [14, 52]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация TLR4 за счет ЛПС является иницирующим фактором развития СКВ [46]. Помимо ЛПС вклад в развитие СКВ вносит липотейхоевая кислота (ЛТА), компонент стенки грамположительных бактериальных клеток. Показано, что у пациентов с СКВ увеличена экспрессия TLR2, рецептора для ЛТА [53]. К тому же активация TLR2 у предрасположенных к волчанке мышей приводит к развитию волчаночного нефрита, при этом блокада данного рецептора снижает уровень аутоантител и облегчает симптомы волчанки [52, 54]. Кишечная проницаемость и дисбактериоз кишечника обнаружены как у экспериментальных моделей животных, так и у людей с волчанкой [55]. Так, заметное истощение лактобацилл в микробиоте кишечника у мышей MRL/lpr (классическая модель волчаночного нефрита) способствовало увеличению

проницаемости кишечника. Увеличение же колонизации *Lactobacillus* устранило этот синдром, способствовало созданию противовоспалительной среды за счет снижения продукции ИЛ-6 и увеличения продукции ИЛ-10 в кишечнике, уменьшило повреждение почек у самок мышей [56]. Эти данные подтверждают роль синдрома повышенной проницаемости кишечника и дисбактериоза в прогрессировании заболевания [18].

Выводы

Каждый компонент интестинального барьера участвует в регуляции его проницаемости. Микробиота поддерживает целостность кишечного барьера за счет синтеза метаболитов, образующихся в процессе пристеночного пищеварения, участвующих в синтезе белков плотных контактов и пристеночной слизи. Белки плотных контактов в свою очередь обеспечивают целостность и нормальное функционирование. Поэтому они могут выступать в роли маркеров повреждения кишечного эпителия. Лимфоидная ткань с ее набором защитных антител, сосудистый барьер, ответственный за адекватное кровоснабжение и полноценную перфузию питательных веществ, молекул, создают вместе с физическим эпителиальным барьером единую преграду на пути факторов внешней среды. Повышенная кишечная проницаемость установлена при аутоиммунных заболеваниях, таких как целиакия, ВЗК, СД 1-го типа, АИГ, СКВ. Однако ее вклад в развитие заболеваний варьируется в зависимости от нозологии. Так, синдром повышенной проницаемости служит

пусковым механизмом целиакии. Глютен вызывает зонулин-зависимое увеличение кишечной проницаемости, что способствует его попаданию в подслизистую основу и развитию воспаления. Данный синдром может быть начальным звеном патогенеза в развитии воспалительных заболеваний кишечника и СД 1-го типа, так как установлено, что увеличение кишечной проницаемости предшествует клиническим проявлениям этих заболеваний. Диагностика состояния кишечного барьера при ВЗК позволяет оценить вероятность рецидива. Нарушение функции кишечного барьера играет ключевую роль в прогрессировании АИГ и СКВ вследствие возникновения бактериальной транслокации. Таким образом, повышенную кишечную проницаемость можно считать одним из ведущих патогенетических механизмов формирования аутоиммунных заболеваний. Интестинальный мукозальный барьер, который обеспечивает одну из линий защиты в развитии патологии аутоиммунного характера, можно рассматривать в качестве таргетной мишени при разработке лечебных и профилактических мер. ☉

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования.

Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний номер НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература

1. Lin R., Zhou L., Zhang J., Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. Vol. 8. № 5. P. 5153–5160.
2. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. ID 598.
3. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption // Clin. Exp. Gastroenterol. 2019. Vol. 12. P. 67–82.
4. Ковалева А.Л., Полужктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. № 30. С. 52–59.
5. Graziani C., Talocco C., Sire R.D. et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019. Vol. 23. № 2. P. 795–810.



6. *Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G. et al.* The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. № 6. P. 1068–1076.
7. *Honda K., Littman D.R.* The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature*. 2016. Vol. 535. № 7610. P. 75–84.
8. *Rosa F.L., Clerici M., Ratto D. et al.* The gut-brain axis in Alzheimer's disease and omega-3. A critical overview of clinical trials // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 9. P. 1267.
9. *Yap Y.A., Mariño E.* An insight into the intestinal web of mucosal immunity, microbiota, and diet in inflammation // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. ID 2617.
10. *Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Быкова С.В. и др.* Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. 2019. Т. 1. № 6 (381). С. 37–46.
11. *Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д. и др.* Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита // *Практическая медицина*. 2014. № 4. С. 56–58.
12. *Kang H.K., Kim C., Seo C.H., Park Y.* The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review // *J. Microbiol.* 2017. Vol. 55. № 1. P. 1–12.
13. *Groschwitz K.R., Hogan S.P.* Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. № 1. P. 3–22.
14. *Fasano A.* All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases // *F1000Research*. 2020.
15. *Украинец Р.В., Корнева Ю.С.* Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы) // *Медицина*. 2020. № 8. С. 20–33.
16. *Albillos A., Gottardi A.D., Rescigno M.* The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 72. № 3. P. 558–577.
17. *Fukui H.* Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? // *Inflamm. Intest. Dis.* 2016. Vol. 1. № 3. P. 135–145.
18. *Abdelhamid L., Luo X.M.* Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 8. P. 1016.
19. *McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A. et al.* Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases // *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 100–113.
20. *Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al.* Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study // *Minerva Med.* 2019. Vol. 110. № 2. P. 95–100.
21. *Arrieta M.C., Madsen K., Doyle J., Meddings J.* Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse // *Gut*. 2009. Vol. 58. № 1. P. 41–48.
22. *D'Inca R., Annesse V., Leo V.D. et al.* Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 10. P. 1455–1461.
23. *Gerova V.A., Stoyanov S.G., Katsarov D.S., Svinarov D.A.* Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 17. P. 2211–2215.
24. *Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В., Парфенов А.И.* Успехи и нерешенные проблемы в изучении целиакии // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 2. С. 97–100.
25. *Drago S., Asmar R.E., Pierro M.D. et al.* Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines // *Scand. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 41. № 4. P. 408–419.
26. *Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H.R. et al.* Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. № 7. P. 1311–1319.
27. *Kelly C.P., Green P.H.R., Murray J.A. et al.* Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. № 2. P. 252–262.
28. *Xia L., Atkinson M.A.* The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes – a solid or leaky concept? // *Pediatr. Diabetes*. 2015. Vol. 16. № 7. P. 485–492.
29. *Neu J., Reverte C.M., Mackey A.D. et al.* Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005. Vol. 40. № 5. P. 589–595.
30. *Sorini C., Cosorich I., Conte M.L. et al.* Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. Vol. 116. № 30. P. 15140–15149.
31. *Bosi E., Molteni L., Radaelli M.G. et al.* Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 12. P. 2824–2827.
32. *Watts T., Berti I., Sapone A. et al.* Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. № 8. P. 2916–2921.
33. *Sapone A., Magistris L.D., Pietzak M. et al.* Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. № 5. P. 1443–1449.
34. *Groot P.F.D., Belzer C., Aydin Ö. et al.* Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 12. P. 1–14.
35. *Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A. et al.* Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 10. P. 1–9.



36. Peters A., Wekerle H. Autoimmune diabetes mellitus and the leaky gut // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. Vol. 116. № 30. P. 14788–14790.
37. Mariño E., Richards J.L., McLeod K.H. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes // Nat. Immunol. 2017. Vol. 18. № 5. P. 552–562.
38. Higuchi B.S., Rodrigues N., Gonzaga M.I. et al. Intestinal dysbiosis in autoimmune diabetes is correlated with poor glycemic control and increased interleukin-6: a pilot study // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID 1689.
39. Sohail M.U., Althani A., Anwar H. et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus // J. Diabetes Res. 2017.
40. Costa F.R.C., Françoze M.C.S., Oliveira G.G.D. et al. Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset // J. Exp. Med. 2016. Vol. 213. № 7. P. 1223–1239.
41. Pape S., Schramm C., Gevers T.J.G. Clinical management of autoimmune hepatitis // United Eur. Gastroenterol. J. 2019. Vol. 7. № 9. P. 1156–1163.
42. Szabo G., Bala S., Petrasek J., Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes // Dig. Dis. 2010. Vol. 28. № 6. P. 737–744.
43. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // J. Physiol. 2012. Vol. 590. Pt. 3. P. 447–458.
44. Акберова Д.Р., Кошкин С.А., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Изменения кишечной проницаемости у пациентов с аутоиммунным гепатитом и синдромом перекреста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 6. С. 44–47.
45. Yuksel M., Wang Y., Tai N. et al. A novel 'humanized mouse' model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation // Hepatology. 2015. Vol. 62. № 5. P. 1536–1550.
46. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 42. P. 9257–9278.
47. Mu Q., Zhang H., Luo X.M. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. ID 608.
48. Nockher W.A., Wigand R., Schoeppe W., Scherberich J.E. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Immunol. 1994. Vol. 96. № 1. P. 15–19.
49. Liu B., Yang Y., Dai J. et al. TLR4 up-regulation at protein or gene level is pathogenic for lupus-like autoimmune disease // J. Immunol. 2006. Vol. 177. № 10. P. 6880–6888.
50. Levine J.S., Subang R., Setty S. et al. Phospholipid-binding proteins differ in their capacity to induce autoantibodies and murine systemic lupus erythematosus // Lupus. 2014. Vol. 23. № 8. P. 752–768.
51. Tolomeo T., Souza A.R.D., Roter E. et al. T cells demonstrate a Th1-biased response to native β 2-glycoprotein I in a murine model of anti-phospholipid antibody induction // Autoimmunity. 2009. Vol. 42. № 4. P. 292–295.
52. Lartigue A., Colliou N., Calbo S. et al. Critical role of TLR2 and TLR4 in autoantibody production and glomerulonephritis in lpr mutation-induced mouse lupus // J. Immunol. 2009. Vol. 183. № 10. P. 6207–6216.
53. Liu Y., Liao J., Zhao M. et al. Increased expression of TLR2 in CD4+ T cells from SLE patients enhances immune reactivity and promotes IL-17 expression through histone modifications // Eur. J. Immunol. 2015. Vol. 45. № 9. P. 2683–2693.
54. Urbonaviciute V., Starke C., Pirschel W. et al. Toll-like receptor 2 is required for autoantibody production and development of renal disease in pristane-induced lupus // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 6. P. 1612–1623.
55. Hevia A., Milani C., López P. et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus // MBio. 2014. Vol. 5. № 5. P. 1–10.
56. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota // Microbiome. 2017. Vol. 5. № 1. P. 1–12.

A New Look at the Pathogenesis and Possibilities of Treatment and Prevention of Autoimmune Diseases with the Role of the Intestinal Barrier and Increased Intestinal Permeability

T.V. Kostoglod, T.S. Krolevets, M.A. Livzan, PhD, Prof.

Omsk State Medical University

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

We described components of the intestinal barrier that maintains to integrity and assess their contribution and development of leaky gut syndrome. The relationship between intestinal permeability syndrome and excessive bacterial translocation with autoimmune diseases such as celiac disease, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes mellitus, autoimmune hepatitis, and systemic lupus erythematosus were analyzed. The reasons for the occurrence of this syndrome were considered, its importance in the occurrence of these diseases, as well as in the development of therapeutic and preventive measures, was determined.

Key words: syndrome of increased intestinal permeability, autoimmune diseases, tight junction proteins, microbiota, bacterial translocation, zonulin

• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения



Антидепрессанты в практике гастроэнтеролога

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

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

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Антидепрессанты в практике гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 90–93.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-90-93

Антидепрессанты широко применяются в современной гастроэнтерологии. В статье обсуждаются показания для назначения антидепрессантов пациентам с нарушениями в работе органов пищеварения, рассматриваются особенности антидепрессивной терапии у гастроэнтерологических больных с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы. Проведено сравнение основных групп антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов с точки зрения их лечебных эффектов и потенциальных побочных действий.

Ключевые слова: антидепрессант, гастроэнтерология, депрессивное состояние, антидепрессивная терапия, антидепрессивный эффект, противотревожный эффект

Антидепрессанты – обширная группа лекарственных средств, механизм действия которых (за редким исключением) определяется непосредственным влиянием на обмен нейротрансмиттеров, в первую очередь серотонина, а также норадреналина и реже дофамина [1].

Главный терапевтический эффект антидепрессантов достигается за счет их способности воздействовать на патологически сниженное настроение – депрессию. В связи с этим основным показанием для назначения антидепрессантов являются депрессивные состояния, к числу которых в соматической медицине (в том числе в практике гастроэнтеролога) относят прежде всего эндоформные и соматогенные депрессии, патогенетически связанные с соматическим заболеванием, а также депрессивные реакции на ситуацию заболевания [2].

В гастроэнтерологической практике не меньшее значение имеет противотревожный эффект. Препараты данной группы могут применяться в качестве монотерапии тревожного расстрой-

ва или сочетаться с гастроэнтерологическими средствами в случаях, когда нарушения в системе органов пищеварения представляют собой соматические проявления тревожного или соматоформного расстройства.

Показанием для назначения антидепрессантов может быть купирование симптомов перекреста хронических заболеваний органов пищеварения и депрессии, проявляющихся разнообразными алгическими синдромами. Например, к ним можно отнести нервную булимию и анорексию, которые часто провоцируют собой в работе органов пищеварения.

Начиная с середины прошлого века синтезировано множество антидепрессантов с различными механизмами действия, их число продолжает расти. Основными критериями при выборе антидепрессанта наряду с терапевтической эффективностью выступают безопасность, хорошая переносимость, отсутствие тяжелых побочных эффектов, минимальный риск нежелательных взаимодействий с соматотропными препаратами [3].

В настоящее время принято деление антидепрессантов на три группы [1]. К антидепрессантам первого поколения относятся трициклические антидепрессанты (ТЦА) – амитриптилин, имипрамин, пилофезин; а также необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы – пирлиндол. Препараты этой группы оказывают мощное и недифференцированное влияние на множественные рецепторные системы организма. Данный механизм действия обуславливает высокую вероятность побочных эффектов антидепрессантов этой группы.

Препаратами второго поколения являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам, а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – дулоксетин.

К препаратам последующих поколений относятся средства с иными и (или) смешанными механизмами действия, используемые гастроэнтерологами в настоящее время сравнительно редко.

Таким образом, в соматической практике предпочтительнее использование препаратов второго поколения [3–5].

Применение СИОЗС

Препараты СИОЗС отвечают всем вышеперечисленным критериям предпочтительности выбора.

Соотношение степени выраженности различных эффектов (собственно антидепрессивного, стимулирующего, противотревожного, седативного, антихолинергического) отличается в разных препаратах группы. Наиболее важной яв-



ляется степень стимулирующего и противотревожного эффектов, которая служит для разделения СИОЗС [6, 7] на препараты с преимущественно стимулирующим действием (флуоксетин, пароксетин), препараты с преимущественно противотревожным действием (флувоксамин) и препараты сбалансированного действия (сертралин, циталопрам).

Это различие важно при определении показаний для выбора того или иного препарата в зависимости от клинических особенностей депрессии у конкретного больного. Кроме того, препараты с выраженным стимулирующим действием в начале лечения вызывают усиление тревоги, поэтому в первые две (иногда четыре) недели лечения необходимо назначать анксиолитические препараты для профилактики данного нежелательного эффекта.

Далее при описании препаратов группы СИОЗС [8] обозначены их международные наименования, а в скобках – наиболее распространенные торговые названия.

Флуоксетин (Прозак) является самым сильным из стимулирующих препаратов, поэтому в первые две – четыре недели лечения надо обязательно добавлять анксиолитики. Собственный противотревожный эффект флуоксетина относительно слаб и начинает проявляться не ранее чем через две недели. За счет влияния на аппетит в сторону его уменьшения флуоксетин способствует снижению массы тела, что является целью его назначения при булимии и ожирении. К преимуществам в гастроэнтерологической практике следует отнести отсутствие тошноты и запоров, к недостаткам – удлинение времени достижения оргазма (примерно у 40% больных).

Пароксетин (Паксил, Рексетин) обладает сильным стимулирующим действием, вследствие чего может существенно усилить тревогу в начале терапии. Кроме того, данный препарат отличается самым сильным влиянием на настроение вплоть до его патологического повышения. По этой причине гастроэнтерологам не рекомендуется назначать пароксетин без совместного наблюдения больного с психиатром.

Флувоксамин (Феварин) отличается от всех препаратов группы самым сильным седативным действием при наиболее слабом стимулирующем эффекте. В связи с этим он считается препаратом выбора при тревожной депрессии или в случаях назначения антидепрессанта при тревожном расстройстве. При этом применяется в качестве монотерапии без дополнительного усиления терапии анксиолитиками. К преимуществам относится минимальное негативное влияние на сексуальную функцию в сравнении с другими препаратами данной группы.

Сертралин (Золофт, Стимулотон, Асентра) – один из самых широко используемых в мире антидепрессантов. Наряду с выраженным антидепрессивным действием препарат обладает анксиолитическим и легким стимулирующим эффектом. Он хорошо переносится и поэтому может использоваться у пожилых пациентов без снижения дозы. Относительно редко влияет на снижение либидо (< 10%) и задержку оргазма.

Циталопрам (Ципрамил, Сиозам, ПРАМ) и эсциталопрам (Ципралекс, Элицея, Селектра) по силе антидепрессивного действия являются самыми слабыми препаратами группы СИОЗС. Позитивными сторонами при этом выступают наилучшая переносимость, безопасность при использовании с соматотропными средствами, отсутствие кардиотоксичности. Эти препараты рекомендуются при лечении депрессии у соматических больных, поскольку характеризуются сбалансированным действием и редко усиливают тревогу.

На основании вышесказанного дифференцированный подход к назначению антидепрессанта выглядит следующим образом:

- при тревожной депрессии препаратом выбора является флувоксамин, поскольку он обладает максимально выраженным противотревожным эффектом;
- при преобладании в клинической картине апатии и астении целесообразно назначение флуоксетина, так как его стимулирующий эффект проявляется буквально с первых дней приема;
- при тревожно-депрессивном расстройстве следует рекомендовать

прием антидепрессантов со сбалансированным действием;

- при алгическом синдроме более эффективен (по сравнению с СИОЗС) препарат из группы СИОЗСН дулоксетин (Симбалта).

В выборе препарата для антидепрессивной терапии в гастроэнтерологической практике, кроме общепринятых, следует сделать следующие уточнения:

- достаточно частым ранним побочным действием препаратов группы СИОЗС бывает тошнота. Об этом стоит предупредить пациента, добавив, что чаще всего этот симптом является незначительно выраженным и преходящим. В противном случае пациент может предположить обострение его гастроэнтерологического заболевания и отказаться от приема антидепрессанта. Гораздо более редким проявлением побочного действия может быть рвота;
- наиболее сильно тошнота проявляется при лечении флувоксамин. Если этот симптом присутствует как признак обострения гастроэнтерологического заболевания, лучше изначально выбрать другой антидепрессант;
- многие препараты группы СИОЗС усугубляют запоры. При наличии стойких запоров препаратом выбора является флуоксетин;
- к длительно сохраняющимся побочным действиям антидепрессантов, важным для гастроэнтерологической практики, относится сухость во рту. При проведении антидепрессивной терапии необходимо контролировать интенсивность данного симптома. Поскольку сухость во рту служит проявлением чрезмерного антихолинергического действия антидепрессанта, при значительной выраженности данного симптома необходимо по возможности уменьшить дозу антидепрессанта;
- применяемый у больных хроническими заболеваниями печени гепатопротектор адеметионин (Гептрал) обладает антидепрессивным действием, но сила данного эффекта незначительна.

До начала лечения препаратами группы СИОЗС пациенту необходимо объяснить целесообразность назначения антидепрессанта, возможные



Фармакологические эффекты и клинические проявления потенциальных побочных действий ТЦА

Фармакологический эффект препарата	Клиническое проявление побочных действий
Адренолитический	Головокружение, ортостатическая гипотензия, брадикардия, замедление сердечной проводимости
Адреномиметический	Тахикардия, тремор
Холинолитический	Сухость слизистых оболочек, нечеткость зрения, задержка мочи, запор, нарушение сердечного ритма, ухудшение памяти, в выраженных случаях – спутанность сознания
Метаболический	Прибавка массы тела, нередко – гипергликемия
Седативный	Сонливость (иногда сильная), заторможенность

побочные действия и длительность лечения. При назначении препарата со стимулирующим эффектом надо обосновать необходимость дополнительного назначения препарата с анксиолитическим действием. Кроме того, стоит подчеркнуть, что ожидаемый эффект наступает не ранее чем через четыре – шесть недель приема препарата в терапевтической дозе. Не зная об этой особенности, пациент может прекратить прием антидепрессанта, не дождавись терапевтического ответа.

Антидепрессивная терапия СИОЗС включает три этапа [3, 8].

Первый этап состоит в подборе терапевтической дозы. Первый прием препарата составляет 1/4 или 1/2 разовой дозы с ее последующим постепенным увеличением в зависимости от переносимости. Определенную роль может играть индивидуальная чувствительность к препарату, но до начала терапии ее трудно прогнозировать.

Терапию считают неэффективной, если отчетливого улучшения не наступает через четыре – шесть недель приема достаточной дозы препарата. В таком случае возникает вопрос о замене препарата. В большинстве случаев к 10–12-й неделе лечения симптомы депрессии полностью исчезают. Как показывает практика, некоторые пациенты воспринимают это как излечение, что служит поводом для самостоятельной отмены препарата.

На втором этапе проводится поддерживающая терапия. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что прерывание антидепрессивной терапии сразу после улучшения самочувствия в 80–90% случаев приводит к рецидиву заболевания. Вопреки распространенному мнению антидепрессанты не ассоциируются с риском

формирования лекарственной зависимости, поэтому лечение депрессии и панического расстройства должно быть достаточно длительным. Курс поддерживающей терапии следует проводить не менее шести – девяти месяцев. Вполне очевидно, что пациент будет выполнять эти рекомендации только при условии хорошей переносимости препарата.

Третий этап заключается в отмене препарата. Общим правилом является постепенная отмена любого препарата. Рекомендуется сначала принимать половинную дозу в течение месяца, затем половинную дозу через день. Если симптомы депрессии возвращаются, необходимо продолжить лечение.

Применение ТЦА

Терапевтическое действие ТЦА проявляется мощным антидепрессивным и противотревожным эффектами. Кроме того, их преимуществом является сильное анальгезирующее действие, которое в сравнении с СИОЗС выражено в большей степени [3, 8].

Очень важно подчеркнуть взаимодействие ТЦА с различными рецепторными структурами и, как следствие, развитие множественных эффектов (холинолитического, адренолитического, адреномиметического). При значительной выраженности данные эффекты проявляются побочными действиями ТЦА [3, 4]. В таблице представлены клинические проявления потенциальных побочных действий ТЦА в сопоставлении со спектром их фармакологических эффектов.

Обозначенные побочные действия наиболее вероятны при наличии коморбидной соматической патологии, в связи с чем не рекомендуется

назначать ТЦА больным пожилого и старческого возраста [3].

У молодых больных с умеренной или среднетяжелой депрессией без сопутствующих заболеваний ТЦА по-прежнему остаются важной составляющей терапии. При этом необходимо помнить о таких противопоказаниях к назначению ТЦА, как глаукома, нарушение ритма сердца, атриовентрикулярная блокада, судорожный синдром.

Амитриптилин (Триптизол) получил в гастроэнтерологии наибольшее распространение и достаточно широко используется в малых дозах. При этом стоит иметь в виду, что дозы 50 мг и менее не обладают антидепрессивным эффектом, а вызывают лишь седативное, противотревожное и снотворное действие. Начальная доза составляет 12,5 мг за час до сна с ее постепенным увеличением в зависимости от переносимости.

Антидепрессивный эффект достигается в суточной дозе не менее 100 мг, что плохо переносится соматически больными из-за вышеуказанных эффектов. В связи с этим повышение дозы возможно только при наблюдении совместно с психиатром.

Полезным свойством является противоболоеое действие, выраженное в большей степени, чем у препаратов группы СИОЗС.

Побочные действия связаны с его холинолитическим (сухость слизистых оболочек, запор, задержка мочи, тахикардия, нарушение аккомодации) и антигистаминным (сонливость, седация) эффектами.

Пипофезин (Азафен) практически не применяется в психиатрии из-за слабости антидепрессивного эффекта. Показания к применению ограничиваются неглубокими депрессивными расстройствами невротического уровня. Холинолитические побочные эффекты и кардиотоксичность почти отсутствуют. Может использоваться у пожилых, соматически ослабленных больных, в том числе в амбулаторной практике. Рекомендованная доза – 75 мг в сутки, разделенная на три приема. Эффективность лечения ТЦА может быть оценена не раньше чем через три-четыре недели от начала терапии. При назначении антидепрессантов больным хроническими заболева-



ниями органов пищеварения необходимо учитывать коморбидность в первую очередь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

На основании вероятности и степени выраженности возможных побочных действий выделяют три группы антидепрессантов в зависимости от степени их кардиотоксичности [9]. У больных с коморбидностью гастроэнтерологических и кардиологических заболеваний рекомендуется использование препаратов с низкой степенью кардиотоксического риска. К этой группе относятся СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин, пароксетин), из препаратов других групп – пирлиндол, тианептин, миртазапин, миансерин, тразодон.

К среднему кардиотоксическому риску относится применение малых доз ТЦА, которые могут вызвать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия, синусовая тахикардия, нарушение ритма и проводимости, угнетение сократимости и снижение variability сердечного ритма). При их использовании необходимо учитывать возможность ухудшения соматического состояния больного. Лечение этими препаратами при наличии соответствующих показаний должно проводиться совместно с психиатром.

Препараты с высоким кардиотоксическим риском (к которым, в частности, относятся ТЦА в средних и высоких дозах) не должны применяться для лечения больных

с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Без сомнения, антидепрессанты имеют широкий спектр показаний для назначения гастроэнтерологическим больным. Препаратами выбора являются СИОЗС, обладающие высокой эффективностью, лучшей по сравнению с ТЦА переносимостью, удобным режимом дозирования в виде однократного приема препарата в сутки. Эффект лечения антидепрессантами значительно возрастает при одновременном проведении индивидуальной психотерапии. Информированность в вопросах антидепрессивной терапии значительно повышает уровень профессионализма врача-гастроэнтеролога. ☉

Литература

1. Иванов С.В. Психотропные средства в общемедицинской практике // Лекции по психосоматике. М.: МИА, 2014. С. 274–300.
2. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. М.: МИА, 2007.
3. Бобров А.Е., Довженко Т.В., Старостина Е.Г. Методические рекомендации по психиатрическому сопровождению больных с различными соматическими заболеваниями в условиях первичного звена здравоохранения. Лекарственная терапия // Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). В 2 ч. Ч. 2. М.: Медпрактика-М, 2012. С. 164–166.
4. Дубницкая Э.Б., Дороженко И.Ю. Терапия пограничных психических и психосоматических расстройств в общемедицинской практике // Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. М.: Русский врач, 2000. С. 129–143.
5. Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике. М.: МИА, 2010.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012.
7. Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России. М.: Видаль Рус, 2020.
8. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000.
9. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Семглазова М.В. Медикаментозная терапия депрессий // Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). В 2 ч. Ч. 2. М.: Медпрактика-М, 2012. С. 57–61.

Antidepressants in the Practice of a Gastroenterologist

L.D. Firsova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

Antidepressants are widely used in modern gastroenterology. The article discusses the indications for the prescribing antidepressants to the patients with disorders of the digestive system, examines the features of antidepressant therapy in the gastroenterological patients with comorbid cardiovascular pathology. The main groups of antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants) are compared in terms of therapeutic effects and potential side effects.

Key words: antidepressant, gastroenterology, depressed state, antidepressive therapy, antidepressive effect, antianxiety effect



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

15

АПРЕЛЯ
2021 ГОДА

ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ
[HTTPS://UMEDP.RU/MSK-KAZAN](https://umedr.ru/msc-kazan)

МОСКВА – КАЗАНЬ



Реклама



МОСКОВСКАЯ
ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
ВЕСЕННИЙ СЕЗОН



28–29
АПРЕЛЯ
2021



Формат онлайн,
трансляция на сайте
<http://mgastroschool.ru>



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

🔗 **Рифаксимин-α (альфа) —**
кристаллическая форма рифаксимины
с минимальным всасыванием¹



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И **БЕЗОПАСНОСТЬ**²



Реклама

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. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07 AA11]. 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 рифаксимины 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 концентрация 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 неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксимины 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. Хроническое воспалительное заболевание 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. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>