

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Ф А Р М А К О

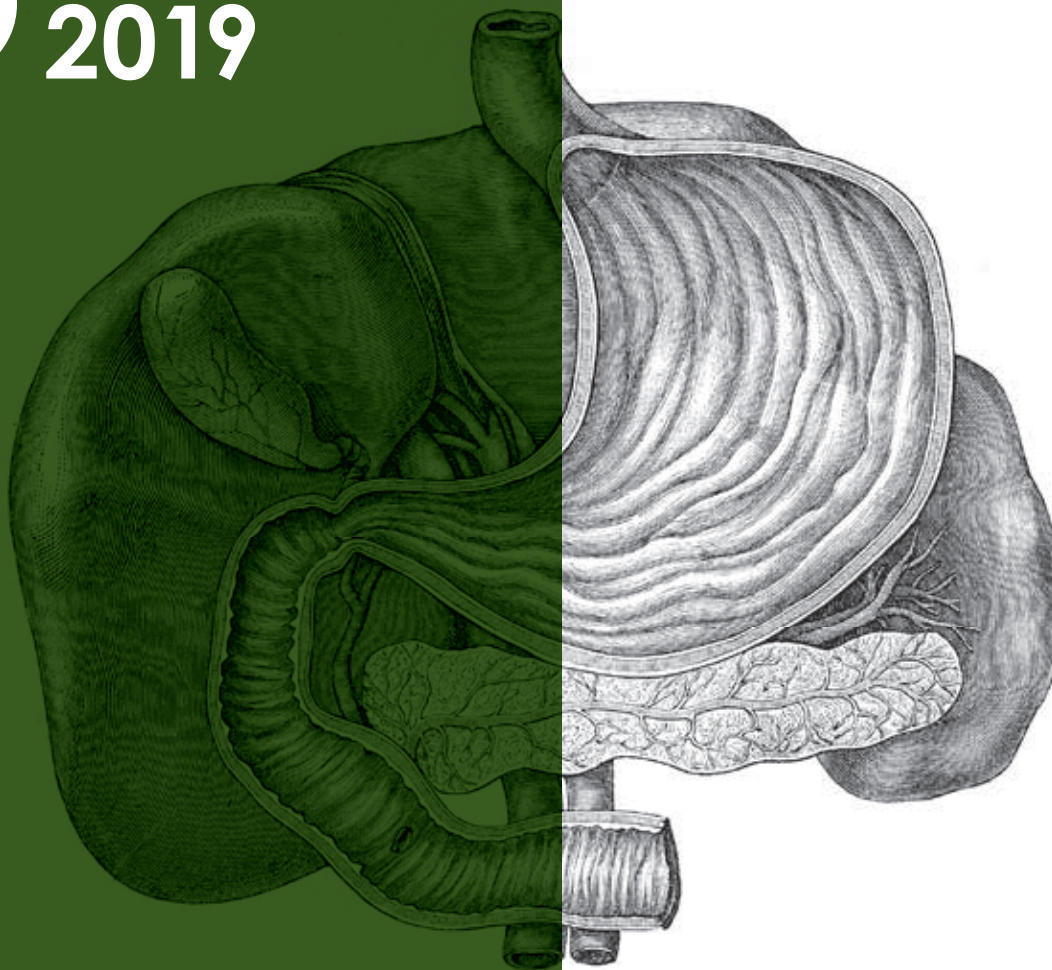
# Т Е Р А П И Я

№

28

ТОМ 15

2019



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №3

Роль генетических  
и внешних  
факторов риска  
в развитии рака

8

Место энтеросорбентов  
в схеме комплексного  
лечения пациентов  
с неинфекционной  
диареей

32

Эффективность  
пробиотиков  
в снижении частоты  
и выраженности  
нежелательных  
явлений  
антибактериальной  
терапии

52



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

## ВСЯ ПАЛИТРА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ



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

\* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

\*\* ОКИ – острая кишечная инфекция



**АЛЬФА НОРМИКС®**  
Рифаксимин-α 200 мг

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

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

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

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

# 11/09/19

**XXVIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ**

## **ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Председатель и научный руководитель:

**Минушкин Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, вице-президент  
Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий  
кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная  
государственная медицинская академия» УД Президента РФ

### **09.00 – 18.00**

**Москва, Новый Арбат, 36  
здание правительства Москвы  
малый конференц-зал**

Организаторы:



### **МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 [www.medq.ru](http://www.medq.ru)  
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 [info@medq.ru](mailto:info@medq.ru)



**РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
РОССИЙСКАЯ ГРУППА НЕЙРОГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И МОТОРИКИ  
ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ  
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»**

## **XXXII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ МОНОТЕМАТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**

**«ПИЩЕВОД 2019.**

**Моторика, воспаление, канцерпревенция.  
Новые горизонты в терапии ГЭРБ –  
фокус на защиту слизистой оболочки»**

**12 сентября 2019 г.**

**Москва, гостиница «Холидэй Инн Сокольники»**

### **Уважаемые коллеги!**

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), Российская группа нейрогастроэнтерологии и моторики совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» и Клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко (сертифицированным Центром Европейского совета по гастроэнтерологии, гепатологии) приглашают вас **12 сентября** принять участие в работе очередной XXXII Всероссийской научно-практической монотематической конференции «Пищевод 2019. Моторика, воспаление, канцерпревенция».

Конференция проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, президента РГА, академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина.

**Программа конференции подана в комиссию Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации для получения зачетных единиц (кредитов), подтверждаемых индивидуальным кодом**

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

**УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ СВОБОДНОЕ**

Эффективная фармакотерапия. 2019.  
Том 15. № 28. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2019.  
Volume 15. Issue 28. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фото съемка** И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** I. LUKYANENKO

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://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](http://www.umedp.ru).

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

Print run of 20 000 copies. Published 5 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://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](http://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

- Роль генетических и внешних факторов риска в развитии рака 8
- Все флаги в гости будут к нам! 14

## Клинические исследования

- В.Л. КОРОБКА, Е.С. ПАК,  
В.Д. ПАСЕЧНИКОВ, М.Ю. КОСТРЫКИН  
Рекомпенсация пациентов с терминальными заболеваниями печени – трудная, но реально достижимая цель терапии 18
- В.В. ЦУКАНОВ, Ю.Л. ТОНКИХ, А.В. ВАСЮТИН  
Характеристика гастродуоденальной патологии у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни 28
- А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ, А.К. ХАВАНШАНОВ,  
Ж.В. ФАДИНА, А.Б. ШАМЕС  
Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее 32
- В.И. ПИЛИПЕНКО, В.А. ИСАКОВ, С.В. МОРОЗОВ  
Модификация рациона больных синдромом избыточного бактериального роста как фактор повышения эффективности лечения 40
- М.М. КАРИМОВ, Г.Н. СОБИРОВА, З.З. СААТОВ,  
Ш.З. ИСЛАМОВА, С.Т. РУСТАМОВА  
Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане 48

## Клиническая эффективность

- Д.С. БОРДИН, Л.Х. ИНДЕЙКИНА, И.Н. ВОЙНОВАН,  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА  
Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики 52

## Клиническая практика

- С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, Г.С. ДЖУЛАЙ,  
Т.Д. ЩЕЛОЧЕНКОВА  
Диспластикозависимая висцеропатия и синдром хронической абдоминальной боли: трудный путь к диагнозу мезентериальной ишемии 58
- Д.И. АБДУЛГАНИЕВА, А.Х. ОДИНЦОВА,  
Д.Д. МУХАМЕТОВА, Н.А. ЧЕРЕМИНА  
Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени 62

## Лекции для врачей

- Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Д.С. БОРДИН  
Классификация DICA как эффективный инструмент прогноза и выбора терапии при дивертикулярной болезни 66
- Л.Д. ФИРСОВА  
Соматоформное расстройство в практике гастроэнтеролога 72

## Обзор

- Б.Н. ЛЕВИТАН, А.В. ДЕДОВ  
Гепатит дельта – 2019. Часть II:  
современное лечение и его перспективы 76

# Contents

## People. Events. Dates

- The Role of Genetic and External Risk Factors for Cancer Development 8
- All Flags Will Be Our Guests! 14

## Clinical Studies

- V.L. KOROBKA, Ye.S. PAK, V.D. PASECHNIKOV,  
M.Yu. KOSTRYKIN  
Recompensation of Patients with Terminal Liver Diseases is a Difficult but Achievable Goal of Therapy 18
- V.V. TSUKANOV, Yu.L. TONKIKH, A.V. VASYUTIN  
Characteristics of Gastroduodenal Pathology in Children in Families of Parents with Peptic Ulcer Disease 28
- A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV, A.K. KHAVANSHANOV,  
Zh.V. FADINA, A.B. SHAMES  
Modern Enterosorption in the Correction of Endotoxin Levels in Non-Infectious Diarrhea 32
- V.I. PILIPENKO, V.A. ISAKOV, S.V. MOROZOV  
Diet Modification in Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome Patients May Improve Efficacy and Tolerability of Treatment 40
- M.M. KARIMOV, G.N. SOBIROVA, Z.Z. SAATOV,  
Sh.Z. ISLAMOVA, S.T. RUSTAMOVA  
Prevalence and Molecular-Genetic Characteristics of *Helicobacter pylori* in Uzbekistan 48

## Clinical Efficacy

- D.S. BORDIN, L.Kh. INDEYKINA, I.N. VOYNOVAN,  
E.A. SABELNIKOVA  
Antibiotic-Associated Diarrhea and Eradication of *Helicobacter pylori*: Ways of Prevention 52

## Clinical Practice

- S.V. SHCHELOCHENKOV, G.S. DZHULAY,  
T.D. SHCHELOCHENKOVA  
Dysplastic-Dependent Visceropathy and Syndrome of Chronic Abdominal Pain: the Hard Way to Diagnosis of Mesenteric Ischemia 58
- D.I. ABDULGANIEVA, A.Kh. ODINTSOVA,  
D.D. MUKHAMETOVA, N.A. CHEREMINA  
Family Cases of Autoimmune Liver Disease 62

## Clinical Lectures

- E.A. SABELNIKOVA, D.S. BORDIN,  
Classification of DICA as an Effective Tool for Prognosis and Choice of Therapy for Diverticular Disease 66
- L.D. FIRSOVA  
Somatoform Disorder in the Practice of the Gastroenterologist 72

## Review

- B.N. LEVITAN, A.V. DEDOV  
Delta Hepatitis – 2019. Part II:  
Modern Treatment and Its Promise 76



# Гевискон® Двойное Действие — препятствует возникновению рефлюкса<sup>1</sup>, нейтрализует кислотный карман<sup>2</sup>

1

Препятствует рефлюксу<sup>1</sup>

В течение 3 минут образуется альгинатный барьер

2

Нейтрализует кислотный карман<sup>2</sup>

Антацид облегчает симптомы диспепсии



1. Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь [мятная] от 06.07.2017.

2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin A., et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon® Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:59-66. А. Квятек С. Роман А. Фаридуддин Дж. Э. Пандольфино П. Дж. Кахрилас. Альгинат-антацидный состав (Гевискон® Двойное Действие суспензия) может устранить или сместить кислотный карман после приема пищи у пациентов с симптомами ГЭРБ).

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. Рег.уд. ЛП-001624; ЛП-001587. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Телефон горячей линии в России: 8 800 200 82 20 (звонок бесплатный). Дата выхода материала: 01.07.2019

ИНФОРМАЦИЮ О СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАХ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



# Роль генетических и внешних факторов риска в развитии рака



На фото  
(слева направо):  
Д. Бордин, А. Линк

Главный редактор журнала «Эффективная фармакотерапия» (направление «Гастроэнтерология»), профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН встретился с Александром ЛИНКОМ, д.м.н., доцентом, старшим врачом отделения гастроэнтерологии, гепатологии и инфекционных болезней Университета Отто-фон-Герике, Магдебург (Германия), чтобы обсудить факторы риска и наследственную предрасположенность к развитию рака желудка и толстой кишки.

**Д.С. БОРДИН:** Сегодня внимание специалистов приковано к этиологическим факторам, инфекционным, в частности при раке желудка. Особый интерес вызывает генетическая предрасположенность. Она может реализоваться или не реализоваться, но в любом случае риск при наличии, например, внешних факторов возрастает. Каково состояние данного вопроса на текущий момент?

**А. ЛИНК:** Формирование злокачественной опухоли – длительный процесс, развивающийся под воз-

действием различных факторов риска. Первостепенное значение имеют внешние факторы, в меньшей степени генетическая предрасположенность. Например, при раке желудка ведущими факторами риска являются *Helicobacter pylori*, нездоровое питание, курение, злоупотребление алкоголем.

**Д.Б.** То есть роль экзогенных, эндогенных и наследственных факторов сомнения не вызывает. Одного фактора недостаточно, они должны вступить во взаимодей-

ствие, чтобы реализовался онкологический процесс. К слову сказать, половина населения, а может, и больше инфицирована *H. pylori*, но рак развивается лишь у 1–2% инфицированных. Безусловно, это фактор риска, но реализуется он редко.

**А.Л.** Совершенно верно. Драматическому снижению заболеваемости раком желудка, по крайней мере в странах Запада, способствовало электричество. С появлением холодильников, обеспечивающих надлежащее хранение продуктов,



## Разговор экспертов

а следовательно, здоровое питание, риск образования опухоли снизился. В ряде исследований показано, что наличия только *H. pylori* недостаточно. Должны быть и другие факторы, способствующие развитию опухоли. Возникает вопрос: какие? И можно ли изменить образ жизни, чтобы даже при наличии этих факторов опухоль не развилась?

Например, в Японии риск образования аденокарциномы желудка очень высокий. При переезде на постоянное проживание в Америку он снижается, во многом благодаря изменению структуры питания. Образование опухолей приобретает «западный характер»: в толстой кишке они формируются чаще, чем в желудке. О чем это говорит? В Японии один тип питания, в Америке – другой. Конечно, эволюционно что-то изменилось и в западных, и в европейских регионах. Но в целом культура питания консервативна, и, изменяя ее, мы не решим проблему развития злокачественной опухоли. *H. pylori* – один из самых важных факторов риска, причина хронического воспалительного процесса, на фоне которого могут реализоваться негативные эффекты питания, нитрозаминов, мяса, которое относится к канцерогенам желудка и толстой кишки.

**Д.Б.** Вы имеете в виду красное мясо?  
**А.Л.** В большей степени переработанное мясо – колбасу, сосиски. Можно ли отказаться от этих продуктов? Видимо, нет. Можно ли излечить инфекцию, вызванную *H. pylori*? Скорее всего – да. На фоне эрадикации *H. pylori* вероятность развития классической аденокарциномы желудка существенно снижается.

**Д.Б.** Действительно, легче вылечить инфекцию, чем изменить пищевые привычки.

**А.Л.** Безусловно. Еще один классический пример – курение. Отказаться от курения просто, если ты никогда не курил. Отучить от

курения людей, даже с хроническим панкреатитом, заболеваниями легких, очень сложно.

**Д.Б.** Опухоли пищевода, желудка, поджелудочной железы, несомненно, связаны с курением. Существует ли связь между курением и раком толстой кишки?

**А.Л.** Однозначно. Показано, что при курении риск рака толстой кишки увеличивается почти в 1,5 раза. Интересно, что риск тем выше, чем ближе орган ко рту: максимальный – для полости рта, высокий – для пищевода и желудка, меньше – для толстой кишки. Как курение влияет на желудок? Имеют ли значение никотин, продукты горения, смолы? Это следствие системного эффекта или проглатывания? К сожалению, на многие вопросы пока нет ответов.

**Д.Б.** Вы упомянули алкоголь. Если говорить о раке поджелудочной железы, алкоголь, курение – факторы риска развития хронического панкреатита, который в свою очередь способствует развитию рака поджелудочной железы. Установлена ли взаимосвязь между злоупотреблением алкоголем и развитием опухоли желудка?

**А.Л.** Имеются достоверные данные, что злоупотребление алкоголем повышает риск развития рака желудка. Но важно понимать, что, если человек употребляет алкоголь, не использует в пищу мясо и у него не обнаружено *H. pylori*, риск развития опухоли существенно ниже. Почему так сложно проводить анализ? Как правило, мы рассматриваем злоупотребление алкоголем как единственный фактор риска. На самом деле это не так. У лиц с хеликобактерной инфекцией и атрофическим гастритом совсем другое воздействие алкоголя на слизистую оболочку, чем у тех, у кого она не изменена.

**Д.Б.** С желудком понятно: алкоголь непосредственно поступает в него. А как влияет алкоголь на толстую кишку?

**А.Л.** Согласно последним данным, в отношении толстой кишки алкоголь также ассоциируется с высоким риском развития опухоли. Помимо этого определенную роль играют питание, метаболиты, микробиота. Злоупотребление алкоголем приводит к развитию воспалительных процессов не только в кишке, но и вне ее. Воспалительный процесс – следствие накопления жировой ткани в брюшной полости.

**Д.Б.** Да, абдоминальное ожирение при избыточном употреблении алкоголя вполне вероятно, ведь алкоголь стимулирует аппетит. Кроме того, алкоголь – источник дополнительных калорий. Накопление избытка жировой ткани может запускать механизмы перекисного окисления липидов и онкогенеза.

**А.Л.** Мы назвали важные составляющие – наследственность, злоупотребление алкоголем, курение. Не следует забывать и о гене, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*. Например, Toll-like-рецептор 1. В одной из работ с наличием этого гена связывали повышенную воспалительную реакцию в желудке.

**Д.Б.** Любой онкологический процесс – следствие длительного воспаления. Факторы, запускающие воспалительный процесс, при наличии генетических дефектов и внешних факторов могут в конечном итоге реализоваться в онкологическом процессе. Его запускают воспаление и ряд перестроек. С этих позиций токсическое воздействие алкоголя, курения, употребление красного мяса, мяса с нитратами рассматриваются как элементы паззла. Подобная трактовка верна?

**А.Л.** Да, это сумма переменных, которые влияют на конечный результат.

**Д.Б.** Иными словами, переход количественных изменений в качественные. Принцип диа-

гастроэнтерология



## Разговор экспертов

лектики. Но надо понимать, что каждое из этих слагаемых в конкретном случае индивидуально. Видимо, существуют усиливающие коэффициенты, в том числе генетическая предрасположенность. Теоретически это понятно. Давайте поговорим о каждой локализации. Вы упомянули роль хеликобактерной инфекции, которая является причиной развития рака желудка в 90% случаев. Подтверждение тому – Маастрихтский консенсус. При этом в Маастрихте-5 сказано, что экзогенное воздействие – слабый дополнительный ко-фактор при наличии хеликобактерной инфекции. То есть возможна профилактика рака желудка с помощью эрадикации *H. pylori*. Известно, что *H. pylori* имеет разные штаммы с различными генетическими свойствами. И эти свойства с учетом генетических особенностей человека способны запускать онкологический процесс. Что вы думаете об этом?

**А.Л.** Вы затронули два вопроса: как генетика человека влияет на риск развития опухоли и какой эффект оказывает *H. pylori*. Обратите внимание: пациентам с онкологическими заболеваниями мы всегда задаем вопросы, связанные с семейной историей. Если семейный анамнез отягощен в отношении хеликобактерной инфекции – это одна история, если в отношении других факторов, например пищевых привычек, – другая. Но есть и третий фактор – генетика – то, что передается от родителей детям. Определенные гены (интерлейкин или Toll-like-рецептор 1) или совокупность генов способны повышать вероятность заболевания. Но сказанное не означает, что отсутствие определенного генотипа защищает от рака желудка. То есть на данном этапе мы не можем с уверенностью прогнозировать индивидуальный риск.

Далее. Существует ли разница между одним хеликобактером

и другим? Да, причем большая. Известно, что в европейских и азиатских странах хеликобактер разный. Ген *Cag A* способствует более выраженной иммунной и воспалительной реакции на бактерию. Например, EPIYA-D последовательность гена *Cag A*, которая характерна для азиатских штаммов *H. pylori*, в большей степени способствует развитию воспалительного и онкологического процесса. Еще один очень важный ген, фигурирующий в ряде наших работ, – *Vac A*. У него несколько подтипов – s1, m1 и т.д. На мой взгляд, генотип *H. pylori VacA sm* – одна из самых важных детерминант воспаления. Например, при генотипе *Vac A s1m1* воспаление более выраженное, чем при генотипе *Vac A s2m2*.

Возможно ли развитие опухоли при наличии у *H. pylori* генотипа *Vac A s2m2*? Да, таких пациентов значительно меньше, но они есть. И наличие «слабого генотипа» *H. pylori* вовсе не означает, что больных не надо лечить. При принятии решения об эрадикации подобная информация не имеет значения.

Что нас ожидает в будущем, неизвестно. Если мы накопим солидную базу данных, появится возможность сопоставить генетические особенности человека с генетическими свойствами *H. pylori* и в конце концов отклонить индивидуальную вероятность развития опухоли. Но когда мы говорим об эрадикации *H. pylori*, нужно помнить, что она показана для профилактики не только рака желудка, но и других ассоциированных заболеваний, например язвенной болезни, гастрита, диспепсии, MALT-лимфомы.

**Д.Б.** То есть мы снова обращаемся к рекомендациям последнего Маастрихтского консенсуса: при выявлении *H. pylori* необходимо предложить эрадикацию в отсутствие противопоказаний. Получается, что ключ к решению проблемы рака желудка – эра-

дикация инфекции, вызванной *H. pylori*.

**А.Л.** Думаю, с учетом существующей доказательной базы, это самый легкий и эффективный способ.

**Д.Б.** Вы сказали, что в семьях с отягощенным анамнезом в отношении рака желудка существует повышенный индивидуальный риск. Как выявить такие семьи?

**А.Л.** Выявить такие семьи – часть вопроса. Главное – мотивировать людей к проведению эрадикации. Приведу пример из собственной практики. Все родственники больных раком желудка имеют возможность посоветоваться с врачом и пройти обследование на наличие *H. pylori*. При положительном результате пациентам предлагается эрадикация.

**Д.Б.** Родственники легче откликаются на ваш призыв пройти обследование, например <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест?

**А.Л.** Да. Если у кого-то в семье развилась опухоль желудка, легче дать информацию и получить отклик.

**Д.Б.** Разумный подход. Допустим, в семейном анамнезе отсутствует рак желудка, но имеется *H. pylori*. Целесообразно ли в таком случае проведение эрадикации?

**А.Л.** Да. При выявлении *H. pylori* наша обязанность как врачей разъяснить пациентам, что здоровый желудок – это желудок без *H. pylori*.

**Д.Б.** Согласен. Людям, дожившим до солидного возраста, могут потребоваться антикоагулянты, низкие дозы аспирина для профилактики инсульта и инфаркта. При этом возникает опасность кровотечения. Риск его развития существенно выше при наличии хеликобактерной инфекции. Чем старше пациент, тем больше проблем при проведении эрадикации. Конечно, ее лучше проводить в молодом возрасте. Предположим, лечение проведено.



## Разговор экспертов

Какова вероятность реинфекции у взрослого человека?

**А.Л.** Согласно европейским данным, около 1–2% в год.

**Д.Б.** Этот показатель универсален для урбанизированного населения, которое пользуется горячим водоснабжением и канализацией. В сельской местности, где гигиенические условия хуже, большие условий для фекально-оральной передачи инфекции, риск инфицирования может оказаться выше. Но даже если 1–2% в год, а после эрадикации прошло 15 лет, это уже 15–30%.

**А.Л.** Возможно. Недавно я разговаривал с профессором гастроэнтерологии кафедры клинической и экспериментальной медицины Университета г. Парма (Италия) Франческо Ди Марио. По его мнению, через 10–20 лет показатель достигает 10–15 и даже 20%. Какие факторы влияют? Например, в Китае, где высока частота развития опухолей, а также риск реинфекции, эрадикацию не проводят. По мнению китайских экспертов, подобная процедура лишена смысла. По традиции, люди сидят за одним столом, едят из одного блюда. Если кому-то провести эрадикацию, он заразится от другого человека. Конечно, в европейском обществе иная культура. Именно поэтому в регионах с высоким риском заболевания раком желудка очень важно проводить эрадикацию всем членам семьи.

**Д.Б.** Считается, что заражение *H. pylori* происходит в детском возрасте до 12 лет, а у взрослого вероятность заразиться существенно меньше, если он ранее не был заражен. Так ли это?

**А.Л.** Это догма. Ошибочно думать, что люди, которые в детском возрасте не заразились, не заразятся никогда. Результаты одного исследования показали, что при проведении эндоскопии медперсонал, контактирующий с *H. pylori*, действительно может

заразиться. Риск незначительный, но он есть. Всем работникам эндоскопического отделения предлагается периодически проходить неинвазивное обследование.

**Д.Б.** Наверное, фекально-оральный путь самый значимый. Что вы можете сказать про орально-оральный путь?

**А.Л.** Иммунную систему надо стимулировать. Мы недавно проводили исследование микробиоты в слюне методом секвенирования РНК. Оказалось, что у *H. pylori*-позитивных лиц бактерии могут содержаться и в слюне. Поскольку РНК в большей степени продуцируется живыми бактериями, мы предполагаем, что бактерии каким-то образом попадают в ротовую полость.

**Д.Б.** Каков процент *H. pylori*-позитивных лиц, у которых бактерия обнаруживается и в ротовой полости?

**А.Л.** Насколько я помню, около 20–30%, в зависимости от состояния ротовой полости, зубов, наличия факторов риска, рефлюкса.

**Д.Б.** Видимо, рефлюкс важен. И, конечно, высокий рефлюкс, при котором заброс из желудка происходит в ротовую полость, где условия для *H. pylori* не очень хорошие. Но даже при обнаружении РНК бактерии данной концентрации недостаточно для инфицирования при поцелуе. Правомерно ли такое утверждение?

**А.Л.** Безусловно.

**Д.Б.** Перейдем к раку толстой кишки. Проблема более значима, заболеваемость выше, правда и вероятность выявления опухоли толстой кишки выше, если после 50 лет регулярно проходить колоноскопию. При наличии в семейном анамнезе колоректального рака родственникам первую колоноскопию целесообразно пройти за десять лет до того возраста, когда у больного был выявлен рак. Вы разделяете такую точку зрения?

**А.Л.** Да, это целесообразно. Однозначная рекомендация: минимум за десять лет до возраста выявления опухоли кровного родственника необходимо пройти колоноскопию. Обнаруженные при этом полипы должны быть удалены.

**Д.Б.** Не могли бы вы назвать наиболее значимый, но устранимый фактор риска рака толстой кишки? Может быть, следует говорить о комбинации факторов, например курении, злоупотреблении алкоголем, запоре, изменении микрофлоры?

**А.Л.** Чем отличается рак желудка от рака толстой кишки? При раке желудка есть ключевой, при этом устранимый фактор риска – *H. pylori*. Для его профилактики эффективна эрадикация. При раке толстой кишки такого значимого фактора риска нет. Но эффективна колоноскопия для выявления предраковых изменений.

Теперь о факторах риска. Что мы можем изменить? Мы уже говорили о мясе. Вегетарианцы в меньшей степени страдают раком толстой кишки. Например, в Индии показатель заболеваемости раком толстой кишки – один из самых низких в мире. Почему? Факторов много, но один из них – питание. Корова в Индии считается святым животным, говядина не входит в пищевой рацион. Мы возвращаемся к вопросу о красном мясе, которое способствует развитию опухоли толстой кишки.

Профессор Харальд цур Хаузен из Хайдельберга получил Нобелевскую премию за то, что способствовал пониманию роли вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. Он разработал прививку, способную защитить женщину от этой болезни. Он убежден, что в красном мясе присутствует вирус, инфекция, способствующая развитию опухоли толстой кишки. Не исключено, что это и есть фактор риска, ведь мясо надолго задерживается именно в толстой кишке.

гастроэнтерология



## Разговор экспертов

гастроэнтерология

**Д.Б.** В начале беседы мы говорили, что опасно переработанное мясо. Но, оказывается, и свежеприготовленное мясо может нести определенный риск при наличии пока неизвестного вируса. То есть любые виды красного мяса лучше ограничить. Существуют ли рекомендации по употреблению мяса? Условно говоря, 100 г мяса в неделю допустимо, а 200 г – нет.

**А.Л.** В немецких рекомендациях таких норм нет. Однозначно, чем меньше мяса, тем меньше риск. Имеются данные, согласно которым с каждыми 50 г мяса в день риск повышается на 20%. Считается, что максимально – 500 г мяса в неделю, три-четыре дня в неделю – без мяса.

**Д.Б.** Какие риски несет в себе белое мясо (курица, индейка)?

**А.Л.** Риск есть, но он значительно меньше. Повторюсь, у веганов и вегетарианцев риск развития рака толстой кишки значительно меньше. Курение, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание и отсутствие физической нагрузки – основные составляющие, увеличивающие риск развития рака толстой кишки. Необходимо избавиться от вредных привычек, изменить питание, увеличить физическую нагрузку.

**Д.Б.** Таким образом, в основе профилактики колоректального рака лежат здоровый образ жизни и колоноскопия, которую в отсутствие семейного риска впервые следует пройти в 50 лет, далее – один раз в пять лет. Как часто следует проводить колоноскопию в случае обнаружения и удаления полипов?

**А.Л.** В Германии рекомендуется в отсутствие полипов проводить очередную колоноскопию через десять лет, если обнаружен и удален один полип – через пять лет, если более трех полипов – через три года. Кроме того, надо учитывать, полностью удалены полипы или нет. Если полностью, колоноскопию проводят через

три года. Процесс удаления большого полипа может быть очень сложным. Тогда, чтобы удостовериться, что полип полностью удален, необходим контроль через 3–6 месяцев.

**Д.Б.** Существует ли наследственный, генетический фактор, повышающий риск? Известны ли гены, исследовав которые можно было бы понять, что первую колоноскопию нужно проводить не в 50, а, допустим, в 45 лет?

**А.Л.** Действительно, при колоректальном раке обсуждается ряд генетических факторов. И в данном аспекте нельзя не назвать синдром Линча, который предопределяет риск развития определенной опухоли. Известно несколько генов, ассоциированных с риском рака, например MLH1, MSH2, PMS2, MSH6. Эти гены выявляются достаточно часто. По крайней мере в европейской и американской популяции до 5% людей с опухолями толстой кишки имеют изменения в указанных генах. Мутация может образоваться впервые и дальше передаваться в семье. Конечно, есть и другие мутации, в частности FAP, то есть семейный аденоматозный полипоз, мутация в APC-гене. Но они встречаются гораздо реже, у них очень разный фенотип, который зависит от расположения мутации. При наличии мутации риск развития рака может быть как 100%-ным, так и значительно меньшим. Это самые важные генетические факторы риска, но на самом деле каскады разных генов очень большие. Мы обследуем в клинике до 50 разных генов, которые входят в диагностическую панель, позволяющую определить генетическую предрасположенность к развитию опухолевых образований желудочно-кишечного тракта, особенно толстой кишки.

**Д.Б.** Мы подошли к проблеме стоимости подобного исследования. Если экономические

возможности здравоохранения позволяют, целесообразно проведение колоноскопии по достижении 50-летнего возраста. Если экономические возможности не позволяют, нужно формировать группы риска и проводить анализ кала на скрытую кровь современными методами на основе определения гемоглобина человека. При положительном тесте выполняется колоноскопия. Способен ли генетический скрининг помочь в отборе тех, кому колоноскопия должна проводиться в обязательном порядке?

**А.Л.** Вы задали очень важный вопрос. Генетический скрининг означает, что у пациента обнаружена опухоль и его обследовали на генетическую предрасположенность либо в семейном анамнезе были случаи заболевания. То есть при выявлении мутации важно определить тактику дальнейшего ведения, а также целесообразность и частоту проведения колоноскопии. Конечно, у лиц с генетической предрасположенностью и лиц без таковой скрининг будет разным. Для последних рекомендации напрямую связаны с количеством выявленных полипов. Именно от этого зависит частота проведения колоноскопии.

**Д.Б.** Александр, по сути ситуация аналогична той, которую мы обсуждали при раке желудка: генетический аспект интересен, но он не влияет на решение об эрадикации *H. pylori*, эрадикация сама по себе эффективна для снижения риска рака. Что касается колоректального рака, принципиально важно провести колоноскопию в 50 лет, оценить состояние кишки и в зависимости от находок определять тактику наблюдения. Есть ли здесь место генетике?

**А.Л.** Генетическая информация имеет огромное значение для пациента и его семьи. Если член семьи страдает синдромом Линча, то интервал между коло-



## Разговор экспертов

носкопиями десять лет слишком большой, его нужно сократить до 1–3 лет в зависимости от гена и т.д. Но даже с интервалом в три года мы периодически обнаруживаем так называемые интервал-опухоли. Аспект качественного проведения колоноскопии также очень важен.

**Д.Б.** Даже если при колоноскопии не обнаружено полипов, ее следует проводить чаще при наличии генетической мутации? По сути дела такой же подход, как при семейной отягощенности по раку: у членов семьи нужно определить наличие предрасполагающих мутаций и обеспечить персонализацию их наблюдения. Но это пока не вопрос генетического скрининга в популяции.

**А.Л.** Да, генетического скрининга в популяции на синдром Линча нет и скорее всего не будет, поскольку это слишком дорого и неэффективно: вероятность выявить человека с этим синдромом среди лиц без клинически значимой информации крайне низка.

**Д.Б.** Может быть, пока неэффективно? Но, если технологии секвенирования будут стремительно удешевляться, может появиться возможность определять геном или наиболее важные мутации? Видимо, это вопрос будущего. Человек родился, провели генетический скрининг, оценили прогноз, наметили план, в каком возрасте какую процедуру нужно провести, чтобы оценить, реализуется ли риск развития какого-либо вида рака с конкретной локализацией. Тот же синдром Линча касается не только толстой кишки, он повышает риск развития рака других локализаций. Собственно, при выявлении определенных мутаций появится возможность формирования индивидуальной программы медицинского наблюдения. Что вы об этом думаете?

**А.Л.** С технической точки это легко представить. В то же время следует соблюдать принцип «не навреди». Представьте себе, отправили генетический материал на обследование, пришло заключение о возможном наличии мутации в гене MLH1. Вероятно, это патологическая находка. Семейной информации нет. Что делать? Скорее всего придется каждый год или два делать колоноскопию. Что это значит? Предположим, пациенту 25 лет, и до 50 лет ему придется каждый год или два проходить колоноскопию – в общей сложности 12–25 процедур. Это колоссальное влияние на его психологию, и не только. То есть мы можем и стигматизировать людей. Думаю, важен здоровый подход к информации. Мы не в силах предсказывать будущее, поэтому необходим комплексный подход, основанный на семейном анамнезе, с учетом генетической информации (имеется ли риск). И, конечно, важен фенотип. Если у пациента при колоноскопии выявлено более десяти полипов, необходимо исключить семейный аденоматозный полипоз и более редкие болезни. При их подтверждении риск рака гораздо выше, и появляются основания для более частого проведения колоноскопии.

**Д.Б.** Получается, что врач должен назначить панель для обследования генов в рамках медицинского-генетического консультирования. В аптеках Америки можно приобрести пробирку, заполнить ее слюной и отправить по почте в сервис. После изучения слюны эксперты присылают заключение, какие гены дефектны. Как вы думаете, такое исследование имеет скрининговое или больше развлекательное значение?

**А.Л.** Очень сложный вопрос. Уверен, должен быть более глубокий и серьезный подход со стороны врача. Задача врача – сохранить

и улучшить здоровье. Как я уже отмечал, при неоднозначной генетической информации существует большая опасность столкнуться с чем-то совсем неважным. По крайней мере еще рано говорить о валидности и эффективности использования подобной информации для предупреждения злокачественных или других заболеваний. Генетика сама по себе не приводит к развитию опухолей, предрасположенность к ней реализуется под воздействием очень многих внешних факторов риска. Даже при синдроме Линча вероятность образования одной опухоли 70–80% в течение жизни – это не 100%. На фоне здорового образа жизни можно уменьшить вероятность развития опухоли.

**Д.Б.** То есть врачи должны строить прогноз на основании клинических данных и семейного анамнеза. Здесь генетика помогает. Но без должного анализа генетическая информация сама по себе может повлечь необоснованные затраты и психологические проблемы. Кроме того, если пациент, у которого выявлены предрасполагающие мутации, ведет здоровый образ жизни, то они реализуются с меньшей вероятностью. Семейный анамнез рака желудка однозначно требует определения хеликобактерного статуса и эрадикации. И это более значимо, чем генетический аспект. При семейной предрасположенности к раку толстой кишки нужно своевременно провести колоноскопию. Если в ходе нескольких колоноскопий было выявлено свыше десяти полипов, необходимо провести исследование на возможное наличие синдрома Линча. Это важно и с точки зрения профилактики внутрисемейной, и профилактики не только рака толстой кишки, но и раков других локализаций. Позвольте поблагодарить вас за интересную беседу. ☺

гастроэнтерология



# Все флаги в гости будут к нам!



Президиум (слева направо): И.В. Маев, И.Г. Бакулин, Д.С. Бордин, И.Е. Хатьков

В июне в Москве и Санкт-Петербурге состоялась конференция с международным участием «Гастроэнтерология двух столиц. Фокус на канцеропревенцию» под председательством Игоря Евгеньевича ХАТЬКОВА, главного внештатного онколога Департамента здравоохранения г. Москвы, директора Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, заведующего кафедрой факультетской хирургии № 2 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора; Дмитрия Станиславовича БОРДИНА, главного внештатного гастроэнтеролога Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н., профессора; Игоря Геннадьевича БАКУЛИНА, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главного внештатного специалиста-терапевта Северо-Западного федерального округа РФ, президента Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», д.м.н., профессора; Игоря Вениаминовича МАЕВА, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, проректора МГМСУ по учебной работе, академика РАН, д.м.н., профессора. Событие объединило гастроэнтерологов и онкологов из Москвы и Санкт-Петербурга. Собственным практическим опытом поделились специалисты из Японии, Италии и Германии.





## Гастроэнтерология двух столиц

Главной целью конференции стало объединение ресурсов ведущих профильных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга и создание единого информационного пространства для обмена знаниями в области гастроэнтерологии. В центре внимания – данные новых исследований и мероприятия, направленные на предупреждение онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Как отметил профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН, фокус на канцеропревенцию позволит улучшить выявляемость онкологических заболеваний ЖКТ на ранних стадиях и, следовательно, снизить смертность.

В работе конференции в Доме правительства на Новом Арбате в Москве 7 июня 2019 г. приняли участие свыше 300 врачей. Еще около 400 специалистов смогли посмотреть онлайн-трансляцию.

В конференции участвовали зарубежные эксперты Александр ЛИНК (Alexander LINK), д.м.н., доцент, старший врач (отделение гастроэнтерологии, гепатологии и инфекционных болезней, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия), и Кентаро СУГАНО (Kentaro SUGANO), профессор, президент Азиатско-Тихоокеанской федерации заболеваний органов пищеварения (Asian Pacific Digestive Week Federation, APDWF) (Япония).

Программа московской конференции включала выступления мировых лидеров в области гастроэнтерологии. В рамках своего доклада профессор А. Линк подробно рассказал об особенностях выявления и патогенезе наследственных онкологических заболеваний гастроинтестинального тракта.

Доклад профессора К. Сугано был посвящен профилактике рака желудка. Эксперт подчеркнул важность массовой эрадикации *Helicobacter pylori* и эндоскопического скрининга, а также рассказал об опыте Японии в пре-

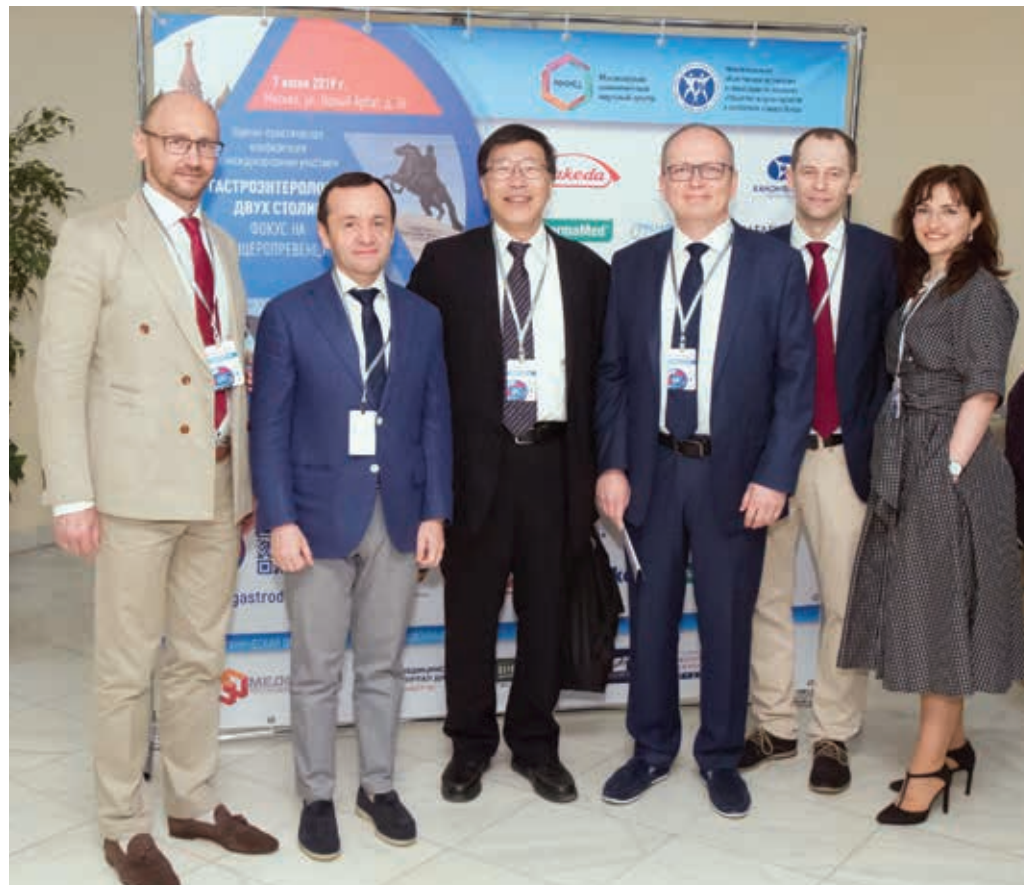
дупреждении рака желудка. Темой еще одного доклада К. Сугано стали инновационные методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и персонализированный подход к терапии пациентов с ГЭРБ.

В продолжение темы канцерогенного воздействия *H. pylori* профессор Д.С. Бордин рассказал о роли нарушений состава микробиоты в развитии воспалительных заболеваний ЖКТ. Второй доклад эксперта был посвящен факторам риска развития аденокарциномы пищевода у пациентов с жалобами на изжогу. Он подчеркнул, что основным методом профилактики рака пищевода является диагностика и эффективное лечение рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Кроме того, профес-

сор Д.С. Бордин охарактеризовал постхолецистэктомический синдром исходя из современных представлений.

Наталья Валерьевна БАКУЛИНА, заведующая кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, д.м.н., рассказала о применении эндоскопических диагностических методов и представила алгоритм лечения пациентов с выявленными эрозивными поражениями пищевода в реальной клинической практике.

Вопросам поиска взаимосвязи между *H. pylori* и ГЭРБ уделил внимание д.м.н., профессор Игорь Вениаминович МАЕВ. Согласно результатам многочисленных исследований, ГЭРБ не относится к заболеваниям, ассо-



Участники конференции (слева направо): И.Г. Бакулин, И.В. Маев, К. Сугано, Д.С. Бордин, А. Линк, Н.В. Бакулина



## Гастроэнтерология двух столиц

### Мнение эксперта



*И.В. Маев, д.м.н., профессор, академик РАН*

Гастроэнтерологические школы сформировались давно. Важно, что школы двух столиц тесно и конструктивно взаимодействуют. Подтверждение тому – прошедшая конференция. У питерской и московской школ впереди еще множество совместных научных образовательных проектов.



*И.Г. Бакулин, д.м.н., профессор*

«Гастроэнтерология двух столиц» – не только научно-практическая конференция, но и целый научно-образовательный проект. Эти две школы взяли на себя миссию тиражирования методических и научных решений в трудных и наиболее актуальных вопросах гастроэнтерологии.



*Д.С. Бордин, д.м.н., профессор*

Случилось так, что Игорь Геннадьевич Бакулин переехал из Москвы в Петербург. Мы договорились поддерживать научные и дружественные связи, возводить мосты между двумя городами. Это воплотилось в «Гастроэнтерологии двух столиц». Но это не означает, что наука сосредоточена исключительно в Москве и Санкт-Петербурге. Наука – понятие международное. Она должна базироваться на многоцентровых международных исследованиях. Сотрудничество двух столиц крайне важно для развития научных и научно-образовательных проектов. Отзывы, которые мы сегодня слышим от врачей, а также хорошая обратная связь свидетельствуют о том, что мы на правильном пути.

цированным с *H. pylori*. Однако большим ГЭРБ, длительно получающим ингибиторы протонной помпы (ИПП), показано тестирование на наличие *H. pylori* и в случае обнаружения инфекции – проведение эрадикационной терапии в целях предупреждения прогрессирования атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

Юлия Викторовна ЭМБУТНИЕКС, д.м.н., заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, в докладе «Эзофагопротектор при ГЭРБ: миф или недостающее звено в лечении?» рассказала о применении эзофагопротекторов при ГЭРБ. Она привела данные исследований, в которых использование эзофагопротекторов в комбинации с ИПП позволило достичь быстрого облегчения симптомов у пациентов с ГЭРБ. Эксперт резюмировала, что защита слизистой оболочки в сочетании с подавлением кислотопродукции способствует повышению эффективности терапии ГЭРБ.

Профилактике колоректального рака у больных воспалительными заболеваниями кишечника было посвящено выступление Анны Валерьевны КАГРАМАНОВОЙ, к.м.н., старшего научного сотрудника МКНЦ им. А.С. Логинова. По ее мнению, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника должны проходить регулярные обследования независимо от стадии обострения или ремиссии для выявления злокачественного роста или дисплазии.

Ирина Алексеевна ТИШАЕВА, врач-гастроэнтеролог, младший научный сотрудник отделения воспалительных и функциональных заболеваний Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, обозначила место салицилатов в схеме лечения больных язвенным колитом и привела собственные данные из клинической практики.

На патогенетических основах лечения дивертикулярной болезни акцентировала внимание Елена Анатольевна САБЕЛЬНИКОВА, д.м.н., заместитель директора по научной работе МКНЦ им. А.С. Логинова. Терапия неосложненной дивертикулярной болезни должна включать препараты и биодобавки, воздействующие на различные звенья патогенеза заболевания. В первую очередь это клетчатка, антибактериальные препараты и пробиотики.

Карина Аксельевна НИКОЛЬСКАЯ, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова, рассмотрела хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы. Ведущей причиной смерти от рака поджелудочной железы является поздняя диагностика. При этом риск рака поджелудочной железы возрастает на фоне хронического панкреатита.

Елена Анатольевна ДУБЦОВА, д.м.н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова, в своем докладе «Билиарнозависимый панкреатит: миф или реальность?» представила алгоритм ведения пациентов с билиарным панкреатитом на примере клинических случаев. Она отметила, что для профилактики билиарного панкреатита важны своевременная диагностика и лечение.

Вопросы диагностики и оптимизации терапии болезней органов пищеварения затронул профессор Игорь Геннадьевич БАКУЛИН. Особое внимание он уделил проблемам неверифицированного гепатита и колита, а также подчеркнул важность ранней диагностики и назначения оптимальной терапии пациентам с болезнями органов пищеварения.

Кроме того, в московской программе конференции прозвучали доклады Эльмиры Яватовны СЕЛЕЗНЕВОЙ, д.м.н., заведующей дневным стационаром



## Гастроэнтерология двух столиц



МКНЦ им. А.С. Логинова («Своевременная коррекция билиарной дисфункции как профилактика холелитиаза»), Александра Игоревича ПАВЛОВА, начальника Центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, д.м.н., профессора («Энтеропатии в онкологической практике. Взгляд гастроэнтеролога»), Александра Валерьевича ХОВАНОВА, к.м.н., Институт традиционной восточной медицины («Современная энтеросорбция, возможности и перспективы в канцеропревенции и терапии»).

В единой концепции «Гастроэнтерология двух столиц», в продолжение московской конференции в Санкт-Петербурге 8 июня 2019 г. состоялась конференция «Белые ночи гастроэнтерологии: фокус на канцеропревенцию», собравшая около 230 участников. Свои двери для участников конференции открыл Дом ученых им. М. Горького РАН (Дворец великого князя Владимира Александровича).

Обращаясь с приветственным словом, профессор И.Г. Бакулин подчеркнул, что «Гастроэнтерология двух столиц» – не просто бренд, не просто научно-практическая конференция. Это формат, который прошел проверку временем.

Президент научно-практической конференции, ректор СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Сергей Анатольевич

САЙГАНОВ поблагодарил организаторов мероприятия за международный научный праздник в гастроэнтерологии. Он подчеркнул, что те знания, которые получают участники конференции, нецензурны, прежде всего благодаря участию в ней не только гастроэнтерологов, но также терапевтов, специалистов по эндоскопии, специалистов смежных областей. Мультидисциплинарный диалог позволяет глубже понять суть процесса и найти истину.

В рамках научной сессии в Северной столице прозвучали доклады профессора И.Г. Бакулина «Лечение неалкогольной жировой болезни печени: фокус на профилактику гепатоцеллюлярной карциномы», профессора И.В. Маева «Роль повышенной проницаемости в патогенезе функциональных и органических заболеваний ЖКТ», профессора Д.С. Бордина «Путь пациента от изжоги к аденокарциноме пищевода», сообщение Н.В. Бакулиной о реальной клинической практике ведения пациентов с хеликобактерной инфекцией и многие другие.

Сергей Леонидович ВОРОБЬЕВ, директор Национального центра клинической морфологической диагностики, к.м.н., рассказал о морфологических аспектах диагностики и прогнозирования ранней карциномы ЖКТ. Роль эндоскопии органов ЖКТ в канцеропревенции прокомментировал Олег Борисович ТКАЧЕНКО, заведующий отделением эндоскопии, врач-эндоскопист, научный

сотрудник Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. С докладами, посвященными международному опыту ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний ЖКТ, выступили также Франческо Ди МАРИО (Francesco Di MARIO), профессор гастроэнтерологии кафедры клинической и экспериментальной медицины Университета г. Парма (Италия), профессора К. Сугано и А. Линк.

Конференция с международным участием «Гастроэнтерология двух столиц. Фокус на канцеропревенцию» стала значимым научно-практическим событием в жизни медицинской общественности. Участники конференции ознакомились с современными подходами к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний, определили конкретные задачи по повышению эффективности профилактики онкологических заболеваний ЖКТ. Обширная научная программа мероприятия позволила обобщить российской и мировой клинической гастроэнтерологической опыт.

Значение таких конференций переоценить сложно. Они предоставляют врачам возможность ознакомиться с инновационными методами лечения заболеваний органов ЖКТ. ☉

*Подробнее с материалами конференции можно ознакомиться на сайтах [umedp.ru](http://umedp.ru) и [gastrods.ru](http://gastrods.ru)*



<sup>1</sup> Ростовская областная клиническая больница

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет

<sup>3</sup> Ставропольский государственный медицинский университет

# Рекомпенсация пациентов с терминальными заболеваниями печени – трудная, но реально достижимая цель терапии

В.Л. Коробка, д.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.С. Пак<sup>1,2</sup>, В.Д. Пасечников, д.м.н., проф.<sup>1,3</sup>, М.Ю. Кострыкин, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Виктор Дмитриевич Пасечников, passetchnikov@mail.ru

Для цитирования: Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. Рекомпенсация пациентов с терминальными заболеваниями печени – трудная, но реально достижимая цель терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-18-26

**Цель** – определить факторы (предикторы), предсказывающие развитие рекомпенсации цирроза печени (ЦП), с последующим делистингом, на момент включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени, а также оценить динамику лабораторных показателей функции печени и индексов по шкалам MELD, Чайлда – Пью на фоне терапии.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование по типу «случай – контроль». В когорту «случай» вошли 24 взрослых пациента с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в лист ожидания трансплантации печени и впоследствии выбывших из него в связи с рекомпенсацией ЦП. Когорту «контроль» составил 71 пациент с декомпенсированными заболеваниями печени, включенный в лист ожидания в тот же период времени, и развившейся впоследствии субкомпенсацией ЦП.

**Результаты.** Для определения независимых предикторов делистинга вследствие рекомпенсации ЦП использовалась логистическая регрессионная модель. Значимым предиктором рекомпенсации ЦП стал уровень лейкоцитов крови при включении пациентов в лист ожидания ( $p = 0,005$ ). Предсказательная ценность выявленного предиктора была подтверждена с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve) для уровня лейкоцитов в крови оказалась равной 0,805 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,711–0,898,  $p < 0,001$ ). Отношение шансов для исхода рекомпенсации при условии, что содержание лейкоцитов при включении в лист ожидания  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$ , оказалось равным 1,745 (95% ДИ 1,391–2,188).

На фоне терапии отмечались значимое увеличение уровней тромбоцитов и лейкоцитов крови, снижение щелочной фосфатазы, билирубина, международного нормализованного отношения (МНО), показателей по шкалам MELD и Чайлда – Пью у больных с рекомпенсацией ЦП.

**Заключение.** Как показали результаты исследования, рекомпенсация ЦП возможна после прекращения действия факторов, вызывающих его декомпенсацию. Независимым предиктором развития рекомпенсации ЦП и последующего делистинга оказался уровень лейкоцитов крови  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$  на момент включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени. Комбинированная терапия обусловила значимое снижение индексов по шкалам MELD и Чайлда – Пью, увеличение количества тромбоцитов и лейкоцитов крови, снижение показателей билирубина, щелочной фосфатазы, МНО у больных с рекомпенсацией ЦП.

**Ключевые слова:** лист ожидания трансплантации печени, делистинг вследствие рекомпенсации цирроза печени, предикторы делистинга



## Введение

Прогрессирование хронических заболеваний печени независимо от их этиологии способствует развитию печеночной декомпенсации – маркера начала терминальной стадии, ассоциируемой с клиническими синдромами цирроза печени (ЦП): асцитом, печеночной энцефалопатией (ПЭ), кровотечениями из варикозных узлов пищевода или желудка, печеночно-клеточной недостаточностью, гепаторенальным синдромом (ГРС), нарушениями гемостаза и др. [1]. Декомпенсация существенно снижает выживаемость пациентов [2, 3], является причиной госпитализации и/или увеличения показателя смертности до 50% в течение пяти лет [4]. В случае развития асцита односторонняя смертность достигает 15%, а в случае присоединения гипонатриемии, ГРС и спонтанного бактериального перитонита – 60% [5, 6]. Смертность также увеличивается с присоединением явной ПЭ [7] и кровотечений из варикозных узлов пищевода и/или желудка [8].

Трансплантация печени (ТП) – единственный надежный способ спасти больных с терминальной стадией заболеваний печени и повысить их выживаемость. По данным Европейского регистра трансплантаций печени (European Liver Transplant Registry), после проведения ТП односторонняя выживаемость достигает 90%, пятилетняя – 80% [9]. Повсеместно в разных странах сдерживающим фактором развития ТП является дефицит донорского органа. Как следствие – декомпенсация пациентов, находящихся в листе ожидания (ЛО) трансплантации, и увеличение смертности [10].

Тем не менее данные разных исследователей свидетельствуют о значительном улучшении функции печени у части пациентов, даже включенных в ЛО [11]. Как в таком случае определить новое состояние пациента: рекомпенсация, избежание дополнительных осложнений ЦП, со-

стояние отложенной трансплантации? Эти термины остаются предметом дискуссии, равно как и сроки наблюдения за пациентами с улучшением функции печени – 3, 6 или более 12 месяцев в целях окончательного принятия решения о стабилизации состояния [12].

По мнению A.D. Aravithan и соавт. [13], рекомпенсация ЦП является клиническим диагнозом, характеризующимся отсутствием асцита, или печеночного гидроторакса, или периферических отеков, несмотря на прекращение приема диуретиков, а также отсутствием признаков ПЭ без профилактического приема препаратов. Важным критерием рекомпенсации считается снижение индекса MELD (Model for End Stage Liver Diseases) с достижением целевого значения 15 и менее пунктов. Авторы рекомендуют наблюдать за всеми пациентами с клиническим диагнозом «рекомпенсация» как минимум в течение шести месяцев для подтверждения диагноза устойчивой рекомпенсации. В последнем случае учитывается мнение как минимум двух гепатологов для принятия решения – перманентного исключения пациента из ЛО (делистинг) ТП [13].

Целью настоящего исследования стала оценка возможности терапии больных с декомпенсированными ЦП различной этиологии.

## Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов терапии 151 пациента с декомпенсированным циррозом, включенного в ЛО ТП Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы в период с 2015 по 2019 г. Данный вид анализа был одобрен Этическим комитетом при Ростовской областной клинической больнице.

Критерии включения больных в ЛО ТП: безуспешность предшествующей терапии, развитие асцита или печеночного гидроторакса, периферических отеков, анамнестические указания на

перенесенный спонтанный бактериальный перитонит, проявления которого были купированы назначением антибиотиков, ГРС, наличие ПЭ, наличие варикозных кровотечений, желудочно-кишечных кровотечений, индекс MELD  $\geq 16$ .

Дополнительные критерии: абстиненция у больных с алкогольной болезнью печени (АБП) как минимум в течение трех месяцев, подтвержденная заключениями наркологов и психиатров.

Критерии исключения: выраженная легочно-сердечная патология, продолжение приема алкоголя на момент исследования, наличие гепатоцеллюлярной карциномы, острой печеночной недостаточности, поликистоза печени, амилоидоза.

Дополнительные критерии исключения: распространенный тромбоз воротной вены и ее магистральных притоков, синдром Бадда – Хиари, синдром синусоидальной обструкции, рецидивирующий холангит при первичном склерозирующем холангите (ПСХ), пациенты, включенные в ЛО для ретрансплантации или с предшествующей трансплантацией других органов.

Исследование проводилось в двух когортах больных по типу «случай – контроль». Когорту «случай» составили 24 взрослых пациента с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в ЛО и впоследствии выбывших из него (делистинг). Основанием для делистинга послужило устойчивое состояние стабильности пациентов, удовлетворяющее критериям рекомпенсации (отсутствие асцита, печеночного гидроторакса, периферических отеков, несмотря на прекращение приема диуретиков, отсутствие ПЭ и необходимости ее профилактической терапии, снижение индекса MELD  $< 15$ ) [13]. Когорту «контроль» составил 71 пациент с декомпенсированными заболеваниями печени. У этих больных в результате терапии развилась субкомпенсация функции печени, они продолжают получать

гастроэнтерология



патогенетическую терапию в настоящее время.

Больным когорт «случай» и «контроль» на момент включения в ЛО проводили скрининг и диагностику инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus – HBV) и гепатита С (HCV), эластографию, части больных – биопсию печени и анализ асцитической жидкости. Перед включением в ЛО, а также в динамике проводимого лечения выполнялись клинические исследования крови и мочи, биохимические анализы, исследования параметров гемостаза, рассчитывались оригинальный и усовершенствованный индексы: MELD [14] и MELD-Na [15], индекс ПЭ (The West Haven Criteria) [16], индекс коморбидности Чарлсона (Charlson) [17]. При HCV-ассоциированном ЦП пациентам обеих когорт назначали противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия (комбинация софосбувира, даклатавира и рибавирина) в течение 12 недель. При наличии противопоказаний к применению рибавирина продолжительность терапии софосбувиром/даклатавиром составила 24 недели. Контроль элиминации вируса подтверждался устойчивым вирусологическим ответом.

У больных с HBV-ассоциированным ЦП терапия включала назначение нуклеозидных аналогов (энтекавира, тенофовира). Вирусологический ответ регистрировали в отсутствие ДНК HBV в крови с помощью высокочувствительной ПЦР-диагностики.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени в качестве патогенетической терапии получали урсодезоксихолевую кислоту, иммуносупрессанты (азатиоприн), глюкокортикостероиды (метилпреднизолон).

Пациентам обеих когорт проводили патогенетическую терапию неселективными бета-блокаторами (карведилол), мочегонными средствами. Для купирования проявлений явной ПЭ использовали комбинацию

рифаксимины, лактулозы (перорально) в сочетании с внутривенными введениями L-орнитина-L-аспартата. У ряда пациентов применялись методики экстракорпоральной геморрекции, предполагавшие плазмасорбцию и продленную вено-венозную гемодиализацию.

В целях профилактики рецидива кровотечений из варикозных узлов желудка и пищевода часть пациентов подверглась оперативному лечению: наложению TIPS (трансъюгулярное портосистемное шунтирование) и азигопортальному разобщению по оригинальной методике [18].

Все демографические, клинические и лабораторные данные для последующего статистического анализа были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 21. Для проверки нормальности распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Данные выборки с нормальным распределением представлены средней арифметической величиной (M) и стандартным отклонением (SD, standard deviation) с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Статистическую значимость различий между сравниваемыми параметрами при нормальном распределении оценивали по t-критерию Стьюдента. В отсутствие нормального распределения данных применяли непараметрические критерии: Уилкоксона – для парных сравнений зависимых переменных, Манна – Уитни (U-критерий), хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели в выборках с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м проценти-

лями). Для качественных данных рассчитывали частоты и доли (%). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Характеристика пациентов группы «случай» (рекомпенсация)

Группу пациентов с рекомпенсацией составили 11 (45,83%) мужчин и 13 (54,17%) женщин. Средний возраст на момент включения в ЛО составил  $49,2 \pm 10,7$  года, индекс массы тела (ИМТ) –  $25,6 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>. Среднее пребывание в ЛО –  $33 \pm 14$  дня. Индекс MELD-Na на момент включения больных в ЛО в 83,33% случаев был менее 20 пунктов, в 4,17% случаев – 20 пунктов, в 12,50% случаев – от 21 до 30 пунктов. ГРС диагностирован у 16,65% пациентов. Диагноз явной ПЭ установлен в 79,17%, скрытой ПЭ – в 20,83% случаев. По этиологии больные с терминальной стадией заболевания печени распределились следующим образом: ЦП в исходе хронического гепатита С – 10 (41,67%) пациентов, ЦП в исходе АБП – 5 (20,83%), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 2 (8,33%), перекрест ПБЦ и аутоиммунного гепатита (АИГ) – 1 (4,17%), криптогенный ЦП – 4 (16,67%) пациента. У 16 (66,67%) больных ЦП установлен класс С, у 7 (29,17%) – класс В, у 1 (4,17%) – класс А по шкале Чайлда – Пью. Индекс коморбидности Чарлсона –  $7,8 \pm 2,6$  пункта.

В 54,2% случаев больным этой группы назначали этиологическую терапию, в 83,3% случаев – неселективные бета-адреноблокаторы, в 100% случаев пациенты получали мочегонные средства и терапию ПЭ (внутривенные введения L-орнитина-L-аспартата в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимины). В дополнение к медикаментозной терапии проведено азигопортальное разобщение по оригинальной методике – 33,3% случаев, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – 12,5%, экстракорпо-



ральная гемокоррекция (комбинация методов плазмасорбции и продленной вено-венозной гемодиализации) – 12,5% случаев.

#### Характеристика больных группы «контроль» (субкомпенсация)

Группу пациентов с субкомпенсацией (находящихся в ЛО) составили 31 (43,7%) мужчины и 40 (56,3%) женщины. Средний возраст на момент включения в ЛО –  $50,1 \pm 10,7$  года, ИМТ –  $25,5 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>. Среднее пребывание в ЛО –  $19 \pm 14$  месяцев. Индекс MELD-Na на момент включения больных в ЛО в 56,34% случаев был менее 20 баллов, в 29,58% случаев равнялся от 20 до 24 баллов, в 14,08% случаев – от 25 до 31 баллов. ГПС диагностирован у 40,85% пациентов. Диагноз явной ПЭ установлен в 90,14%, скрытой ПЭ – в 9,86% случаев.

По этиологии больные этой группы распределились следующим образом: ЦП в исходе вирусных гепатитов – 35 (49,30%) пациентов. Из этой когорты у 28 пациентов имела место моно-НСV-инфекция, у одного пациента – микст-инфекция (НСV + HBV + HDV), у одного – микст-инфекция (HBV + HDV), у одного пациента с ЦП в исходе НCV + АИГ и у одного пациента с ЦП в исходе НCV + ПБЦ. У трех пациентов диагностирован цирроз печени в исходе микст-инфекции (HBV + HDV), ЦП в исходе АБП – у 13 (18,31%) пациентов, ПБЦ – у 9 (12,68%), перекрест ПБЦ и АИГ – у 8 (11,27%), криптогенный ЦП – у 2 (2,82%) пациентов. 4 (5,64%) пациента имели ЦП в исходе болезни Кароли, ПСХ, АИГ. У 59 (83,10%) больных ЦП установлен класс С, у 10 (14,09%) – класс В, у 1 (2,82%) – класс А по шкале Чайлда – Пью. Индекс коморбидности Чарлсона составил  $9,5 \pm 2,6$  пункта. В 53,52% случаев больным этой группы назначали этиологическую терапию, в 92,86% случаев – неселективные бета-адреноблокаторы, в 100% случаев пациенты получали мочегонные средства и терапию ПЭ (внутривенные введения L-орнитина-L-аспартата в ком-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП на момент включения в лист ожидания (нормальное распределение полученных результатов)**

Показатель	Рекомпенсация (n = 24), M ± SD	Субкомпенсация (n = 71), M ± SD	P
Возраст, лет	49,17 ± 10,13	50,61 ± 9,33	0,52
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,59 ± 3,07	25,49 ± 4,55	0,92
Индекс коморбидности Чарлсона, условные единицы	7,83 ± 2,53	9,54 ± 2,42	0,004
Индекс MELD	15,45 ± 3,70	18,76 ± 5,01	0,004
Индекс MELD-Na	15,49 ± 3,70	18,95 ± 5,02	0,003
Альбумин плазмы, г/л	38,63 ± 3,89	34,70 ± 4,70	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	99,71 ± 25,90	115,24 ± 34,78	0,048
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	3,63 ± 0,37	3,08 ± 0,56	< 0,001
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	88,54 ± 30,15	75,46 ± 38,17	0,131
Na, ммоль/л	139,54 ± 2,00	138,34 ± 1,99	0,012

**Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП на момент включения в лист ожидания (отсутствие нормального распределения полученных результатов)**

Показатель	Рекомпенсация (n = 24), медиана (25-й – 75-й процентиль) или количество (%)	Субкомпенсация (n = 71), медиана (25-й – 75-й процентиль) или количество (%)	p
Женский пол	13,0 (54,2%)	40,0 (56,3%)	0,853
Степень ПЭ, балл	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,2)	0,293
Шкала Чайлда – Пью, балл	14,0 (9,0–14,0)	14,0 (13,0–14,0)	0,161
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	257,5 (178,5–299,5)	287,0 (198,0–389,0)	0,001
МНО	1,4 (1,31–1,5)	1,6 (1,4–1,8)	< 0,001
Билирубин, мкмоль/л	49,0 (38,0–69,75)	61,0 (44,0–87,0)	0,001

бинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимины), компоненты крови. В дополнение к медикаментозной терапии проведено азигопортальное разобщение по оригинальной методике в 8,45% случаев, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – в 5,64%, TIPS – в 2,82% случаев. Лапароцентез выполнен 9,86% больных, экстракорпоральная гемокоррекция (комбинация методов плазмасорбции, плазмообмена, плазмасепарации, продленной вено-венозной гемодиализации) – 6,06%.

#### Сравнение показателей в группах «случай» и «контроль»

При проверке распределения полученных данных с использованием критерия Колмогорова – Смирнова нормальному распределению соответствовали показатели возраста пациентов, содержания

лейкоцитов и тромбоцитов на момент включения в ЛО, концентраций альбумина, креатинина, Na, индексы MELD, MELD-Na, ИМТ, Чарлсона, которые анализировались с помощью параметрической статистики. Все остальные показатели (степень ПЭ, активность щелочной фосфатазы, билирубина и международное нормализованное отношение (МНО) на момент включения в ЛО, индекс по шкале Чайлда – Пью) не соответствовали нормальному распределению. Для их анализа использовали непараметрические методы статистики (критерий Манна – Уитни – U-критерий, хи-квадрат).

В таблицах 1 и 2 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (ИМТ, коморбидности) в группах больных с рекомпенсацией (n = 24) и субкомпенсацией ЦП (n = 71).

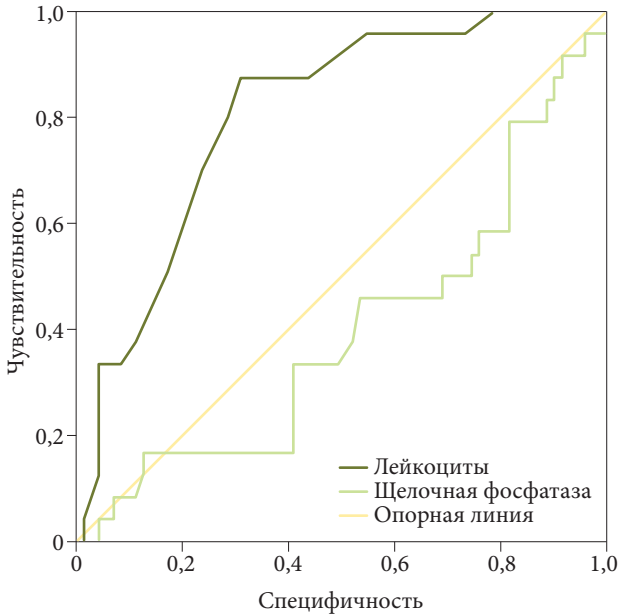


Рис. 1. ROC-кривая уровней лейкоцитов и щелочной фосфатазы на момент включения в лист ожидания как предикторов развития декомпенсации

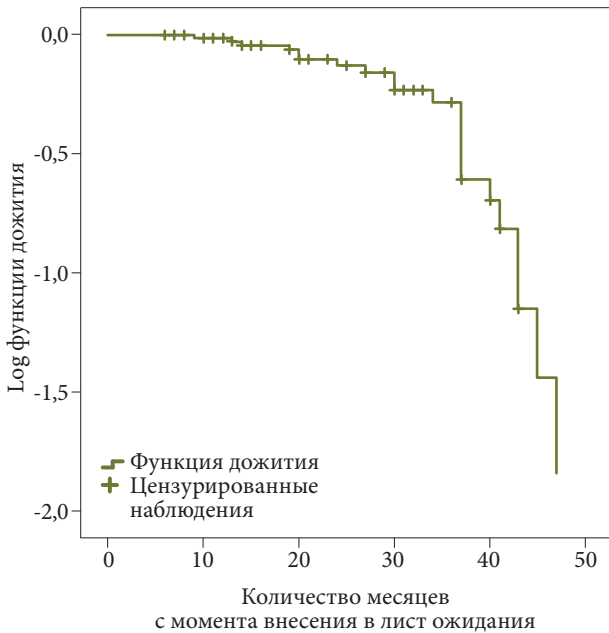


Рис. 2. Время ожидания развития декомпенсации ЦП (функция дожития) в анализе выживаемости Каплана – Мейера

Показатели пациентов с исходами (рекомпенсация/субкомпенсация) были подвергнуты регрессионному анализу (логистическая регрессия). Значимыми предикторами декомпенсации ЦП стали уровни лейкоцитов крови и ще-

Таблица 3. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с компенсацией и субкомпенсацией ЦП (нормальное распределение полученных результатов)

Показатель пары сравнения	Рекомпенсация (n=24), M±SD	p	Субкомпенсация (n=71), M±SD	p
Альбумин плазмы, г/л:		0,194		< 0,001
■ на момент включения в ЛО	38,63 ± 3,89		34,70 ± 4,70	
■ на момент ценза	39,63 ± 3,29		32,66 ± 4,87	
Креатинин, мкмоль/л:		0,669		0,301
■ на момент включения в ЛО	99,71 ± 25,90		115,24 ± 34,78	
■ на момент ценза	98,42 ± 25,90		119,00 ± 30,40	
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л:		0,003		0,004
■ на момент включения в ЛО	3,63 ± 0,37		3,08 ± 0,37	
■ на момент ценза	3,88 ± 0,26		2,90 ± 0,26	
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л:		< 0,001		0,075
■ на момент включения в ЛО	88,54 ± 30,15		75,46 ± 38,17	
■ на момент ценза	104,13 ± 23,77		70,92 ± 31,91	
Na, ммоль/л:		< 0,001		< 0,001
■ на момент включения в ЛО	139,54 ± 2,00		138,34 ± 1,99	
■ на момент ценза	137,54 ± 1,72		136,93 ± 2,24	

лочной фосфатазы при включении пациентов в ЛО (p = 0,005 и p = 0,045 соответственно).

Площадь под кривой AUC (Area Under Curve) была рассчитана для показателей концентрации количества лейкоцитов и щелочной фосфатазы при включении пациентов в ЛО. Для этих показателей построены кривые ROC (рис. 1). AUC ROC для концентрации щелочной фосфатазы оказалась равной 0,396 (95% ДИ 0,262–0,530; p = 0,128), AUC ROC для уровня лейкоцитов – 0,805 (95% ДИ 0,711–0, 898; p < 0,001).

В силу того что концентрация щелочной фосфатазы, по результатам ROC-анализа, не является достоверным предиктором (AUC ROC = 0,396; 95% ДИ 0,262–0,530; p = 0,128), в данной модели логистической регрессии было рассчитано отношение шансов (ОШ) для уровня лейкоцитов.

ОШ для исхода декомпенсации ЦП с последующим делистингом при условии, что концентрация лейкоцитов при включении в ЛО ≥ 3,1 × 10<sup>9</sup>/л, оказалось равным 1,745 (95% ДИ 1,391–2,188). Проведен анализ развития декомпенсации ЦП методом Каплана – Мейера. Функция дожития по

созданной модели отождествлялась с развитием декомпенсации ЦП в определенный срок для конкретных пациентов (рис. 2). На рис. 2 показано время ожидания развития декомпенсации ЦП (период от включения больных в ЛО до развития декомпенсации ЦП и делистинга).

Мы сравнили основные показатели функции печени и индексов в динамике проведенной терапии (сравнение данных на момент включения в ЛО и данных на момент ценза). В таблице 3 отражена динамика показателей с нормальным распределением, а в табл. 4 – динамика показателей, отличавшихся от нормального распределения. На рис. 3 показана динамика показателя MELD-Na, на рис. 4 – динамика показателя по шкале Чайлда – Пью.

### Обсуждение

В группе больных с развившейся декомпенсацией ЦП на момент включения в ЛО уровни лейкоцитов, альбумина в плазме крови, Na в крови оказались значимо выше, чем в группе больных с субкомпенсацией ЦП. Показатели МНО, щелочной фосфатазы,





**Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (отсутствие нормального распределения полученных результатов)**

Показатель пары сравнения	Рекомпенсация (n=24), медиана (25-й – 75-й процентиль)	p	Субкомпенсация (n=71), M±SD	p
Щелочная фосфатаза, ЕД/л:				
■ на момент включения в ЛО	257,5 (178,5–299,5)	0,001	287,0 (198,0–389,0)	0,01
■ на момент ценза	164,00 (106,5–205,0)		224,0 (165,0–357,0)	
МНО:				
■ на момент включения в ЛО	1,4 (1,30–1,50)	< 0,001	1,6 (1,4–1,8)	0,785
■ на момент ценза	1,1 (0,93–1,20)		1,5 (1,4–1,8)	
Билирубин, мкмоль/л:				
■ на момент включения в ЛО	49,0 (38,0–69,75)	< 0,001	61,0 (44,0–87,0)	0,035
■ на момент ценза	19,0 (14,25–24,5)		56,0 (41,0–88,0)	

креатинина, билирубина, индексы MELD и MELD-Na, индекс коморбидности Чарлсона в группе пациентов с рекомпенсацией ЦП на момент включения в ЛО также были значимо ниже аналогичных показателей в группе больных с субкомпенсацией ЦП.

Безусловно, развитие рекомпенсации ЦП у пациентов с декомпенсацией функции печени в нашем исследовании обусловлено эффективностью комбинированной терапии. В этой группе примерно у 40% пациентов ЦП был ассоциирован с прогрессирующим фиброзы, вызванного HCV-инфекцией. Элиминация HCV у пациентов с декомпенсированным ЦП и портальной гипертензией позволила снизить уровень фиброза и портальной гипертензии [19–22], значимо уменьшить градиент печеночного венозного давления [21, 22].

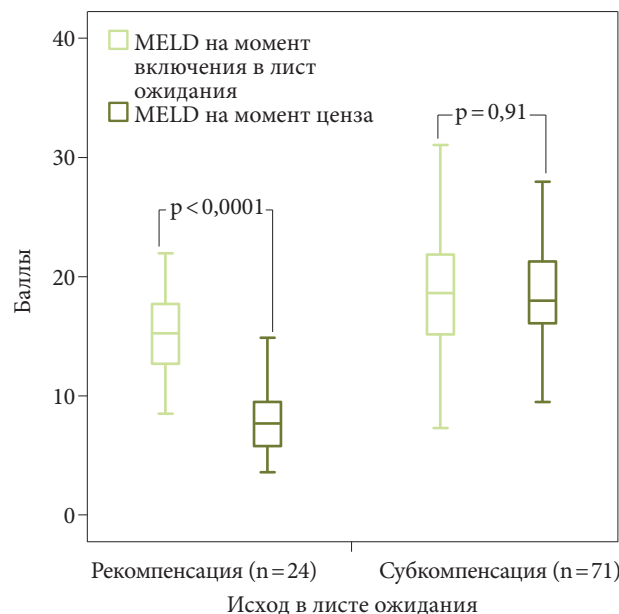
В 2016 г. L.S. Belli и соавт. [23] продемонстрировали возможность делистинга в 19,2% случаев вследствие развития рекомпенсации ЦП у больных, включенных в ЛО ТП. Авторы многоцентрового европейского исследования пришли к выводу о несомненной пользе эрадикации HCV у больных с декомпенсированным ЦП до проведения ТП. Обусловливая рекомпенсацию и делистинг, эрадикация позволяет значимо

снизить количество ТП, что немаловажно в условиях дефицита органа и высокой распространенности HCV-ассоциированных заболеваний печени [23].

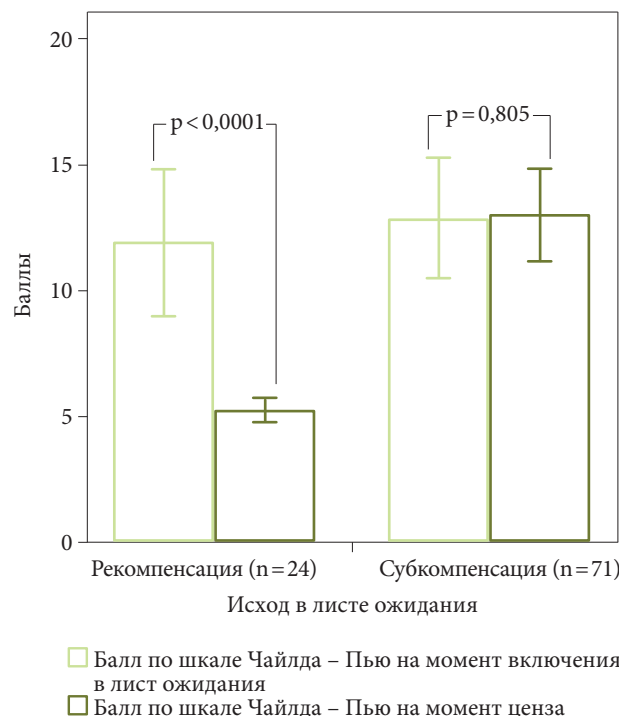
В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, у 39 пациентов с декомпенсацией ЦП терапия прямыми противовирусными средствами (омбитасвир/паритапревир/дасабувир плюс рибавирин) обеспечила высокий уровень достижения устойчивого вирусологического ответа (91% случаев) и развитие рекомпенсации (51% случаев) [24].

Следует подчеркнуть, что достижение рекомпенсации ЦП не отменяет динамичное наблюдение за пациентами, поскольку в ряде случаев не исключены прогрессирование ЦП и повторное включение пациентов в ЛО ТП. Так, в исследовании G. Perricone и соавт. успешная противовирусная терапия HCV-ассоциированного декомпенсированного ЦП приводила к рекомпенсации с последующим делистингом в 30,9% случаев. Однако через два года после делистинга у одного из пациентов развилась ГЦК, а у трех – асцит, что предопределило повторное включение в ЛО – релстинг [25].

У больных с HCV-инфекцией продемонстрирован высокий потенциал для рекомпенсации



**Рис. 3. Индекс MELD в динамике терапии в группах пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (вертикальная линия на бокс-плоте – медиана значений, верхняя от медианы часть бокс-плота представлена 75%-ными квантилями, нижняя – 25%-ными квантилями, размах значений (минимум – максимум) представлен 95% ДИ)**



**Рис. 4. Индекс по шкале Чайлда – Пью в динамике терапии в группах пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (приведены средние значения индекса, размах значений (минимум – максимум) представлен величинами стандартного отклонения)**



ЦП (примерно в трети случаев) после успешного ответа на противовирусную терапию нуклеозидами [26].

В нашем исследовании декомпенсированный ЦП в 20% случаев ассоциировался с прогрессированием АБП.

В исследовании A.D. Aravinthan и соавт. [13] рекомпенсация ЦП с последующим делистингом имела место у 77 пациентов – кандидатов на ТП, получавших комбинированную терапию (наложение TIPS, противовирусная терапия HCV- и HBV-инфекции, лечение АИГ азатиоприном). Рекомпенсация ЦП отмечалась у 61% больных АБП, 16% пациентов с HCV-ассоциированным ЦП, 5% больных с АБП/HCV-ассоциированным ЦП. У остальных пациентов рекомпенсация ЦП с последующим делистингом была связана с HBV-индуцированным ЦП – 4% случаев, АИГ – 5%, неалкогольным стеатогепатитом – 4%, ПСХ – 1%, криптогенным ЦП – 1%, саркоидозом – 3% случаев.

Мы установили, что на момент включения пациентов в ЛО показатели MELD и MELD-Na были значимо ниже в группе больных с наступившей рекомпенсацией ЦП по сравнению с группой пациентов с субкомпенсацией ЦП. Низкие показатели MELD при включении пациентов в ЛО увеличивали вероятность развития рекомпенсации, а высокие показатели MELD, напротив, служили негативными предикторами для больных с декомпенсированным HCV-циррозом, получавших противовирусную терапию, и декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии [13, 23].

Проведенные нами исследования позволяют утверждать, что рекомпенсация ЦП обусловлена воздействием ряда факторов: эффективностью противовирусной терапии, абстиненцией больных АБП, терапией иммуносупрессантами аутоиммунных заболеваний печени, комплексной терапией ПЭ, назначением мочегонных средств и карведилола. К важным составляющим терапии следует

отнести наложение TIPS, проведение азигопортального разобщения по оригинальной методике, эндоскопического лигирования вен пищевода. На фоне таких мероприятий значимо снижаются показатели MELD и MELD-Na, индекс по шкале Чайлда – Пью, уменьшаются уровни билирубина, щелочной фосфатазы, МНО, повышается содержание тромбоцитов и лейкоцитов. В проведенных исследованиях показано увеличение уровня альбумина и снижение концентрации билирубина на 12-й и 24-й неделях после достижения устойчивого вирусологического ответа, что коррелирует со снижением показателей по шкалам MELD и Чайлда – Пью. Так, в исследовании SOLAR лечение декомпенсированного HCV-ассоциированного ЦП комбинацией софосбувира и ледипасвира ± рибавирина в течение 12 и 24 недель способствовало улучшению показателей MELD у 60% пациентов к 12-й неделе после окончания терапии. У 20% пациентов наблюдалось ухудшение, несмотря на проводимую терапию [27, 28]. Аналогичное улучшение показателей MELD продемонстрировано в исследовании ALLY-1 с участием 53% пациентов с ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью и 27% пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью. Пациенты получали комбинацию софосбувира, даклатасвира и рибавирина в течение 12 недель [29]. В европейском многоцентровом ретроспективном исследовании с участием 103 пациентов с декомпенсированным ЦП без гепатоцеллюлярной карциномы, включенных в ЛО ТП, назначали терапию с использованием различных режимов прямых противовирусных средств. Авторы указали на рекомпенсацию (инактивацию ЦП) с последующим делистингом в 35 и 20% случаев соответственно.

В исследовании L.S. Belli и соавт. независимыми предикторами клинического улучшения, приведшего к деактивации ЦП, стали увеличение индекса MELD и концентрации альбумина [23].

Значительное улучшение (инактивация ЦП) было достигнуто у пациентов с декомпенсированным ЦП с индексом MELD выше 20 пунктов. У 142 пациентов последующее наблюдение в течение 58 месяцев обусловило делистинг в 24% случаев по достижении градации А по шкале Чайлда – Пью и отсутствие клинической декомпенсации.

С помощью логистической регрессии нами установлено, что уровень лейкоцитов на момент включения больных в ЛО является независимым предиктором развития делистинга вследствие рекомпенсации у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени. Данная модель характеризуется высокой предсказательной способностью, чувствительностью и специфичностью, о чем свидетельствуют показатели AUC для этой независимой переменной (0,805; 95% ДИ 0,711–0,898;  $p < 0,001$ ) и ROC-кривая.

Можно предположить, что снижение уровня лейкоцитов у больных ЦП обеих когорт в нашем исследовании связано с портальной гипертензией. Как известно, увеличение селезенки у больных ЦП обычно сопровождается развитием гиперспленизма – основной причины лейкопении и тромбоцитопении [30]. Тем не менее точные эффекторные механизмы спленомегалии и гиперспленизма остаются неясными. Предполагают, что наиболее вероятными причинами этих феноменов являются нарушение гемодинамики вследствие портальной гипертензии, повреждение ткани селезенки и высвобождение сигнальных молекул, индуцированных воспалением [31, 32].

Согласно нашим данным, рекомпенсация ЦП ассоциируется со значимым различием между концентрацией лейкоцитов в сравниваемых группах при включении пациентов в ЛО, что, вероятно, отражает меньшую выраженность гиперспленизма и портальной гипертензии. Данное предположение подтверждается расчетом ОШ:



у больных с уровнем лейкоцитов  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$  на момент включения в ЛО вероятность развития рекомпенсации ЦП увеличивается в 1,745 раза (95% ДИ 1,391–2,188). Важный момент: содержание тромбоцитов и лейкоцитов у больных с рекомпенсацией ЦП значимо увеличивается после терапии.

### Заключение

Настоящее исследование показало, что у больных с декомпенсированным ЦП возможна ре-

компенсация ЦП (деактивация) с последующим делистингом. Вероятно, для этой категории пациентов существуют «критические точки возврата и невозврата». Обратимость повреждений печени представляется длительным процессом, а наступившая рекомпенсация ЦП требует последующего контроля за пациентами, поскольку не исключена вероятность обострения (декомпенсации) и, как следствие, повторного включения больных в ЛО ТП. Тем не менее рекомпенсация

ЦП с последующим делистингом позволяет в условиях дефицита органа для ТП провести эту операцию пациентам, которые наиболее близки к «критической точке невозврата», для спасения их жизни.

При включении кандидатов на ТП в ЛО независимым предиктором развития рекомпенсации ЦП и последующего делистинга является уровень лейкоцитов крови  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$ . ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Katsounas A., Canbay A. Intensive care therapy for patients with advanced liver diseases // *Visc. Med.* 2018. Vol. 34. № 4. P. 283–289.
2. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. № 1. P. 217–231.
3. Fleming K.M., Aithal G.P., Card T.R., West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. № 1. P. 79–84.
4. Ginés P., Quintero E., Arroyo V. et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors // *Hepatology.* 1987. Vol. 7. № 1. P. 122–128.
5. Planas R., Montoliu S., Balleste B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 11. P. 1385–1394.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. № 3. P. 397–417.
7. Suraweera D., Sundaram V., Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions // *Gut Liver.* 2016. Vol. 10. № 4. P. 509–519.
8. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W., Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. № 3. P. 922–938.
9. Adam R., Karam V., Cailliez V. et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation // *Transpl. Int.* 2018. Vol. 31. № 12. P. 1293–1317.
10. Toniutto P., Zanetto A., Ferrarese A., Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantation // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 317–327.
11. Mustian M.N., Shelton B.A., MacLennan P.A. et al. Ethnic and age disparities in outcomes among liver transplant waitlist candidates // *Transplantation.* 2019. Vol. 103. № 7. P. 1425–1432.
12. Vinaixa C., Strasser S.I., Berenguer M. Disease reversibility in patients with post-hepatitis C cirrhosis: is the point of no return

the same before and after liver transplantation? A Review // *Transplantation.* 2017. Vol. 101. № 5. P. 916–923.

13. Aravinthan A.D., Barbas A.S., Doyle A.C. et al. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study // *Transpl. Int.* 2017. Vol. 30. № 11. P. 1140–1149.
14. Wiesner R., Lake J.R., Freeman R.B., Gish R.G. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. № 12. Suppl. 3. P. S85–877.
15. Leise M.D., Kim W.R., Kremers W.K. et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. № 7. P. 1952–1960.
16. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // *Hepatology.* 2014. Vol. 60. № 2. P. 715–735.
17. Volk M.L., Hernandez J.C., Lok A.S., Marrero J.A. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. № 11. P. 1515–1520.
18. Коробка В.Л., Шаповалов А.М., Данильчук О.Я., Коробка Р.В. Способ хирургического лечения и профилактики рецидива кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка. Патент РФ № 2412657 // [www.freepatent.ru/images/patents/48/2412657/patent-2412657.pdf](http://www.freepatent.ru/images/patents/48/2412657/patent-2412657.pdf).
19. George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 3. P. 729–738.
20. Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149. № 6. P. 399–403.
21. Roberts S., Gordon A., McLean C. et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 8. P. 932–937.
22. Afdhal N., Everson G.T., Calleja J.L. et al. Effect of long-term viral suppression with sofosbuvir + ribavirin on hepatic venous pressure gradient in HCV-infected patients with cirrhosis and portal hypertension. 2015 International Liver Congress: 50<sup>th</sup>

гастроэнтерология



- Annual Meeting of the European Association of the Study of the Liver (EASL). 2015. Abstr. LP13.
23. Belli L.S., Berenguer M., Cortesi P.A. et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study // J. Hepatol. 2016. Vol. 65. № 3. P. 524–531.
  24. Macken L., Gelson W., Priest M. et al. Efficacy of direct-acting antivirals: UK real-world data from a well-characterised predominantly cirrhotic HCV cohort // J. Med. Virol. 2019. [Epub ahead of print]
  25. Perricone G., Duvoux C., Berenguer M. et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting // Liver Int. 2018. Vol. 38. № 12. P. 2170–2177.
  26. Jang J.W., Choi J.Y., Kim Y.S. et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis // Hepatology. 2015. Vol. 61. № 6. P. 1809–1820.
  27. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease // Gastroenterology. 2015. Vol. 149. № 3. P. 649–659.
  28. Manns M., Samuel D., Gane E.J. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial // Lancet Infect. Dis. 2016. Vol. 16. № 6. P. 685–697.
  29. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence // Hepatology. 2016. Vol. 63. № 5. P. 1493–1505.
  30. Idriss R., Hasse J., Wu T. et al. Impact of prior bariatric surgery on perioperative liver transplant outcomes // Liver Transpl. 2019. Vol. 25. № 2. P. 217–227.
  31. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. № 10. P. 2936–2939.
  32. Shah S.H., Hayes P.C., Allan P.L. et al. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 91. № 12. P. 2580–2583.

### Recompensation of Patients with Terminal Liver Diseases is a Difficult but Achievable Goal of Therapy

V.L. Korobka, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Ye.S. Pak<sup>1,2</sup>, V.D. Pasechnikov, MD, PhD, Prof.<sup>1,3</sup>, M.Yu. Kostykin, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup> Rostov State Medical University

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University

Contact person: Viktor D. Pasechnikov, pasetchnikov@mail.ru

**The Purpose** – to determine the factors (predictors) predicting of liver cirrhosis (LC) recompensation development, with the following delisting, at the time of patients inclusion in the waiting list for liver transplantation, and as well to assess the dynamics of laboratory parameters of liver function and indices on the scales MELD, Child – Pugh score in the course of conducting therapy.

**Material and methods.** Conducted the prospective research of ‘case – control’ type. The cohort ‘case’ included 24 adult patients with decompensated liver diseases of various etiologies included in the waiting list for liver transplantation and later dropped out of it due to LC recompensation. The cohort ‘control’ consisted of 71 patients with decompensated liver diseases, who were included in the waiting list in the same period of time and who developed subcompensation of the LC.

**Results.** The logistic regression model was used to determine the independent predictors of delisting due to LC recompensation. A significant predictor of LC recompensation became the parameter of blood leukocytes when included in the waiting list ( $p = 0.005$ ). The predictive value of the detected predictor was confirmed by ROC-analysis (Receiver Operating Characteristic). The area under the ROC-curve (Area Under Curve) for the number of leukocytes in the blood was equal to 0.805 (95% confidence interval (CI) 0.711–0.898,  $p < 0.001$ ). The odds ratio for the outcome of the recompensation, provided that the number of leukocytes when included in the waiting list  $\geq 3,1 \times 10^9/l$ , was equal to 1,745 (95% CI 1,391–2,188).

The conducted therapy resulted in the significant increase in platelets and leukocytes in the blood, the decrease in alkaline phosphatase, bilirubin, international normalized ratio (INR), meld and Child – Pugh indices in patients with LC recompensation.

**Conclusion.** The study showed the possibility of LC recompensation after the termination of the activity of factors causing its decompensation. The independent predictor of the development of LC recompensation and subsequent delisting of patients appeared to be the number of blood leukocytes  $\geq 3,1 \times 10^9/l$  at the time of inclusion of patients in the waiting list for liver transplantation. Combination therapy caused the significant decrease in the indices on the MELD scale and Child – Pugh score, the increase in the number of platelets and leukocytes in the blood, a decrease in bilirubin, alkaline phosphatase, in INR in patients with LC recompensation.

**Key words:** waiting list of liver transplantation, delisting due to liver cirrhosis recompensation, predictors of delisting



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
Северо-Запад»

**13-14** сентября 2019 г.  
Санкт-Петербург

**III Межрегиональная  
научно-практическая конференция  
с международным участием  
«Мультидисциплинарный  
подход в гастроэнтерологии»**

Государственная резиденция «К 2»  
Набережная Малой Невки, д. 6

Подробная информация на сайте:

<https://gastro-gepa.ru>

Тел.: +7 (931) 230-88-75



# Характеристика гастродуоденальной патологии у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни

В.В. Цуканов, д.м.н., проф., Ю.Л. Тонких, к.м.н., А.В. Васютин, к.м.н.

Адрес для переписки: Владислав Владимирович Цуканов, gastro@impn.ru

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Характеристика гастродуоденальной патологии у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-28-31

**Цель** – изучить распространенность и клинические особенности гастродуоденальной патологии у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни.

**Методы.** Клинический скрининг гастродуоденальной патологии проведен одномоментным (поперечным) методом в пос. Атаманово Сухобузимского района Красноярского края. Скрининг сплошным методом выполнен у 295 детей-европеоидов (137 мальчиков, 158 девочек) школьного возраста (охват – 93,7%) и 571 взрослого (258 мужчин, 313 женщин) – родителей пациентов (охват – 82,4%). Эзофагофибrogастродуоденоскопия выполнена по 40%-ной случайной выборке 241 взрослому (105 мужчин и 136 женщин) и 121 ребенку (62 мальчика, 59 девочек). *Helicobacter pylori* определяли тремя разными методами: морфологическим, уреазным и серологическим. Морфологический и уреазный тесты применялись у 123 взрослых пациентов и 102 детей. IgG H. pylori определялись у 504 взрослых и 265 детей.

**Результаты.** Распространенность язвенных и эрозивных дефектов гастродуоденальной зоны у детей составила 13,5%. В возрастной группе 12–17 лет частота язвенных и эрозивных дефектов была в 3,4 раза выше, чем в возрастной группе 7–11 лет. У взрослых пациентов частота язвенной болезни составила 11,2%. Частота обсемененности H. pylori, язвенных и эрозивных дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни превышала таковую у детей, родители которых не имели данного заболевания.

**Заключение.** Установлена выраженная ассоциация частоты язвенных и эрозивных дефектов гастродуоденальной зоны и показателей обсемененности H. pylori у детей с наличием язвенной болезни в семейном анамнезе.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, дети, семейный подход

## Введение

Частота язвенной болезни у детей ниже, чем у взрослых. По данным разных авторов, данная патология встречается в педиатрической популяции у 2–3% пациентов [1, 2]. У детей, как и у взрослых, язвенная болезнь ассоциирована с инфекцией *Helicobacter pylori* [3].

В настоящее время педиатрическим аспектам диспепсии уделяется особое внимание, активно изучаются ее распространенность, диагностика и методы лечения [4]. Патология верхнего отдела пищеварительного тракта в России с учетом семейного анамнеза редко становится предметом исследований [5, 6], в связи с чем актуальность выполненной нами работы не вызывает сомнений.

## Материал и методы

Клинический скрининг гастродуоденальной патологии проведен одномоментным (поперечным) методом в пос. Атаманово Сухобузимского района Красноярского края. Скрининг сплошным методом выполнен у 295 детей-европеоидов (137 мальчиков, 158 девочек) школьного возраста (охват – 93,7%) и у 571 взрослого (258 мужчин, 313 женщин) – родителей пациентов (охват – 82,4%). Средний возраст детей – 12,4 года, взрослых – 39,9 года. Скрининг сопровождался заполнением стандартных анкет для выявления гастроэнтероло-



гических заболеваний. На основании анкет анализировались жалобы, анамнез, социальный статус и объективное состояние пациентов.

Инструментальное и лабораторное обследование детей для дифференциальной диагностики диспепсии с органической патологией желудочно-кишечного тракта выполнялось после подписания их родителями информированного согласия, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера (протокол № 9 от 15 мая 2014 г.).

У взрослых и детей эзофаго-фиброгастроуденоскопия с помощью видеогастроскопа Olympus GIF 180, а также забор биопсий для диагностики язвенных и эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) выполнены по 40%-ной случайной выборке у 241 взрослого (105 мужчин, 136 женщин) и 121 ребенка (62 мальчика, 59 девочек). Различали эрозии и язвы желудка и ДПК с описанием формы, размеров, локализации (большая или малая кривизна, кардиальный, физикальный или пилорический отдел желудка, луковица или нисходящая часть дуоденума), стадии заболевания (острая/хроническая эрозия, открытая язва, красный рубец, белый рубец).

*Helicobacter pylori* определяли тремя разными методами: морфологическим (в биоптатах из антрального отдела желудка после окраски по Гимзе и световой микроскопии), уреазным (в биоптатах из антрального отдела желудка с помощью реактива, приготовленного по прописи: мочевины – 2 г, фенолрот – 0,5% – 10 мл, азид Na – 20 мг в 100 мл 0,01М фосфатного буфера pH=5,5) и серологическим (иммуноферментный анализ (ИФА) на ИФА-анализаторе

Таблица 1. Распространенность *H. pylori* у детей разных возрастных групп

Пол, возраст	IgG <i>H. pylori</i> (n=265)		<i>H. pylori</i> , морфологический тест (n=102)		<i>H. pylori</i> , уреазный тест, (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Мальчики 7–11 лет	28	56,0	15	65,2	15	65,2
2. Мальчики 12–17 лет	44	59,5	19	76,0	20	80,0
3. Мальчики, всего	72	58,1	34	70,8	35	72,9
4. Девочки 7–11 лет	31	54,4	15	68,2	15	68,2
5. Девочки 12–17 лет	52	61,9	23	71,9	24	75,0
6. Девочки, всего	83	58,9	38	70,4	39	72,2
<b>Всего</b>	<b>155</b>	<b>58,5</b>	<b>72</b>	<b>70,6</b>	<b>74</b>	<b>72,5</b>
ОШ; ДИ; p <sub>1-2</sub>	0,87; 0,42–1,79; 0,8		0,59; 0,17–2,08; 0,6		0,47; 0,13–1,72; 0,4	
ОШ; ДИ; p <sub>4-5</sub>	0,73; 0,37–1,45; 0,5		0,84; 0,26–2,74; >0,9		0,71; 0,21–2,38; 0,8	
ОШ; ДИ; p <sub>3-6</sub>	0,97; 0,59–1,58; >0,9		1,02; 0,44–2,40; 0,9		1,04; 0,43–2,48; 0,9	

Примечание. Достоверность определена с помощью критерия ОШ.

«СтатФакс-3000» с использованием тест-системы реактивов фирмы «Биохит» (Финляндия) для выявления антител к *H. pylori*). При этом морфологический и уреазный тесты выполнены 102 детям и 123 взрослым, определение IgG *H. pylori* – 265 детям и 504 взрослым. Охват в педиатрической и взрослой популяции составил 89,8 и 88,3% соответственно.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7,0 и SPSS v.12.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (s), среднюю ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий средних устанавливалась в доверительном интервале (ДИ) более 95% по t-критерию Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков рассчитывали отношение шансов (ОШ) и ДИ для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при p ≤ 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Распространенность язвенных и эрозивных дефектов у детей составила 13,5% (у мальчиков – 17,6%, девочек – 9,8%; p > 0,1),

распространенность язвенной болезни – 0,9% (у мальчиков – 1,5%, девочек – 0%). Отмечалось влияние возраста на частоту эрозивных и язвенных поражений гастроуденальной зоны. В возрастной группе 12–17 лет этот показатель был равен 15,9%, в возрастной группе 7–11 лет – 4,7% (ОШ 3,81; ДИ 1,56–9,28; p = 0,003).

У взрослых пациентов частота язвенной болезни составила 11,2% (16,2% у мужчин и 7,4% у женщин; ОШ 2,38; ДИ 1,06–5,37; p = 0,05). Соотношение язвенной болезни ДПК к язвенной болезни желудка – 4:1. Полученные данные соответствуют результатам исследования распространенности язвенной болезни, проведенного нами среди населения г. Красноярск [7]. Очевидного снижения распространенности язвенной болезни в обследованных регионах не зарегистрировано.

Общие показатели обсемененности *H. pylori* у детей составили 71,6% при использовании морфологического метода, 72,5% – в случае применения уреазного теста. IgG *H. pylori* диагностировались с частотой 58,5%. Зависимость частоты выявления *H. pylori* от пола и возраста в педиатрической популяции не установлена (табл. 1).

*H. pylori* выявлена у 93,8% детей с язвенными и эрозивными дефектами гастроуденальной



Таблица 2. Частота жалоб у детей

Жалобы	Дети с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни (n = 32)		Дети без отягощенного семейного анамнеза по язвенной болезни (n = 214)		p; ОШ; ДИ
	абс.	%	абс.	%	
1. Боль в эпигастрии	абс.	12	15		< 0,001; 7,85; 3,28–18,79
	%	37,5	7,5		
2. Чувство тяжести в эпигастрии	абс.	13	34		0,002; 3,62; 1,65–7,93
	%	40,6	15,9		
3. Отрыжка	абс.	18	49		< 0,001; 4,27; 2,00–9,10
	%	56,3	22,9		
4. Тошнота	абс.	14	39		0,002; 3,48; 1,61–7,52
	%	43,8	18,2		
5. Рвота	абс.	2	5		0,5; 3,12; 0,67–14,60
	%	6,3	2,3		
6. Метеоризм	абс.	9	29		0,06; 2,57; 1,09–5,93
	%	28,1	13,6		

Примечание. Достоверность определена с помощью критерия ОШ.

Таблица 3. Показатели обсемененности инфекции *H. pylori* у детей

Показатели обсемененности	Дети с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни (n <sub>1,4-6</sub> = 18; n <sub>2,3</sub> = 27)		Дети без отягощенного семейного анамнеза по язвенной болезни (n <sub>1,4-6</sub> = 103; n <sub>2,3</sub> = 238)		p; ОШ; ДИ
	абс.	%	абс.	%	
1. Частота выявления <i>H. pylori</i> морфологическим методом	абс.	17	68		0,03; 6,75; 1,12–68,49
	%	94,4	66,0		
2. Частота выявления IgG <i>H. pylori</i>	абс.	23	132		< 0,01; 4,62; 1,55–1,76
	%	85,1	55,5		
4. Индекс обсемененности <i>H. pylori</i> (%)		47,3 ± 4,1		36,2 ± 3,9	< 0,05
5. Плотность обсемененности <i>H. pylori</i>		159,1 ± 8,2		128,4 ± 6,4	0,003
6. Индекс адгезии <i>H. pylori</i> (%)		33,6 ± 3,4		21,7 ± 2,0	0,003
7. Плотность адгезии <i>H. pylori</i>		99,1 ± 6,2		64,5 ± 5,3	< 0,0001

Достоверность определена с помощью критерия ОШ и t-критерия Стьюдента.

зоны и 66,1% детей без язвенных и эрозивных дефектов ( $p = 0,05$ ). Подтверждены известные данные о том, что *H. pylori* является фактором риска язвенных и эрозивных повреждений гастродуоденальной зоны у детей. Следует отметить, что инфекция *H. pylori* у детей часто становится предметом изучения [8]. В схеме лечения патологии желудка у детей эрадикация *H. pylori* должна занимать особое место. Частота жалоб, в том числе патогномичных для заболеваний желудка и ДПК, у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни значительно выше, чем у детей без такового (табл. 2).

Показатели обсемененности *H. pylori*, выявленной морфологическим и серологическим методами, также значительно выше у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни (табл. 3). Это согласуется с известными представлениями о важности семейной трансмиссии бактерии [9].

Язвенные и эрозивные дефекты в слизистой оболочке желудка и ДПК регистрировались у 41,7% детей, родители которых страдали язвенной болезнью, и 10,1% детей, у родителей которых язвенная болезнь отсутствовала (ОШ 6,28; ДИ 1,78–22,11;  $p = 0,009$ ). Эта информация представляется очень важ-

ной. Профилактика и лечение гастродуоденальной патологии у детей должны включать диагностику и лечение гастроэнтерологических заболеваний у их родителей.

### Заключение

Зарегистрирован высокий показатель распространенности инфекции *H. pylori* у детей, соответствующий показателям самых неблагоприятных в этом плане регионов мира [10, 11]. Очевидного снижения частоты язвенной болезни у взрослых пациентов не установлено, что подчеркивает социально-экономическую значимость проблемы.





Важным результатом проведенного исследования является ассоциация частоты язвенных и эрозивных дефектов гастродуоденальной зоны и показателей обсемененности *H. pylori* у детей с отягощенным семейным

анамнезом по язвенной болезни. В аспекте целесообразности изучения патогенеза [12] и разработки новых подходов к профилактике гастроэнтерологических заболеваний [13, 14] полученные данные представляются крайне

перспективными. Профилактику заболеваний необходимо начинать в детском возрасте. Предупреждение патологии у детей требует своевременной диагностики и лечения заболеваний у их родителей. ●

## Литература

1. Drumm B., Rhoads J.M., Stringer D.A. et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course // *Pediatrics*. 1988. Vol. 82. № 3. Pt. 2. P. 410–414.
2. Sierra D., Wood M., Kolli S., Felipez L.M. Pediatric gastritis, gastropathy, and peptic ulcer disease // *Pediatr. Rev.* 2018. Vol. 39. № 11. P. 542–549.
3. Bittencourt P.F., Rocha G.A., Penna F.J., Queiroz D.M. Gastrointestinal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents // *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2006. Vol. 82. № 5. P. 325–334.
4. Ganesh M., Nurko S. Functional dyspepsia in children // *Pediatr. Ann.* 2014. Vol. 43. № 4. P. e101–e105.
5. Цуканов В.В., Волкова А.Г., Куперштейн Е.Ю., Щербачев П.Л. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у детей из семей, проживающих в сельской местности // *Вопросы детской диетологии*. 2009. Т. 7. № 5. С. 30–33.
6. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Этнические аспекты распространенности изжоги у детей школьного возраста // *Доктор.Ру*. 2018. № 5 (149). С. 19–22.
7. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Перетягко О.В. Распространенность и факторы риска язвенной болезни // *Врач*. 2018. Т. 29. № 12. С. 63–65.
8. Kori M., Daugule I., Urbonas V. *Helicobacter pylori* and some aspects of gut microbiota in children // *Helicobacter*. 2018. Vol. 23. Suppl. 1. P. e12524.
9. Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. 2018. Vol. 23. Suppl. 1. P. e12514.
10. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.
11. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary // *Epidemiol. Infect.* 2016. Vol. 144. № 2. P. 225–233.
12. Cappellesso R., Fassan M., Hanspeter E. et al. HER2 status in gastroesophageal cancer: a tissue microarray study of 1040 cases // *Hum. Pathol.* 2015. Vol. 46. № 5. P. 665–672.
13. Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment // *Gut*. 2016. Vol. 65. № 5. P. 721–725.
14. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 8. С. 124–127.

## Characteristics of Gastrointestinal Pathology in Children in Families of Parents with Peptic Ulcer Disease

V.V. Tsukanov, MD, PhD, Prof., Yu.L. Tonkikh, PhD, A.V. Vasyutin, PhD

Federal Research Centre 'Krasnoyarsk Science Centre' of the Siberian Branch of Russian Academy of Science

Contact person: Vladislav V. Tsukanov, gastro@impn.ru

**Aim** – to study the prevalence and clinical features of gastrointestinal pathology in children in families of parents with peptic ulcer disease.

**Methods.** Clinical screening of gastrointestinal pathology was carried out by the single-step (transverse) method in the village of Atamanovo of the Sukhobuzimsky district of the Krasnoyarsk region and performed by the continuous method in 295 Caucasoids children (137 boys and 158 girls) of school age (coverage 93.7%) and 571 adults (258 men and 313 women) from among the parents of patients (coverage 82.4%). Esophagogastroduodenoscopy was performed on 40% of a random sample in 241 adults (105 men and 136 women) and in 121 children (62 boys and 59 girls). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was determined by three different methods: morphological, urease, and serological. The morphological and urease methods were used to examine 123 adult patients and 102 children. *H. pylori* IgG was determined in 504 adults and 265 children.

**Results.** The prevalence of ulcerative and erosive defects of the gastrointestinal zone in children was 13.5%. In the age group of 12–17 years, the frequency of ulcerative and erosive defects was 3.4 times higher than in the age group of 7–11 years. In adult patients, the incidence of peptic ulcer was 11.2%. The frequency of contamination of *H. pylori*, ulcerative and erosive defects of the gastrointestinal mucosa was higher in children in families of parents with peptic ulcer disease, compared with children from families where the parents had no peptic ulcer.

**Conclusion.** We found a high association of the frequency of ulcerative and erosive defects of the gastrointestinal zone and the indicators of *H. pylori* contamination in children with the presence of peptic ulcer in their parents.

**Key words:** peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, children, family approach

гастроэнтерология



<sup>1</sup> 3-й Центральный  
военный клинический  
госпиталь  
им. А.А. Вишневого

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет  
пищевых производств

<sup>3</sup> ООО «ТНК СИЛМА»

# Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее

А.И. Павлов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Хованов, к.м.н.<sup>3</sup>, А.К. Хаваншанов<sup>1</sup>,  
Ж.В. Фадина<sup>1</sup>, А.Б. Шамес, д.м.н.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-32-38

*В клинической практике часто встречаются неинфекционные заболевания, протекающие с диарейным синдромом. Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта приводит к нарушению ее барьерной функции. При этом повышается интестинальная проницаемость и возрастает риск развития эндотоксической агрессии. Это делает актуальным применение препаратов, способствующих восстановлению целостности энтерогематического барьера и препятствующих эндотоксемии. Уровень эндотоксемии также зависит от повышения продукции эндотоксина в кишечнике и недостаточной барьерной функции печени. Концентрация эндотоксина в сыворотке может служить диагностическим маркером для определения характера диарейного синдрома, фактором прогноза тяжести и длительности заболевания, а также эффективности проводимой терапии. В обзоре представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность применения и эффективность энтеросорбентов, в частности полиметилсилоксана полигидрата, в комплексной терапии неинфекционной диареи.*

**Ключевые слова:** энтеросорбция, неинфекционная диарея, эндотоксины

**П**овышенный интерес исследователей к эндотоксину (ЭТ) грамотрицательных бактерий, или липополисахариду (ЛПС), обусловлен не только его уникальной структурой и широким разнообразием биологических эффектов. Вызывая активацию лейкоцитов и макрофагов, ЭТ стимулирует продукцию эндогенного пирогена. При этом

для развития приступа лихорадки достаточно присутствия в инфузионном растворе бактериальных ЭТ в концентрации 1 нг/мл. Кроме того, происходит активация миелингоцитоза, системы комплемента, фактора некроза опухоли, антагонистов глюкокортикостероидов, интерферона, интерлейкинов и других медиаторов, синтеза острофазовых белков. Наблюдается

также поликлональная активация В-клеток [1].

Рост уровня ЭТ в крови может быть обусловлен как повышением его продукции в кишечнике, так и увеличением проницаемости энтерогематического барьера. Так, I. Vjarnason (1987) отмечал, что по меньшей мере энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными средствами, и болезнь Крона – две ситуации, которые действительно соответствуют современным представлениям о патофизиологии повышения проницаемости энтерогематического барьера. При этом степень повышения такой проницаемости, по-видимому, соответствует остроте заболевания и степени тяжести. Эндотоксикоз поддерживает метаболические нарушения, что способствует формированию порочного круга воспаления [2].

Непременное условие возникновения системной эндотоксинеми – недостаточность барьерной функции печени. К факторам риска развития системной эндотоксинеми относятся избыточная гибель кишечной микрофлоры (антибактериальная терапия, дисбактериоз), повышение проницаемости кишечного барьера (шок, дисбактериоз), замедление портального кровотока (застойная сердечная недостаточность, шок, портальная



гипертензия любой другой этиологии), болезни печени (цирроз, гепатит) и любые патологические процессы, сопровождающиеся шунтированием портального кровотока (шок, портальная гипертензия любой этиологии) и угнетением функциональной активности системы фиксированных макрофагов печени (шок, острый деструктивный панкреатит, общий наркоз, сахарный диабет и др.) [3].

Синдром эндотоксиновой агрессии сопутствует различным заболеваниям, а следовательно, по своему происхождению является многофакторным и развивается при накоплении ЭТ. Заболевания, которые сопровождаются нарушением кишечного барьера, могут быть самыми разнообразными и протекать как с изолированным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и вне пищеварительной системы. Нарушением энтерогемаического барьера сопровождаются язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), инфекционные заболевания, а также хронический запор [4].

А.А. Камалова выявила достоверно высокие уровни ЭТ в сыворотке крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и воспалительными заболеваниями желчного пузыря – хроническим холециститом и желчнокаменной болезнью [5].

Предполагается, что эндотоксинемия участвует в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (язвенный колит, болезнь Крона), колоректального рака и рака молочной железы, заболеваний дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит), аллергии и даже нервно-психических расстройств. В последние годы интерес к применению ЛАЛ-теста в клинической практике возрос. Уровень ЭТ в целях диагностики при различных патологических процессах определяют редко, несмотря на то что выявление ЭТ в крови внесено в номенклатуру медицинских услуг под кодом А09.05.107. Ус-

луга «Исследование эндотоксина в крови» включена в стандарты медицинской помощи [6].

Воздействовать на уровень ЭТ в крови можно по-разному. Однако наиболее изученной считается энтеральная детоксикация с помощью современных энтеросорбентов. Энтеросорбенты эффективно связывают и выводят из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, а также используются в лечебных и профилактических целях [7, 8]. Современные энтеросорбенты, которые представлены, в частности, полиметилсилоксана полигидратом (ПМСПП), имеют относительно высокую молекулярную массу и в отличие от твердых сорбентов на основе угля, глины, диоксида кремния не обладают мембранотропным эффектом, не проникают через энтерогемаический барьер, а следовательно, работают только в кишечнике.

Механизм лечебного действия энтеросорбентов связан с прямым и опосредованным эффектом [9]. Прямое действие сводится к извлечению, фиксации и выведению из ЖКТ бактериальных токсинов, поглощению эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина), сорбции патогенных, условно патогенных микроорганизмов, вирусов, связыванию газов [10, 11]. Благодаря опосредованному эффекту поддерживается нормальный микробиоценоз кишечника, что улучшает пищеварение и обеспечивает высокую метаболическую активность энтероцитов [12]. Такие частицы размером менее микрометра свободно проникают из кишечника через энтерогемаический барьер и попадают в кровь и другие среды организма [13].

ПМСПП является кремнийорганическим полимером, поровое пространство которого заполнено водой. Пористая структура ПМСПП образована микрогранулами. На поверхности раздела фаз, то есть на поверхности микроглобул ПМСПП, присутствуют

метильные группы (гидрофобные) и гидроксильные радикалы (гидрофильные). Количество гидрофобных групп превышает число гидрофильных, что в принципе и определяет гидрофобные свойства сорбента [14–17]. Частицы ПМСПП обычно образуют непрерывную сеть в суспензии для уменьшения взаимодействия гидрофобных групп  $\text{SiCH}_3$  с водой. Эти частицы можно рассматривать как двумерные листы, а не трехмерные твердые частицы. Водные суспензии ПМСПП характеризуются высокой вязкостью [18]. Частицы ПМСПП повышенной вязкости покрывают участки слизистой оболочки и защищают ее от повреждающего воздействия токсинов бактерий и различных активных химических соединений, например деконъюгатов солей желчных кислот, повреждающих слизистую оболочку ЖКТ. Поглощительный и защитный эффекты ПМСПП обусловлены его физико-химическими свойствами. Пористая структура гелеобразующей матрицы определяет поглощительную способность по механизму молекулярной адсорбции и позволяет адсорбировать преимущественно среднемолекулярные токсические вещества и метаболиты (в частности, билирубин, продукты распада белков) [15, 19–21]. Благодаря гелеобразной консистенции ПМСПП поглощает высокомолекулярные токсические вещества по механизму соосаждения в геле (бактериальные токсины) и проявляет защитные свойства. ПМСПП характеризуется выраженной способностью поглощать молекулы ЛПС. Суточная доза ПМСПП связывает 410 мг ЛПС [14]. Сказанное объясняет интерес к полимерным кишечным адсорбентам с относительно высокой молекулярной массой.

Следует отметить, что многие хронические заболевания затрагивают кишечник и сопровождаются диарейным синдромом. Современные энтеросорбенты продемонстрировали эффективность в нормализации уровня ЭТ крови на животных моделях.

гастроэнтерология

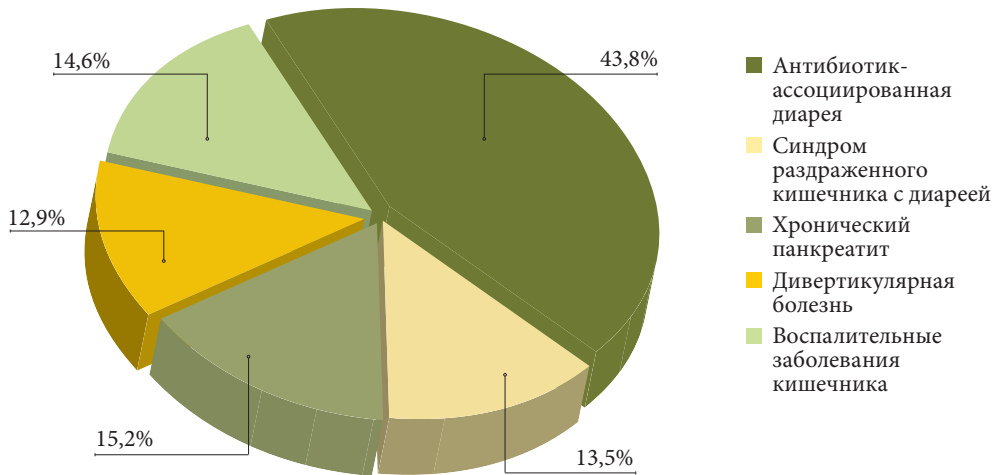


Рис. 1. Структура заболеваний, протекавших с синдромом диареи

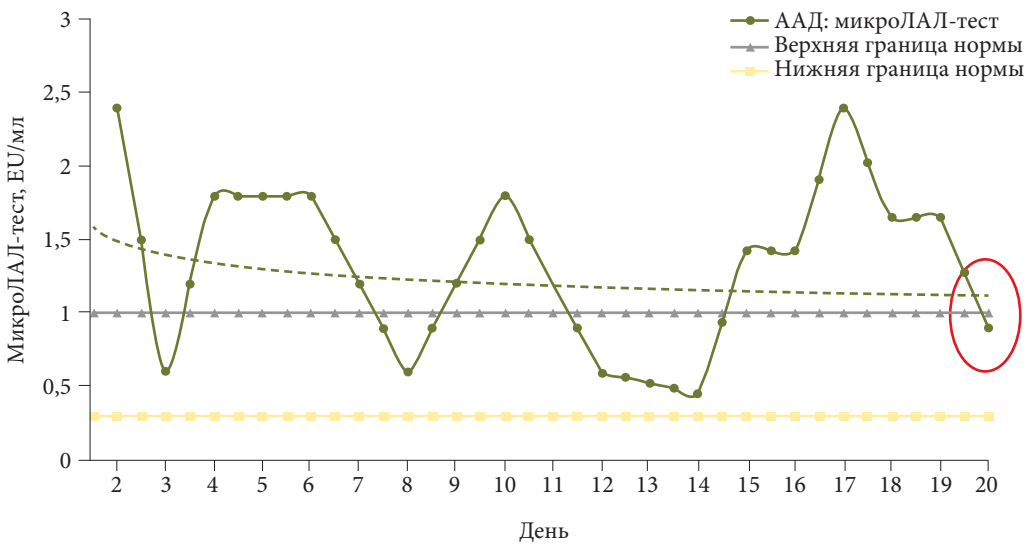


Рис. 2. МикроЛАЛ-тест при ААД

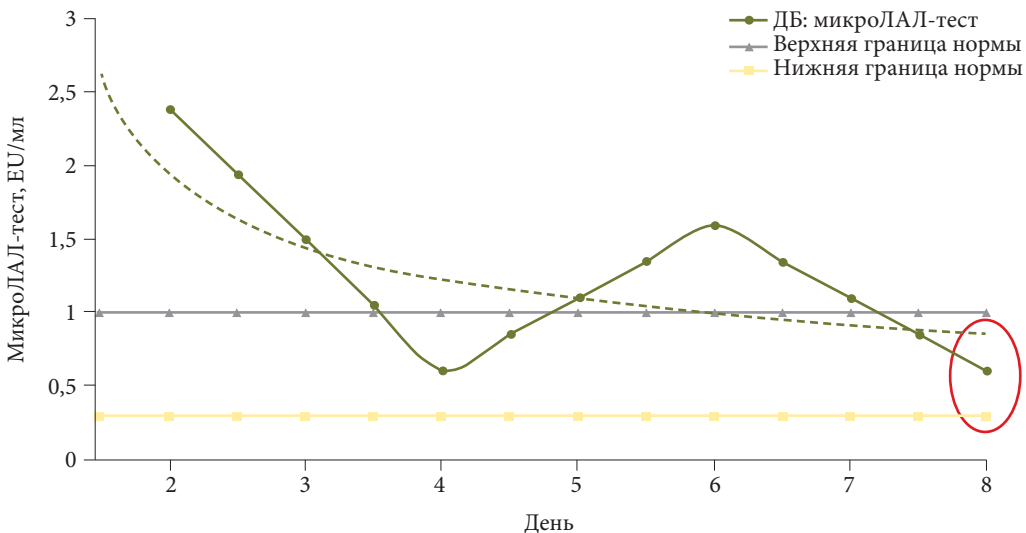


Рис. 3. МикроЛАЛ-тест при ДБ

Так, показано статистически достоверное сокращение продолжительности лечения диареи неинфекционного генеза на фоне современной энтеросорбционной терапии [22]. В то же время следует признать целесообразным изучение возможностей современной энтеросорбции в коррекции уровня эндотоксинемии как патогенетическое обоснование терапии у пациентов с неинфекционной диареей.

## Материал и методы

В многопрофильном стационаре в 2017–2018 гг. нами изучалась концентрация ЭТ в сыворотке пациентов с диарейным синдромом неинфекционного генеза различной этиологии: СРК с диареей (СРК-Д), хроническим панкреатитом (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью, дивертикулярной болезнью (ДБ) толстой кишки, антибиотик-ассоциированной диареей (ААД), ВЗК, в частности язвенным колитом (рис. 1).

## Характеристика пациентов

В исследовании участвовал 171 пациент (64,5% мужчин, 35,5% женщин). У 23 (13,5%) пациентов диагностирован СРК-Д, у 22 (12,9%) – ДБ толстой кишки, у 25 (14,6%) – ВЗК, в частности язвенный колит, у 26 (15,2%) – обострение ХП, протекавшего с внешнесекреторной недостаточностью и синдромом мальабсорбции. Наибольший процент (43,8%) составили пациенты с ААД различной степени тяжести (n = 75). Преобладали мужчины (64,5%). Ведущей нозологией являлась ААД (51,6%): 81,2% мужчин (средний возраст – 62,7 года), 18,8% женщин (средний возраст – 59,8 года). СРК-Д и ВЗК (язвенный колит) встречались в 12,9% случаев. СРК-Д преобладал у женщин – 75% (средний возраст женщин – 59,3 года, мужчин – 36,5 года), язвенный колит – у мужчин – 75% (средний возраст мужчин – 47,2 года, женщин – 35,3 года). ДБ и ХП диагностированы с одинаковой частотой – 9,7%. При этом и ДБ, и ХП чаще регистрировались у женщин – 66,6% (средний возраст женщин с ДБ – 79



лет, мужчин – 78 лет, средний возраст женщин с ХП – 70,5 года, мужчин – 65 лет).

Все пациенты получали терапию основного заболевания, согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по соответствующей нозологии. Лечение ВЗК проводилось на основании рекомендаций Европейского общества колопроктологов и Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов и клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Пациенты случайным образом были разделены на три группы. 60 пациентам первой группы в комплексной терапии назначали ПМСПГ дробно по 15 г три раза в день в суточной дозе 45 г/сут. 56 пациентов второй группы дополнительно к базовой терапии получали диоктаэдрический смектит 3,76 г три пакетика в сутки. Оба препарата назначались в промежутке между приемом пищи и других препаратов. 55 пациентов третьей группы сорбенты не получали.

В ходе исследования оценивали влияние энтеросорбентов на частоту стула и длительность стационарного лечения, сравнивали эффективность ПМСПГ и диоктаэдрического смектита. Кроме того, изучалось наличие корреляции уровня ЭТ сыворотки с патогенезом (воспалительный, дисфункциональный) диарейного синдрома и тяжестью заболевания.

Сыворотка пациентов была исследована на содержание ЭТ с помощью ЛАЛ-теста, основанного на способности белкового лизата циркулирующих амебоцитов краба *Limulus polyphetus* сворачиваться (превращаться в гель) при инкубации с липополисахаридами (*Limulus Amebocyte Lysate*). Чувствительность способа менее 100 нг ЛПС в 1 мл анализируемой пробы. Концентрацию ЭТ оценивали при поступлении в стационар (на вторые-третьи сутки) и в динамике в процессе терапии. Интервал определяли в зависимости от но-

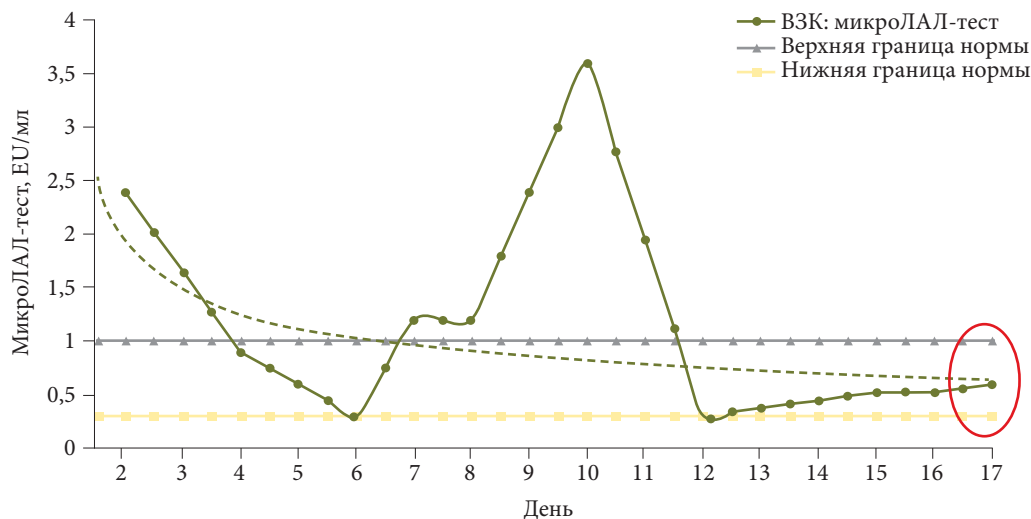


Рис. 4. МикроЛАЛ-тест при ВЗК

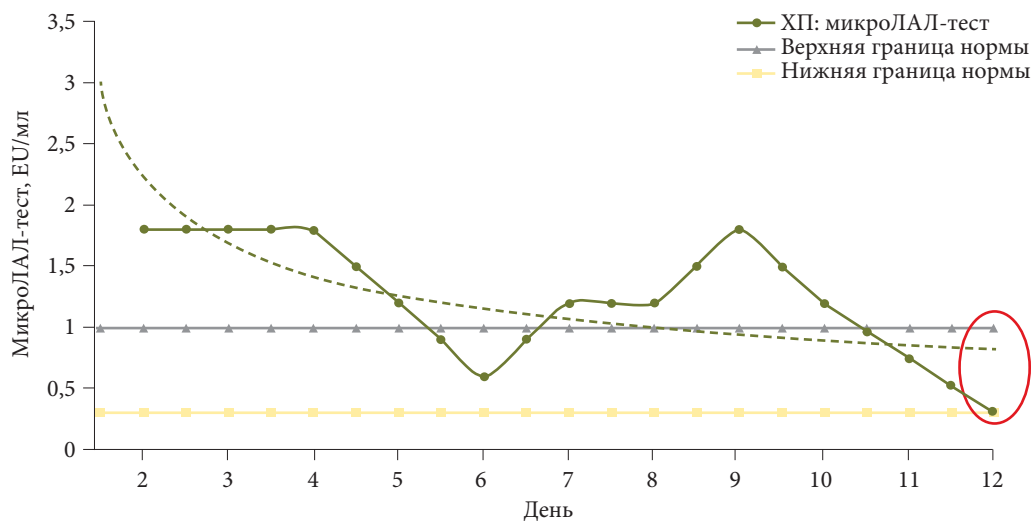


Рис. 5. МикроЛАЛ-тест при ХП

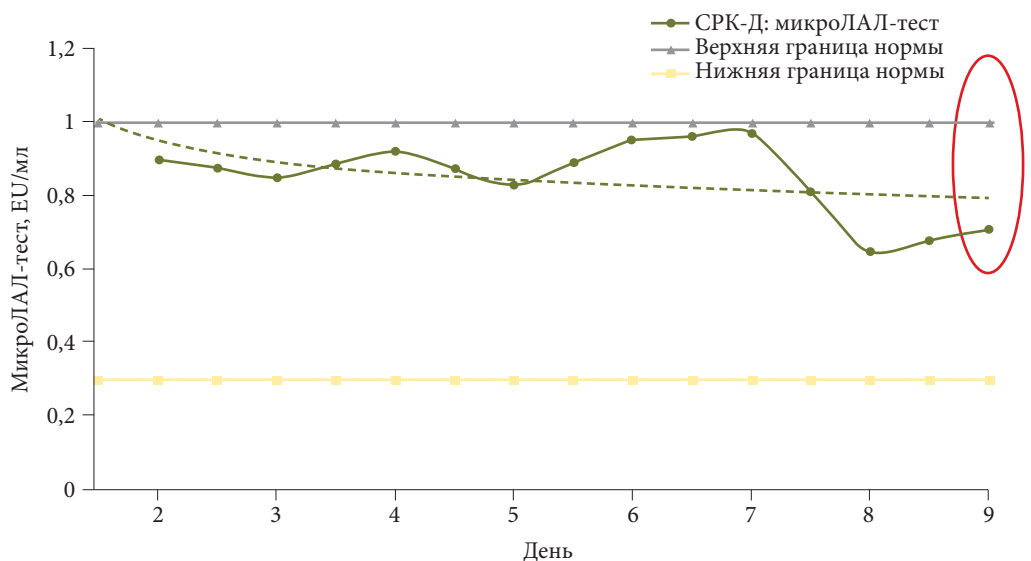


Рис. 6. МикроЛАЛ-тест при СРК-Д

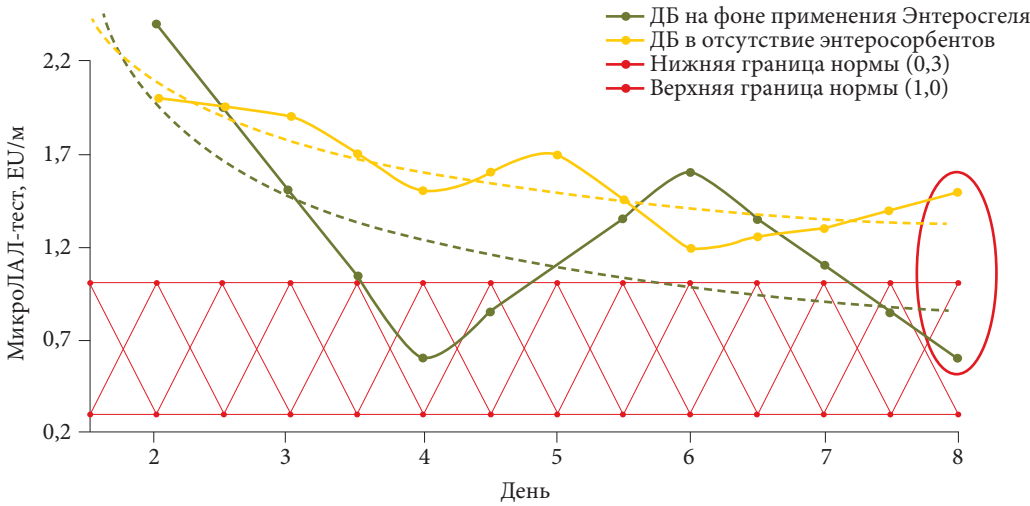


Рис. 7. МикроЛАЛ-тест: ДБ-2

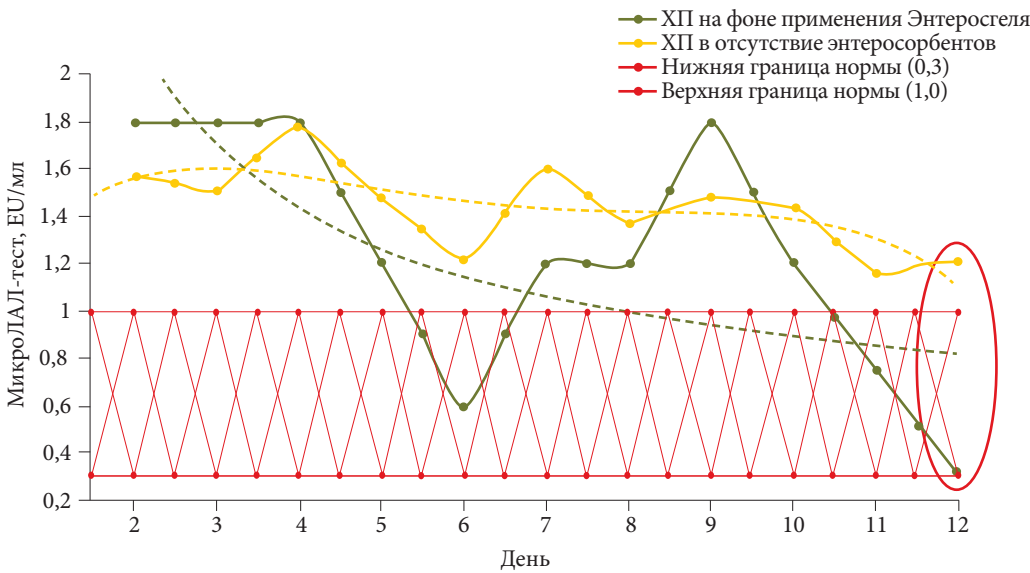


Рис. 8. МикроЛАЛ-тест: XI-2

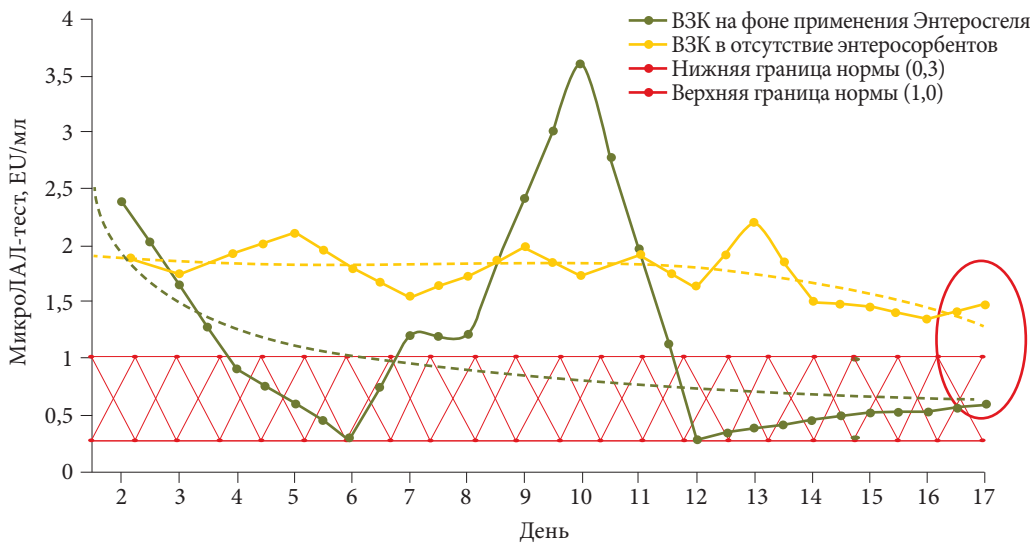


Рис. 9. МикроЛАЛ-тест: ВЗК-2

зологии и клинической картины. При ВЗК второй забор крови осуществлялся на 15–17-е сутки, при ДБ – на 6–8-е, при ХП – на 8–10-е, при СРК-Д – на 8–9-е, при ААД – на 10–13-е сутки. Некоторым пациентам с сохранявшимся диарейным синдромом забор крови выполняли трехкратно, последний раз – при нормализации стула, как правило на 18–20-е сутки. Клинически значимым считался уровень эндотоксинемии, который отражался в превышенных показателях ЛАЛ-теста. Референсные значения составили 0,3.

### Результаты и обсуждение

При ААД уровень ЭТ был повышен в начале заболевания и, несмотря на некоторое снижение, оставался повышенным к концу лечения через две недели на фоне положительной клинической динамики в виде купирования диареи или урежения частоты стула (рис. 2).

Эндотоксинемия (превышение нормы эндотоксина, определяемого с помощью ЛАЛ-теста) выявлена при ВЗК, ДБ, ХП (рис. 3–5). По мере купирования симптомов обострения основного заболевания эндотоксинемия разрешилась, уровень ЭТ (ЛАЛ-тест) вернулся к нормальным показателям в течение двух недель.

При СРК-Д (рис. 6), несмотря на частый стул, исходный уровень ЭТ был нормальным, к концу терапии несколько снизился. Корреляции между частотой стула и выраженностью эндотоксинемии при ЛАЛ-тестировании при поступлении пациентов в стационар не установлено ни при одной из исследуемых нозологий.

Таким образом, при воспалительных заболеваниях ЖКТ неинфекционного генеза в стадии обострения или при остром течении имеет место избыточная эндотоксинемия. В то же время при функциональных расстройствах кишечника таковой не наблюдается. При этом ААД сопровождается пролонгацией эндотоксикоза даже после купирования диарейного синдрома.

В результате проведенного лечения с применением ПМСПГ



удалось в более короткий срок добиться урежения стула независимо от генеза диареи: при ААД – на 13-е сутки (без энтеросорбентов – на 17-е), при ДБ – на 12–13-е (без энтеросорбентов – на 16-е), при ХП – на 9–10-е сутки (без энтеросорбентов – на 12-е сутки). Наилучший эффект достигнут при СРК-Д: на 9-е сутки лечения с применением ПМСПГ удалось практически нормализовать стул (в отсутствие энтеросорбентов сокращение частоты стула до одного-двух раз в день отмечалось на 14-е сутки). При лечении пациентов с ВЗК не установлено достоверной разницы в продолжительности диареи в группах с энтеросорбентом и без такового.

У пациентов с диареей, получавших комплексную терапию с использованием ПМСПГ, уровень ЭТ в крови снижался быстрее, чем у пациентов, не принимавших ПМСПГ (рис. 7–9). У больных ДБ, ХП и ВЗК уровень ЭТ в сыворотке крови нормализовался быстрее, чем у пациентов контрольной группы, что совпало по времени с клиническим излечением. При СРК-Д уровень ЭТ не превышал нормальных значений. При динамическом наблюдении в группе ПМСПГ также наблюдалось некоторое снижение ЭТ (рис. 10). У больных ААД нормализации повышенного уровня эндотоксина в сыворотке крови, несмотря на некоторое снижение, не зарегистрировано (рис. 11).

### Выводы

При воспалительных заболеваниях ЖКТ неинфекционного генеза имеет место повышенный уровень ЭТ, который нормализуется по мере купирования диарейного синдрома. В то же время при функциональных расстройствах кишечника значительного повышения уровня ЭТ не наблюдается. Уровень ЭТ в сыворотке крови при различных неинфекционных заболеваниях, сопровождающихся диарейным синдромом, зависит от активности воспаления, что позволяет использовать определение концентрации ЭТ сыворотки в динамике для оценки эффективности



Рис. 10. МикроЛАЛ-тест: СРК-Д-2

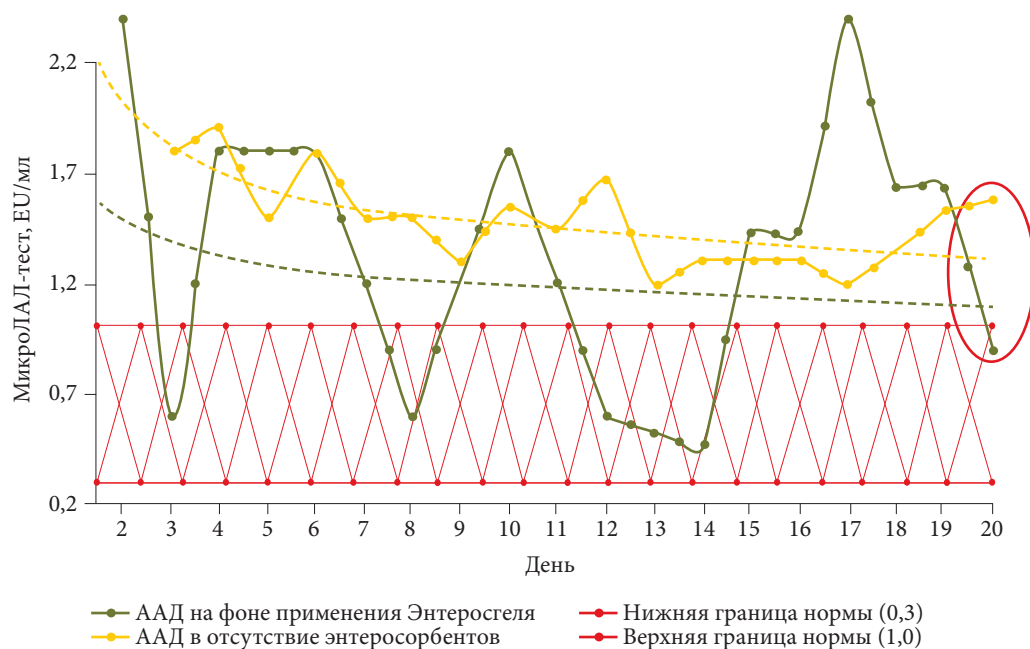


Рис. 11. МикроЛАЛ-тест: ААД-2

и коррекции проводимой терапии. Эффективность ПМСПГ при различных неинфекционных заболеваниях, сопровождающихся диарейным синдромом, может объясняться способностью ПМСПГ снижать повышенный уровень ЭТ в сыворотке крови до нормальных значений. Вероятно, снижение концентрации ЭТ – один из механизмов воздействия ПМСПГ

на течение воспалительных заболеваний ЖКТ неинфекционного генеза.

Определение ЭТ с помощью ЛАЛ-теста служит прогностическим маркером тяжести и длительности заболевания, а также позволяет провести дифференциальную диагностику функциональных и органических заболеваний ЖКТ. ☉



## Литература

1. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. 1996. Т. 58. № 2. С. 8–13.
2. Vjarnason I. Intestinal permeability // Gut. 1994. Vol. 35. Suppl. 1. P. S18–22.
3. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 4. С. 154–165.
4. Карпунин О.Ю., Шакуров А.Ф., Копорулина М.О. Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения // Практическая медицина. 2014. № 5 (81). С. 58–61.
5. Камалова А.А. Состояние микроэкологии желудочно-кишечного тракта у детей с хронической гастродуоденальной патологией: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Казань, 2011.
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (зарегистрирован в Минюсте России от 24.01.2012 № 23010).
7. Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике // Провизор. 2008. № 13. С. 45–49.
8. Козинец Г.П., Боярская А.М., Осадчая О.И., Пасечко Н.В. Энтеросорбция при ожоговой болезни. Киев: Богдана, 2009.
9. Беляков Н.А. Альтернативная медицина. СПб. – Архангельск: Северо-Западное книжное издательство, 1994.
10. Nguyen P.B., Vatier J. In vitro study of the chelating ability of smectite vis-à-vis bile salts and lysolecithins // Gastroenterol. Clin. Biol. 1984. Vol. 8. № 11. P. 877–878.
11. Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T., Parier J.L. A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit // Curr. Med. Res. Opin. 1982. Vol. 8. № 4. P. 233–241.
12. Беляева О.А., Семенов В.Г. Энтеросорбция в комплексной терапии заболеваний печени // Мистецтво лікування. 2005. № 7 (23).
13. Volkheimer G. The Phenomenon of persorption: persorption, dissemination, and elimination of microparticles. Old Herborn University Seminar Monograph 14: Intestinal translocation / Ed. by P.J. Heidt, P. Nieuwenhuis, V. Rusch, D. van der Waaij. Herborn Litterae, Herborn/Dill, Germany, 2001. P. 7–17.
14. Николаев В.Г. Энтеросгель. Киев: Богдана, 2010.
15. Слиякова И.Б., Денисова Т.И. Кремнийорганические адсорбенты: получение, свойства, применение. Киев: Наукова думка, 1988.
16. Mikhalovsky S., Khajibaev A. Biodefence. Advanced material and methods for health protection // NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. 2011.
17. Shevchenko Y.N., Dushanin B.M., Yashinina N.I. New silicon compounds – porous organosilicon matrices for technology and medicine / Silicon for chemistry industry. Sandefjord, Norway, 1996. P. 114–166.
18. Gun'ko V.M., Turov V.V., Zarko V. et al. Comparative characterization of polymethylsiloxane hydrogel and silylated fumed silica and silica gel // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 308. № 1. P. 142–156.
19. Барбова А.И. Сорбция ротавирусов человека и животных Энтеросгелем // Мікробіологічний журнал. 1995. Т. 57. № 5. С. 52–55.
20. Гебеи В.В., Сухов Ю.А., Голуб А.П. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью // Клиническая иммунология. 2007. № 1 (6). С. 76–78.
21. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А. Проблема лечения ран. Экспериментальное обоснование местного применения препаратов на основе Энтеросгеля. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co.KG, Deutschland, 2012.
22. Павлов А.И., Хованов А.В., Фади́на Ж.В. Борьба с эндотоксемией и восстановление кишечного барьера как цели назначения Энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 2. С. 54–62.

## Modern Enterosorption in the Correction of Endotoxin Levels in Non-Infectious Diarrhea

A.I. Pavlov, MD, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Khovanov, PhD<sup>3</sup>, A.K. Khavanshanov<sup>1</sup>, Zh.V. Fadina<sup>1</sup>, A.B. Shames, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.A. Vishnevsky 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

<sup>3</sup> TNK SILMA, LLC

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

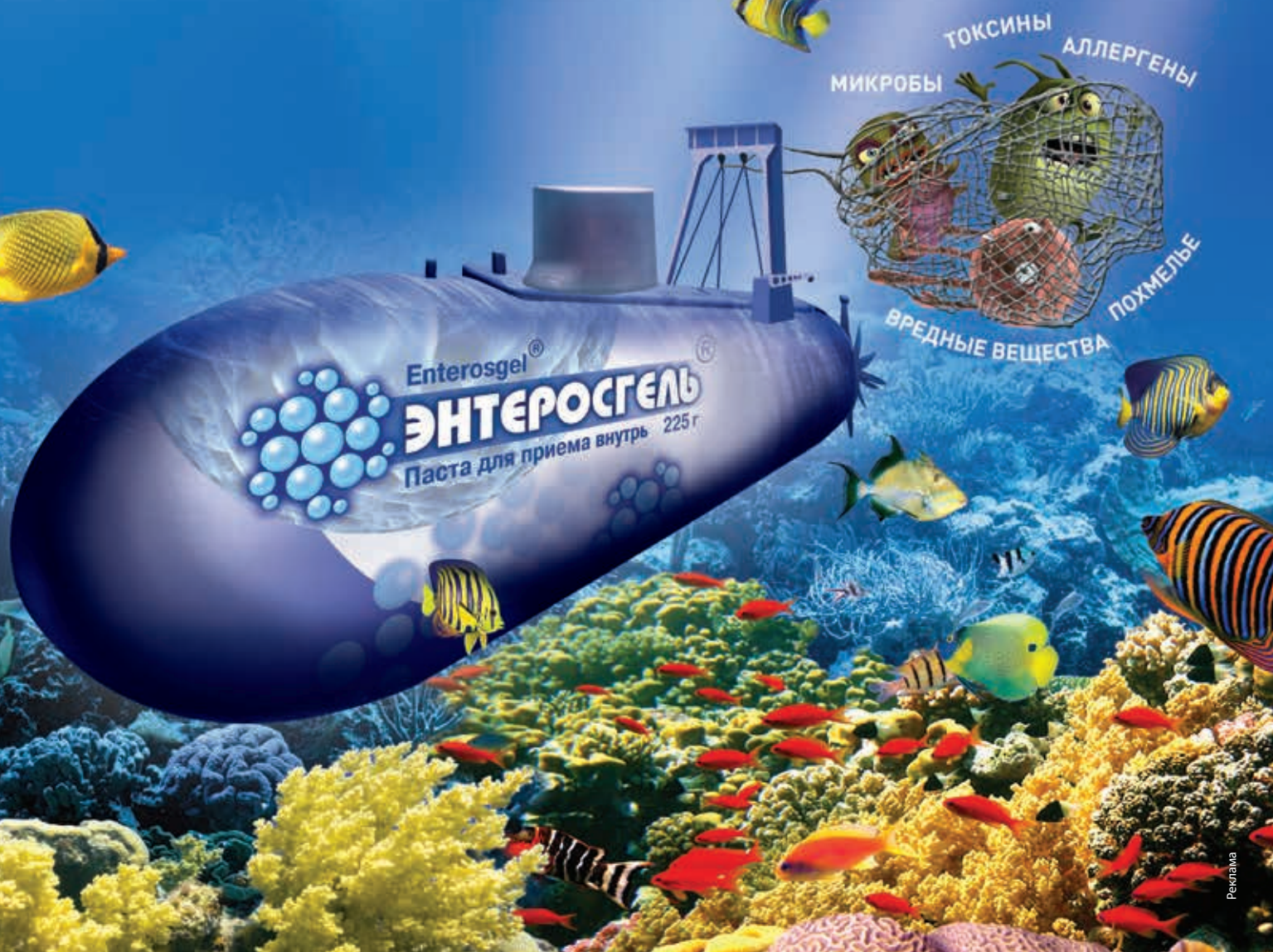
*In clinical practice non-infectious diseases occurring with diarrheal syndrome are often found. Damage to the gastrointestinal mucosa leads to a violation of its barrier function. At the same time, intestinal permeability increases and the risk of developing endotoxin aggression increases. This makes it relevant to use drugs that help restore the integrity of the enterohematological barrier and prevent endotoxemia. The level of endotoxemia also depends on an increase in the production of endotoxin in the intestine and insufficient barrier function of the liver. The concentration of endotoxin in serum can be a diagnostic marker for determining the nature of diarrhea syndrome, a factor in predicting the severity and duration of the disease, as well as the effectiveness of the therapy. The review presents the results of studies proving the feasibility and effectiveness of the use of enterosorbents, in particular polymethylsiloxane polyhydrate, in the complex treatment of non-infectious diarrhea.*

**Key words:** enterosorption, non-infectious diarrhea, endotoxins



# Энтеросгель энтеросорбент №1\* при отравлении, похмелье, аллергии

\*по данным розничного аудита DSM Group, 2013





# Модификация рациона больных синдромом избыточного бактериального роста как фактор повышения эффективности лечения

В.И. Пилипенко, к.м.н., В.А. Исаков, д.м.н., проф., С.В. Морозов, к.м.н.

Адрес для переписки: Владимир Иванович Пилипенко, pilipenkowork@rambler.ru

Для цитирования: Пилипенко В.И., Исаков В.А., Морозов С.В. Модификация рациона больных синдромом избыточного бактериального роста как фактор повышения эффективности лечения // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-40-46

**Цель** – оценить эффективность и переносимость специализированного рациона в схеме терапии пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке.

**Материал и методы.** Использованы данные обследования больных с избыточным ростом метаногенной флоры в тонкой кишке (СИБР-СН<sub>4</sub>). Наличие СИБР-СН<sub>4</sub> подтверждено при проведении дыхательного теста с лактулозой (GastroСН<sub>4</sub>ек, Bedford, Великобритания). Все пациенты получали лечение препаратом, содержащим тилихинол 100 мг и тилброхинол 200 мг (Интетрикс), по две капсулы два раза в день после еды в течение десяти дней, далее препарат *Saccharomyces boulardii* (Энтерол 250 мг) по одной капсуле три раза в день в течение трех недель. Пациенты были рандомизированы на две группы. В первой группе (группа Д) в дополнение к терапии назначали индивидуализированный изокалорийный рацион, модифицированный по продуктовому составу. Пациенты второй группы (группа К) придерживались привычного рациона. Проведено межгрупповое сравнение частоты устранения СИБР и динамики симптомов в процессе лечения.

**Результаты.** В исследовании участвовало 112 пациентов. Конечному анализу были доступны данные 41 больного: 17 из них (шесть мужчин и 11 женщин, средний возраст (Mean ± SD) – 42,7 ± 13,1 года) группы Д и 24 (семь мужчин и 17 женщин, возраст – 45,6 ± 12,6 года) группы К. Устранение СИБР достигнуто у шести (35,2%) из 17 пациентов группы Д и лишь у пяти (20,8%) из 24 группы без модификации рациона ( $p=0,30$ ). В группе Д отмечалось достоверное увеличение частоты стула ( $M \pm SD$ : 0,6 ± 0,3 в день исходно, 1,1 ± 0,6 после двух недель лечения;  $p=0,001$ ), индекса Бристольской шкалы кала (2,5 ± 1,2 исходно, 3,6 ± 1,2 через две недели лечения;  $p=0,001$ ) и уменьшение чувства неполного опорожнения кишечника при дефекации (с 2,2 ± 0,9 до 1,7 ± 0,9;  $p=0,01$ ). В группе К достоверная динамика по этим параметрам не достигнута.

**Заключение.** У больных СИБР метаногенной флоры использование специализированного рациона может способствовать снижению выраженности симптомов на фоне терапии тилихинолом/тилброхинолом, а также повышению эффективности лечения СИБР.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, метагенная флора, дыхательный тест с лактулозой, коррекция рациона



## Введение

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке представляет собой патологическое состояние, обусловленное увеличением плотности колонизации тонкой кишки микрофлорой (более  $10^5$  КОЕ/мл кишечного аспирата), что может сопровождаться существенным снижением качества жизни больных из-за соответствующих клинических проявлений [1]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР относятся изменение частоты и консистенции стула, боль в животе тянущего характера, вызванная перерастяжением кишечной стенки, избыточное газообразование, а также состояния, обусловленные уменьшением поступления макро- и микронутриентов вследствие их ускоренного выведения и избыточной утилизации микрофлорой [1].

По данным литературы, распространенность СИБР значительно варьируется и может достигать 84% у больных гастроэнтерологического профиля [2]. Устранение СИБР способствует существенному уменьшению выраженности симптомов, характеризующих данное состояние, и сопровождается повышением качества жизни пациентов [3, 4].

Избыточную продукцию водорода, метана или обоих газов определяют с помощью дыхательного теста с лактулозой. На основании такого теста выделяют соответственно три варианта СИБР [5]. В настоящее время для устранения СИБР используют антибактериальные препараты различных фармакологических групп [4]. При этом эффективность терапии может существенно отличаться при разных вариантах СИБР, но в целом не превышает 80% [4].

Считается, что гиперпродукция метана связана с избыточной колонизацией тонкой кишки археями [5]. Со структурными особенностями данных микроорганизмов может быть связана меньшая эффективность антибактериальных препаратов в устранении СИБР с гиперпродукцией метана [6]. Повысить эффективность терапии позволяет диета. Действительно, формированию состава кишечной флоры может способствовать паттерн питания человека [7–9].

Результаты ранее опубликованных исследований подтверждают зави-

симость между структурой питания и вероятностью выявления СИБР [10]. К факторам, обуславливающим более высокие шансы наличия СИБР, относят низкое потребление пищевых волокон, высокую частоту потребления блюд из красного мяса и употребление субтропических фруктов (гранат, киви). Кроме того, анализ паттернов питания демонстрирует достоверные отличия при разных вариантах СИБР. Привычные рационы у больных СИБР с гиперпродукцией метана характеризуются достоверно большим потреблением лука, огурцов, томатов, кабачков, сладкого перца, семечковых фруктов (яблоки, груши и т.д.) и достоверно меньшим потреблением красного мяса (говядина и свинина) по сравнению с теми, у кого выявлен СИБР с избыточным ростом водород-продуцирующей флоры, и теми, у кого признаки СИБР отсутствуют [10].

Указанные особенности позволяют предположить увеличение эффективности лечения на фоне диетотерапии. Между тем в доступной литературе нами обнаружены лишь единичные работы по этой теме. Кроме того, в таких работах не учитывалась изложенная выше информация о структуре питания у больных СИБР. В связи с этим представляется актуальным проведение исследований модификации рациона с целью повышения эффективности лечения больных СИБР. Цель настоящего исследования – оценить эффективность и переносимость специализированного рациона в схеме терапии СИБР метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором.

## Материал и методы

Материалом исследования послужили результаты обследования больных синдромом раздраженного кишечника с запором (диагноз установлен исходя из Римских критериев – IV [11]), у которых, по данным дыхательного теста с лактулозой, выявлен СИБР метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке (СИБР-СН<sub>4</sub>). Все пациенты до начала исследования дали письменное информированное согласие на участие в нем. Протокол исследования был предварительно одобрен Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Набор па-

циентов в исследование проводился с 2017 по 2019 г.

Критериями включения в исследование стали:

- добровольное желание пациентов, отраженное в виде подписанной формы информационного листка;
- возраст от 18 до 75 лет;
- отсутствие критериев органических (неопластических, воспалительных) заболеваний кишечника.

Критерии не включения:

- нежелание пациента участвовать в исследовании;
- нежелание пациента следовать требованиям, необходимым для получения адекватных результатов обследования;
- прием любых антибактериальных или антисептических лекарственных средств за месяц до момента обращения пациента;
- наличие сопутствующих заболеваний и состояний, способных повлиять на формирование СИБР независимо от рациона или привести к неправильной интерпретации дыхательного теста с лактулозой (оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе);
- воспалительные заболевания кишечника;
- хронический панкреатит с внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы, пищевая аллергия и непереносимость (в том числе глютенная энтеропатия), заболевания нервной системы, сопровождающиеся нарушением двигательной активности ЖКТ;
- заболевания легких (туберкулез, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких);
- прием лекарственных препаратов с возможным влиянием на моторику ЖКТ (при этом возможность включения пациентов после отмены таких препаратов рассматривалась после периода «отмывки», который соответствовал не менее чем одному периоду полувыведения препарата);
- общее состояние пациента, которое, по мнению исследователя, могло существенно повлиять на результаты исследования и интерпретацию данных;
- смешанный вариант СИБР (СИБР с избыточным ростом как водо-

гастроэнтерология



\* Тилихинол 100 мг/тилброхинол 200 мг: две капсулы два раза в день после еды в течение десяти дней, далее *S. boulardii* 250 мг по одной капсуле три раза в день в течение трех недель, суммарная длительность – 31 день.

\*\* СПТ – оценка выраженности симптомов с помощью специального вопросника.

Примечание. Красным цветом обозначены границы фигур, в которых указаны причины выбывания пациентов из исследования и количество выбывших.

## Дизайн исследования и методика получения данных

род-, так и метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке).

Данные пациентов не включались в конечный анализ, если:

- пациенты отзывали согласие на участие в исследовании и обработке полученных данных;
- в силу ряда причин невозможно было провести один из предусмотренных протоколом методов исследования;
- полученные результаты не поддавались интерпретации;
- один или несколько параметров, предусмотренных протоколом исследования, отсутствовали;
- не представлялось возможным подтвердить отсутствие состояний и заболеваний, предусмотренных критериями невключения в исследование.

Всем участникам исследования для устранения СИБР-СН<sub>4</sub> назначали комбинированный препарат, содержащий тилихинол 100 мг и тилброхинол

200 мг (Интетрикс), по две капсулы два раза в день после еды в течение десяти дней [1]. Далее последовательно назначали пробиотический препарат *Saccharomyces boulardii* 250 мг (Энтерол) по одной капсуле три раза в день в течение трех недель. Пациентам основной группы (группа Д) на фоне терапии вводили специализированный рацион на весь период наблюдения. Большим контрольной группы (группа К) рекомендовали придерживаться привычного рациона питания. Больные были распределены по группам методом последовательных номеров. Динамику симптомов во время фармакотерапии оценивали по специально разработанной форме вопросника об имеющихся симптомах (абдоминальная боль, вздутие живота, чувство неполного опорожнения кишечника) и их выраженности (по пятибалльной шкале Лайкерта) с описанием параметров стула (частота и индекс по Бристольской шкале кала). Учитывались усредненные данные за семь

дней: до начала фармакотерапии, на первой и второй неделе ее проведения. Эффективность терапии контролировали с помощью дыхательного теста с лактулозой через два месяца после завершения курса фармакотерапии. Схема набора пациентов в исследование и его дизайн представлены на рисунке.

Избыточный бактериальный рост метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке определяли по стандартной методике [12] с использованием аппарата GastroCheck Gastrolyser (Великобритания) после предварительной калибровки. Обследование проводилось в утренние часы после 12-часового голодания. Накануне исследования исключался прием кисломолочных напитков, блюд из макарон, злаков, картофеля и кондитерских изделий. В ходе процедуры фиксировались значения концентрации водорода и метана в выдыхаемом воздухе исходно, а также



каждые 20 минут в течение двухчасового периода после приема 15 мл лактулозы (Дюфалак), растворенной в 100 мл негазированной питьевой воды. Избыточный рост водород-продуцирующей флоры фиксировали при превышении уровня содержания водорода 20 ppm в выдыхаемом воздухе, избыточный рост метаногенной флоры – при превышении в выдыхаемом воздухе уровня метана 12 ppm [12].

**Фактическое питание в домашних условиях** оценивали методом 24-часового воспроизведения, причем адекватность указанных размеров порций контролировалась сертифицированным диетологом с использованием альбома фотографий пищевых продуктов разных порций. Нутриентный состав и калорийность рационов рассчитывали на основании справочника химического состава продуктов [13].

**Модификация рациона.** Специализированный рацион сформирован исходя из основного варианта стандартной диеты с модификацией состава белковых блюд (частота употребления блюд из рыбы и птицы сокращена до одного раза в неделю, увеличено число блюд из красного мяса и творога), овощей (замена томатов, огурцов, кабачков на корнеплоды, капусту и т.д.) и фруктов (семечковые до одного раза в неделю) для коррекции выявленных особенностей питания пациентов с СИБР-СН<sub>4</sub>. Для пациентов с избыточной активностью метаногенной флоры характерно высокое содержание белка в рационе, поэтому содержание белка в специализированном рационе ограничивалось 1,1 г/кг. Для облегчения усвоения белковые блюда использовались преимущественно в рубленом виде. Для каждого пациента подбирали изокалорийную диету и формировали семидневное меню в соответствии с возрастом, полом, массой тела и пищевыми привычками. Химический состав: белки – 67–82 г, в том числе животные 35–40 г, жиры общие – 61–77 г, в частности растительные 20–25 г, углеводы общие – 332–359 г. Такой рацион обеспечивал повышенное поступление пищевых волокон (40–49 г/сут), улучшал опорожнение кишечника и повышал эффективность антибактериальной терапии, в том числе за счет киселя, содержавшего инулин и куркумин (Интенорм). Режим питания предусматривал 5–6-кратный прием пи-

щи. Было рекомендовано использовать блюда в отварном виде, готовить их на пару, запекать или тушить. Количество свободной жидкости – 1,5–2 л/сут. Пример однодневного меню представлен в табл. 1.

**Приверженность лечению** контролировали по телефону еженедельно методом формального опроса. Приверженность диетотерапии оценивали у всех пациентов на основании анализа фактического питания в день проведения контрольного дыхательного теста с лактулозой.

Для статистической компьютерной обработки данных использовали пакет программ SPSS 13.0 for Windows (США). С помощью данного пакета оценивали показатели выборки методами дескриптивной статистики. Для отображения центральной тенденции использован формат представления данных в виде средних значений и стандартного отклонения. При сравнении результатов между группами применяли метод Манна – Уитни и критерий хи-квадрат Пирсона. Результаты считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Участниками исследования стали 112 пациентов с СИБР метан-продуцирующей флоры (33 мужчины и 79 женщин, возраст –  $44,3 \pm 12,4$  года). Информированное согласие подписали 89 пациентов. Шесть пациентов не соответствовали критериям включения (в ходе обследования выявлена органическая патология). 83 пациента были случайным образом разделены на две группы: 42 больных (девять мужчин, 33 женщины, возраст –  $43,1 \pm 12,1$  года) составили группу К, 41 больной (12 мужчин, 29 женщин, возраст –  $45,1 \pm 13,3$  года) – группу Д. В процессе наблюдения из группы К выбыли 18 больных: 12 из них не соблюдали предписанную схему лечения, шесть – по завершении лечения в рамках исследования принимали антибактериальные препараты, что не позволило оценить данные по дыхательному тесту с лактулозой в конечной точке исследования. В группе Д из конечного анализа исключены данные 24 больных: у 20 пациентов при опросе выявлена неполная compliance к предписанному рациону, четыре пациента не выполнили рекомендации по фармакотерапии. Для конечного

**Таблица 1. Примерное однодневное меню специализированного рациона для больных избыточным бактериальным ростом метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке**

Наименование блюда	Объем, г
<b>Первый завтрак</b>	
Язык отварной	50
Каша овсяная молочная вязкая	220
Салат из моркови со сметаной	190
Чай с сахаром	180
Хлеб пшеничный формовой	30
<b>Второй завтрак</b>	
Мед пчелиный	10
Киви	100
<b>Обед</b>	
Суп из сборных овощей вегетарианский	300
Говядина отварная	70
Свекла, тушенная в сметанном соусе	200
Компот из кураги, изюма, чернослива	180
Хлеб пшеничный формовой	60
<b>Полдник</b>	
Кисель Интенорм	100
<b>Ужин</b>	
Крупеник из гречки с творогом	150
Цветная капуста отварная	160
Чай черный	180
Хлеб пшеничный формовой	30
Чернослив размоченный	40
<b>На ночь</b>	
Кефир 1%-ный	180

Примечание. Белок – 81,071 г, жир – 67,073 г, углеводы – 341,408 г, соотношение – 1:0,8:4,2, на 1 кг веса: 1,2–1–5,3 г/кг. Калорийность – 2294 ккал, отклонение – 611 ккал. Из белка – 14%, жира – 26%, углеводов – 60%, спирта – 0%, пищевых волокон – 49,894 г, холестерина – 324,396 г.

анализа оказались доступны данные 42 больных, успешно завершивших предписанную терапию без отклонений от протокола. У этих пациентов все результаты были получены в соответствии с протоколом исследования (рис. 1). Исходные характеристики групп представлены в табл. 2. За весь период наблюдения у пациентов, получавших специализированный рацион, не отмечалось каких-либо симптомов плохой переносимости диеты или явлений «придаемости». Достоверный положительный эффект специализированного рациона на частоту и консистенцию стула, а также на выраженность основных жалоб (вздутие живота, чувство неполного опорожнения кишечника, абдоминальную боль) наблюдался со второй недели (табл. 3). В основной группе



**Таблица 2. Исходная характеристика пациентов по изучаемым группам**

Параметр	Группа К (n=24)	Группа Д (n=17)	p
Доля мужчин, %	29,1	35,2	ns
Средний возраст, лет	43,8 ± 15,6	42,7 ± 13,1	ns
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 ± 8,2	24,7 ± 6,6	ns
Анамнез СРК, лет	6,2 ± 5,9	8,3 ± 6,1	ns
Пик метана, ppm*	66,6 ± 58,6	64,1 ± 22,7	ns
Средняя кратность приемов пищи, p/сут	4,8 ± 0,9	4,7 ± 0,9	ns
<b>Основные характеристики питания в домашних условиях</b>			
Белок, г/сут	73,2 ± 22,2	81,9 ± 26,5	ns
Жир, г/сут	64,6 ± 33,0	75,1 ± 35,5	ns
Углеводы, г/сут	194,5 ± 88,4	200,8 ± 61,8	ns
Пищевые волокна, г/сут	17,9 ± 8,2	18,2 ± 7,4	ns
Калорийность, ккал/сут	1662,0 ± 677,8	1828,8 ± 629,0	ns

\* Максимальное значение концентрации в выдыхаемом воздухе. Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника. ns – различия недостоверны.

эффективность терапии составила 35,2% (шесть из 17), в контрольной – 20,8% (пять из 24) (p=0,3).

### Обсуждение

В силу высокой распространенности СИБР, ухудшения качества жизни больных и риска развития ряда осложнений (ухудшение обеспеченности макро- и микронутриентами, которые используются микрофлорой для обеспечения роста и жизнедеятельности, развитие эндотоксемии, возможность транслокации бактерий во внутреннюю среду организма при нарушении сопротивляемости) лечение, направленное на устранение СИБР и ликвидацию избыточной бактериальной колонизации слизистой оболочки тонкой кишки, представляет важную проблему современной медицины. В то же время стандартных схем лечения СИБР-СН<sub>4</sub> не существует. Широко используемая в странах Западной Европы и США схема на основе комбинации рифаксимина и неомицина эффективна лишь в половине случаев [5]. Эффективность схем с тилихинолом и тилброхинолом, продемонстрированная ранее, не достигла целевых значений выше 80% [1]. В настоящей работе нами впервые показана возможность влияния модификации пищевого рациона на эффективность лечения больных СИБР-СН<sub>4</sub> (данные однократного пилотного рандомизированного открытого исследования с участием относительно небольшого количества пациентов).

**Таблица 3. Динамика симптомов и показателей стула**

Параметр	Группа	-6-0-й день	1-7-й день	8-14-й день	p
Частота стула, раз в день	К	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,5	ns
	Д	0,6 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,6	0,001
Индекс по Бристольской шкале кала	К	2,6 ± 1,6	3,1 ± 1,4	3,0 ± 1,2	ns
	Д	2,5 ± 1,2	3,7 ± 1,7	3,6 ± 1,2	0,001
Абдоминальная боль, балл	К	2,2 ± 0,5	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,05
	Д	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,9	1,4 ± 0,4	0,001
Вздутие живота, балл	К	2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7	0,05
	Д	2,1 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,8	0,01
Чувство неполного опорожнения кишечника, балл	К	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,8	ns
	Д	2,2 ± 0,9	2,0 ± 0,9	1,7 ± 0,9	0,01

Примечание. p – сравнение динамики результатов внутри группы от исходных значений. ns – различия недостоверны. Группа К – фармакотерапия. Группа Д – фармакотерапия + диетотерапия.

Предварительно проведенный анализ литературных источников не выявил аналогичных работ, в которых учитывались бы данные о структуре питания у больных с разными вариантами СИБР. В единичных работах с использованием элементной диеты авторы отмечают ее плохую переносимость и высокую стоимость, существенно ограничивающие клиническое использование такого подхода [5]. В нашем исследовании рацион подбирался с учетом ранее установленных особенностей структуры питания больных СИБР-СН<sub>4</sub>. Однако диета, состоявшая из обычных блюд, учитывала индивидуальные потребности организма в энергии и основных макронутриентах. Несмотря на отсутствие достоверных отличий в эффективности терапии между группами сравнения, нам удалось установить тенденцию к увеличению относительного числа больных, достигших элиминации СИБР-СН<sub>4</sub> в группе специализированного рациона с учетом особенностей паттернов питания у больных СИБР метан-продуцирующей флоры в тонкой кишке. Кроме того, в группе, получавшей специализированный рацион, доля пациентов, прекративших прием лекарственной терапии, была меньше (9,8% по сравнению с 28,6% в группе контроля; p < 0,05). Вероятно, это обусловлено более выраженной динамикой симптомов в основной группе. Неполная приверженность предписанному рациону (у 20 из 41 больного) к окончанию исследования не случайна. Скорее всего положительная динамика симптомов

в первые две недели лечения способствовала отказу пациентов от соблюдения рекомендаций по питанию. Как следствие, информация в отношении таких больных не учитывалась при анализе эффективности лечения. Как было неоднократно продемонстрировано в ранее опубликованных работах, комплаентность больных снижается пропорционально длительности периода воздержания от привычного образа жизни или приема лекарственных препаратов [14, 15]. Использование доступного и удобного рациона – важная составляющая в достижении высокой приверженности лечению. В нашем исследовании использовались стандартные блюда, обеспечившие целевые значения по продуктовому составу диеты. Не исключено, что это способствовало снижению доли пациентов, выбывших из исследования из-за несоблюдения диеты. Тенденция к повышению эффективности комплексного лечения за счет диетологических подходов, выявленная на основании результатов исследования, может быть обусловлена рядом факторов. Прежде всего это конкуренция в микробном сообществе за нутриенты, которая является ключевым фактором, связанным с изменением соотношения видов в нем [8]. Каждый вид микроорганизмов характеризуется определенным набором ферментных систем, позволяющим ферментировать конкретные пищевые субстраты с большей эффективностью. Изменение структуры потребления веществ может способствовать формированию



нового биоценоза. В то же время выявленный тренд может быть обусловлен нутриентным составом рациона. В одном из исследований количество пищевых волокон значительно превышало норму физиологической потребности – 20 г/сут [16]. В ранее проведенных исследованиях при увеличении содержания пищевых волокон в рационе пропорционально увеличивалась толщина пристеночной слизи в кишечнике [17]. Это может способствовать усилению сопротивления эпителия тонкой кишки колонизации и снижению риска формирования СИБР [18]. Кроме того, пищевые волокна ферментируются с образованием летучих жирных кислот, что приводит к снижению внутрипросветного pH кишки и лимитирует рост бактериоидов [19]. Введение большого количества хорошо переносимых пищевых волокон (в нашем исследовании до 49 г/сут) могло ограничивать доступность пищевого субстрата для метаногенов, поскольку в новых условиях им было сложнее конкурировать с микроорганизмами, у которых скорость обменных процессов выше [6].

Для обеспечения необходимого объема пищевых волокон использовался специализированный пищевой продукт с известным количеством волокон, что существенно упростило модификацию рациона. В ранее проведенных исследованиях отмечалась хорошая эффективность и переносимость продукта [20]. В настоящей работе специализированный рацион также характеризовался хорошей переносимостью: связанных с его ис-

пользованием нежелательных явлений не зарегистрировано. Кроме того, к 14-му дню лечения наблюдались достоверные отличия по частоте стула за сутки (с  $0,6 \pm 0,3$  до  $1,1 \pm 0,6$ ;  $p = 0,001$ ), количеству баллов по Бристольской шкале кала (с  $2,5 \pm 1,2$  до  $3,6 \pm 1,2$ ;  $p = 0,001$ ), ощущению неполного опорожнения кишечника (с  $2,2 \pm 0,9$  до  $1,7 \pm 0,9$ ;  $p = 0,01$ ) по сравнению с исходными данными. Вместе с тем достоверных отличий по этим признакам в группе пациентов, получавших только фармакотерапию, не выявлено. Это может объясняться осмотическим эффектом инулина, который влияет на динамику всасывания жидкости толстой кишкой [21], и противовоспалительными клеточными эффектами куркумина, которые реализуются посредством ингибирования каскадов липооксигеназы/циклооксигеназы, ксантиндегидрогеназы/оксидазы, усилением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, действием на протеины клеточного цикла (циклин D1 и p21), цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6, хемокины) и рецепторы (рецептор эндотелиального фактора роста и HER2) [22].

Одно из ограничений данного исследования – небольшое количество пациентов в группах. Для более высокой статистической мощности и доказательного уровня полученных результатов необходимы более масштабные исследования с набором участников в нескольких центрах. К сожалению, несмотря на достаточное количество исходно включенных в исследование

участников, конечному анализу оказались доступны данные только половины из них. Следует отметить, что количество пациентов, выбывших из исследования из-за особенностей диетотерапии, незначительно.

Еще одно возможное ограничение – методика, использованная для выявления избыточного бактериального роста. Несмотря на то что дыхательный тест с лактулозой считается стандартным методом диагностики СИБР [1], он является косвенным и зависит от функциональной активности бактерий, кишечной стенки и легочной ткани. Не случайно результаты теста обусловлены рядом факторов, например предшествующим приемом антибактериальных препаратов, изменением кишечной проницаемости, адекватностью диффузии газов в альвеолах и др. [23]. Учитывая, что дыхательный тест проводился в динамике одним и тем же пациентам, влияние указанных факторов, вероятно, было не таким значимым в отношении полученных результатов. Но следует принимать во внимание потенциальное влияние таких факторов при интерпретации полученных данных.

### Заключение

У больных СИБР метаногенной флоры использование специализированного рациона может способствовать уменьшению выраженности симптомов на фоне терапии тилихинолом и тилброхинолом, а также повышению эффективности лечения СИБР. Требуются дополнительные исследования для подтверждения полученных данных. ●

гастроэнтерология

### Литература

1. Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 3. С. 99–106.
2. Spiegel B.M.R. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9. № 6. P. 461–469.
3. Gabrielli M., D'angelo G., Di Rienzo T. et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17. Suppl. 2. P. 30–35.
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tzivras M. Small intestinal bacterial overgrowth: novel insight in the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome // Ann. Gastroenterol. 2009. Vol. 22. № 2. P. 77–81.
5. Rezaie A., Pimentel M., Rao S.S. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach // Curr. Gastroenterol. Rep. 2016. Vol. 18. № 2. ID 8.
6. Gottlieb K., Wacher V., Sliman J. et al. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders // Aliment. Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 43. № 2. P. 197–212.
7. Milani C., Ferrario C., Turroni E. et al. The human gut microbiota and its interactive connections to diet // J. Hum. Nutr. Diet. 2016. Vol. 29. № 5. P. 539–546.
8. Jeffery I.B., O'Toole P.W. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living // Nutrients. 2013. Vol. 5. № 1. P. 234–252.
9. Hu F.B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology // Curr. Opin. Lipidol. 2002. Vol. 13. № 1. P. 3–9.



10. Пилипенко В.И., Балмашинова А.В. Особенности рационов больных с различными вариантами синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 10. С. 34–42.
11. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257–1261.
12. Dukowicz A.C., Lacy B.E., Levine G.M. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review // *Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 3. № 2. P. 112–122.
13. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник / под ред. чл.-корр. МАИ, проф. И.М. Скурихина и академика РАМН, проф. В.А. Тутельяна. М.: ДеЛи принт, 2002.
14. Downer M.K., Gea A., Stampfer M. et al. Predictors of short- and long-term adherence with a Mediterranean-type diet intervention: the PREDIMED randomized trial // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act*. 2016. Vol. 13. ID 67.
15. Desroches S., Lapointe A., Ratté S. et al. Interventions to enhance adherence to dietary advice for preventing and managing chronic diseases in adults // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013. Vol. 2. CD008722.
16. МР 2.3.1.2432–08.2.3.1. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации (утверждены Роспотребнадзором 18.12.2008).
17. Tropini C., Earle K.A., Huang K.C., Sonnenburg J.L. The gut microbiome: connecting spatial organization to function // *Cell Host Microbe*. 2017. Vol. 21. № 4. P. 433–440.
18. Flint H.J., Duncan S.H., Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities // *Curr. Opin. Microbiol*. 2017. Vol. 38. P. 59–65.
19. Sheflin A.M., Melby C.L., Carbonero F. et al. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function // *Gut Microbes*. 2017. Vol. 8. № 2. P. 113–129.
20. Пилипенко В.И., Теплюк Д.А., Шаховская А.К. и др. Эффективность специализированного пищевого продукта (киселя с витаминами и пищевыми волокнами) у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами: сравнительное контролируемое исследование // *Вопросы питания*. 2015. Т. 84. № 6. С. 83–91.
21. Bonnema A.L., Kolberg L.W., Thomas W., Slavin J.L. Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products // *J. Am. Diet Assoc*. 2010. Vol. 110. № 6. P. 865–868.
22. Shen L., Ji H. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? // *Trends Mol. Med*. 2012. Vol. 18. № 3. P. 138–144.
23. Quigley E.M.M. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2019. Vol. 21. № 1. P. 3.

### Diet Modification in Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome Patients May Improve Efficacy and Tolerability of Treatment

V.I. Pilipenko, PhD, V.A. Isakov, MD, PhD, Prof., S.V. Morozov, PhD

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Contact person: Vladimir I. Pilipenko, pilipenkowork@rambler.ru

**The Purpose** – to evaluate the role of diet modification in small intestine overgrowth syndrome of methanogenic flora (SIBO-CH<sub>4</sub>) patients on the treatment efficacy and tolerability.

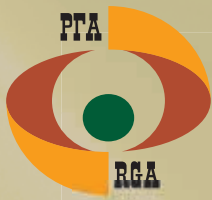
**Material and methods.** Single-center prospective trial was performed. The results of SIBO of methanogenic flora patients' examinations served as a source data. Treatment with Tilichinol 100 mg/tilbroquinol 200 mg (Intetrix), 2 capsules BID, after meal, 10 days, followed by a preparation of *S. boulardii* (Enterol 250 mg) 1 caps TID, 3 weeks was used to eliminate SIBO. Additionally, patients randomly selected to a group D were advised to receive a specialized diet based on the individual metabolic rate and the data of typical nutritional patterns of these patients from baseline to the study completion. Those randomized in a group K continued their usual diet and served as a control group. Lactulose breath test was performed after completion of pharmacological treatment to assess the efficacy. Tolerability of the treatment was assessed with the use of the formal questionnaire based on a 5-points Likert scale, including stool frequency, Bristol stool index, feeling of bloating, abdominal pain and a sense of incomplete bowel emptying. Patients were asked to fill in the questionnaire on the everyday basis during pharmacotherapy. Means of 7 day values of each parameter were used to analyze changes.

**Results.** One hundred and twelve patients were enrolled. The data of 41 of them were available for the final analysis: 24 of them in the group K (17 women, age (mean ± SD) 45.6 ± 12.6 y.o.), 17 in the group D (11 women, mean age 42.7 ± 13.1 y.o.). Elimination of SIBO was achieved in 6 (35.2%) of 17 patients who received a specialized diet, and in 5 (20.8%) out of 24 in controls,  $p = 0.30$ . Significant increase in the stool frequency (mean ± SD: 0.6 ± 0.3 a day on the baseline vs 1.1 ± 0.6 at wk 2;  $p = 0.001$ ), Bristol stool scale index (2.5 ± 1.2 vs 3.6 ± 1.2,  $p = 0.001$ ) and a number of patients achieved resolution of incomplete bowel emptying feeling (2.2 ± 0.9 to 1.7 ± 0.9;  $p = 0.01$ ), was achieved only in group D, while in group K no significant change of these parameters was established.

**Conclusion.** The use of specialized diet reduces symptoms severity and may increase efficacy of treatment in patients with small intestine bacterial overgrowth of methanogenic flora.

**Key words:** small intestine bacterial overgrowth syndrome, methanogenic flora, lactulose breath test, diet correction





# ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

## Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели.

**ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ! МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ ДВАДЦАТЬ ПЯТОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ ИЗМЕНИЛОСЬ!**

**Российская гастроэнтерологическая неделя состоится в Москве с 7 по 9 октября 2019 г. в Центре международной торговли (ЦМТ) по адресу: Краснопресненская набережная, д. 12.**

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология», лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями, мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

**Вход на научные заседания гастронедели свободный**

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: [fin.fin@ru.net](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru)

Сайты: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru)



Республиканский  
специализированный  
научно-практический  
медицинский  
центр терапии  
и медицинской  
реабилитации,  
Ташкент, Узбекистан

# Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане

М.М. Каримов, д.м.н., проф., Г.Н. Собирова, д.м.н., З.З. Саатов, к.м.н.,  
Ш.З. Исламова, С.Т. Рустамова

Адрес для переписки: Мирвасит Мирвасикович Каримов, mirvasit61@rambler.ru

Для цитирования: Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З. и др. Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-48-51

**Цель** – определить степень инфицированности населения *Helicobacter pylori*, частоту выявления патогенных *Cag+*-штаммов и уровень антибиотикорезистентности в Узбекистане.

**Материал и методы.** Проведены клинические, биохимические, иммунологические, генетические и инструментальные исследования. Для диагностики *H. pylori* использовали CLO-тест в биоптатах и <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест. Молекулярно-генетическими методами определены *CagA*- и *VacA*-статус, резистентность к кларитромицину (выявление точечных мутаций A2142G/C, A2143G в V-функциональном домене 23S рРНК-гена). Оценивали эффективность семидневной тройной терапии и 14-дневной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом (ВТД).

**Результаты.** Установлено, что Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения *H. pylori* (80%). 84% населения Узбекистана имеют смешанный *IceA1*-/*IceA2*-генотип *CagA*. При язвенной болезни превалирует патогенный штамм *CagA+* *VacA s1*, *VacA m2* и *IceA 1,2*, при хроническом гастрите (тип В), ассоциированном с *H. pylori*, – штамм *Cag+* *VacA s1*, *VacA m2* и *IceA 1*. Уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину достигает 13,3%. Пролонгирование эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней ВТД позволяет повысить эффективность эрадикации *H. pylori* до 95%.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хронический гастрит

4,4 млрд человек во всем мире инфицированы *H. pylori*. Распространенность *H. pylori* варьируется от 18,9% в Швейцарии (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 13,1–24,7) до 87,7% в Нигерии (95% ДИ 83,1–92,2). Различия в распространенности *H. pylori* установлены не только между континентами и странами, но и между регионами одной страны [2]. Ряд исследователей отмечают повышение риска инфицирования среди врачей, особенно гастроэнтерологов и эндоскопистов. Частота инфицирования напрямую коррелирует с количеством выполненных процедур и увеличением стажа профессиональной деятельности [3, 4].

Лечение инфекции, обусловленной *H. pylori*, – непростая задача, поскольку схемы, гарантирующие 100%-ную эффективность, отсутствуют. Ученые проявляют повышенный интерес к данной теме. Подтверждение тому – свыше 120 метаанализов контролируемых исследований эффективности эрадикационной терапии [5]. В середине 1990-х гг. эффективность терапии достигала 90%. Сегодня во многих регионах мира данный показатель редко превышает 60% [6, 7].

Согласно эпидемиологическим данным, выявлена прямая корреляционная связь между степенью

Исходя из современных представлений, *Helicobacter pylori* – не только одна из наиболее распространенных патогенных бактерий, но и один из ведущих агрессивных факторов патогенеза кислотозависимых заболеваний [1]. По данным опубликованного в 2017 г. систематического обзора, приблизительно



инфицированности и общим экономическим развитием страны, уровнем жизни и образования, а также санитарно-гигиеническими условиями в месте проживания [8].

В настоящее время серьезной проблемой стала антибиотикорезистентность. В соответствии с Маастрихтским соглашением, критерием эффективности эрадикационных схем считается степень эрадикации не менее 80%. Если изначально стандартная семидневная тройная эрадикационная терапия отвечала предъявляемым требованиям, то со временем (менее пяти лет) ее эффективность снизилась до 65–75%. Причин несколько: резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, низкая приверженность пациентов лечению, развитие побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков, проявляющихся нарушением функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ухудшающих выполнение больными предписаний врача.

В ряде исследований анализировали связь бактериальных факторов вирулентности и генетических полиморфизмов хозяина с характером гастрита и риском других заболеваний, особенно язвенной болезни и рака желудка [9]. В одном из исследований у пациентов, инфицированных штаммами *H. pylori*, вырабатывающими вакуолизирующий цитотоксин (VacA s1), возрастал риск развития рака желудка (отношение шансов – 87). В этом аспекте внимание сосредоточено на трех генетических локусах бактерий: CagA, VacA и IceA. Однако информация, полученная в ходе исследований, весьма противоречива. В Португалии, Италии и Испании VacAs1 и CagA *H. pylori* ассоциированы с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В Англии и Франции подобная закономерность не прослеживается. В ряде английских работ показано доминирование у здоровых жителей нескольких стран CagA, VacA штаммов *H. pylori*. Проблема усугубляется тем, что свойства бактерий зависят от географических факторов [10].

При изучении *H. pylori* у жителей 20 стран мира установлены определенные различия генотипов. Однако в регионах Центральной Азии, в частности в Узбекистане, подобные исследования не проводились. Кроме того, наблюдается тенденция к неуклонному снижению эффективности эрадикации *H. pylori* до 70% на фоне стандартной терапии первой линии, а в ряде стран – до 60%. Одна из причин – антибиотикорезистентность [11]. Основным антибиотиком, к которому выявлена резистентность, признан кларитромицин, предложенный для лечения данной инфекции в начале 1990-х гг.

В рекомендациях по эрадикации *H. pylori* не предусматривалось использование кларитромицина в монорежиме, однако применение препарата в качестве единственного антибиотика в эрадикационных схемах способствовало появлению резистентных штаммов [12]. Во второй половине 1990-х гг. наметилась тенденция к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченых больных составляла всего 0–2% и не влияла на показатели эрадикации, то во многих центрах Европы она достигала 8–15% и более. В Азии и ряде европейских стран данный показатель составлял 60% [13].

Исследований резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Узбекистане не проводилось, что осложняло выбор эрадикационных схем.

**Цель исследования** – определить степень инфицированности населения *H. pylori*, частоту выявления патогенных Cag+ штаммов и уровень антибиотикорезистентности в Узбекистане.

### Материал и методы

Проведены клинические, биохимические, иммунологические, генетические и инструментальные исследования. Для выявления *H. pylori* выполнены СЛО-тест в биоптатах и <sup>13</sup>С-уреазный дыхательный тест. Генетические исследования проводились в Институте биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан. Материалом для молекулярно-гене-

тического исследования служила геномная ДНК *H. pylori*. Мутации определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов. Для определения резистентности к кларитромицину с помощью ПЦР выявляли точечные мутации A2142G/C, A2143G в V функциональном домене 23S рРНК гена, ответственного за формирование резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Всем *H. pylori*-положительным больным назначали эрадикационную терапию. 40 пациентов первой группы получали стандартную тройную терапию – ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин в течение семи дней, 40 больных второй группы – ИПП + амоксициллин + кларитромицин и висмута трикалия дицитрат (ВТД) в течение 14 дней. Контрольное обследование включало быстрый уреазный тест и <sup>13</sup>С-уреазный дыхательный тест через четыре недели после окончания курса эрадикационной терапии.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что распространенность *H. pylori* в Узбекистане в среднем превышает 80% в популяции (рис. 1). Сказанное означает, что Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности *H. pylori*. Кроме того, обнаружены 1367 идентичных генов с европейским штаммом HP26695 и 1162 гена, идентичных генам африканского штамма J99. Эти гены составляют функциональное ядро генома *H. pylori*. Выявлены два кластера генов – зоны пластичности, где доля штаммоспецифичных генов составляет 79% для зоны пластичности HP0423 – HP0466 и 37% для зоны пластичности HP0982 – HP1028. Среди отдельных групп штаммовой гетерогенность в большей степени отличались гены, отвечающие за метаболизм ДНК, и белки клеточной оболочки. Оценка географического распределения генотипов *H. pylori* показала, что во всех регионах превалирует CagA-положительный вариант

гастроэнтерология



Рис. 1. Распространенность *H. pylori* в регионах Узбекистана

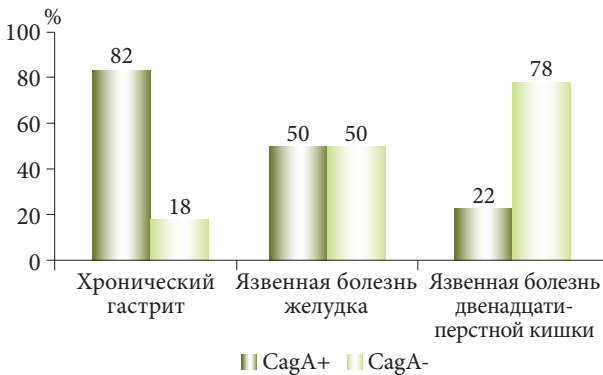


Рис. 2. Факторы вирулентности *H. pylori*: CagA-позитивные штаммы по аллелю *VacA s1m1* и *VacA s2m2*

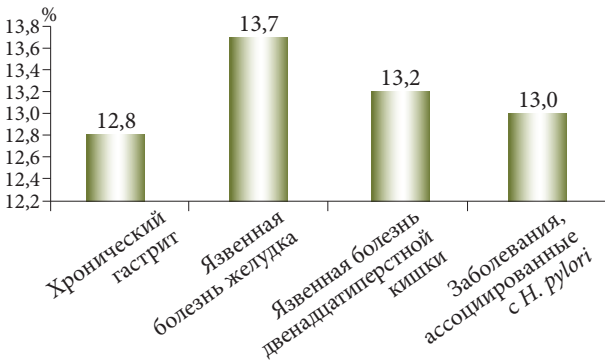


Рис. 3. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину по кодирующему гену *23S* в мутациях *A2142G/C*, *A2143G*

Сравнительная эффективность эрадикационных схем

Тест	Схема эрадикационной терапии	
	ИПП + амоксициллин + кларитромицин + ВТД (14 дней)	ИПП + амоксициллин + кларитромицин (7 дней)
Дыхательный <sup>14</sup> C-тест	38 (95%)	29 (72,5%)
Быстрый уреазный тест	38 (95%)	29 (72,5%)

(рис. 2). *VacA s1m1* чаще регистрировался в Хорезмском регионе и Каракалпакстане, *VacA s1m2* – в Намангане и Ташкенте. В Хорезме обнаружено большое количество (84%) смешанного *IceA1/IceA2* генотипа. В остальных областях доминирует *IceA1* аллель этого гена. Выявлены генотипы бактерии, ассоциированные с различными заболеваниями ЖКТ.

У больных гастритом превалирует штамм *Cag+* *VacA s1*, *VacA m2* и *IceA 1*, у пациентов с язвенной болезнью – штамм *CagA+* *VacA s1*, *VacA m2*, *IceA 1,2*. Эти исследования позволяют адаптировать имеющиеся стандарты диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, к условиям региона с высокой степенью инфицированности. При определении резистентности *H. pylori* к кларитромицину в режиме реального времени проведена ПЦР на обнаружение мутаций в генах *A2142G/C*, *A2143G*. Из 30 образцов в четырех выявлена *A2142G/C*-мутация (13,3%) (рис. 3). Мутация *A2143G* в исследованных образцах не обнаружена. Полученные показатели ниже предельного значения 15%, регламентированного Маастрихтским соглашением.

При проведении контрольных тестов после эрадикационной терапии установлено, что в группе пациентов, принимавших стандартную тройную терапию в течение семи дней, ее эффективность составила 72,5%, что значительно ниже необходимого порога удовлетворительного эффекта (таблица).

У больных, получавших тройную терапию, усиленную ВТД, в течение 14 дней, эрадикация отмечалась в 95% случаев. Полученные данные сопоставимы с результатами ранее опубликованных исследований, посвященных оценке эффективности схем с ВТД [14, 15].

По данным разных авторов, эффективность семидневной тройной терапии с использованием ИПП, амоксициллина и кларитромицина варьируется от 60 до 78%. Исходя из современных требований, допустимый нижний порог эффективности схем эрадикации – 90%.

Согласно результатам проведенных в нашем регионе исследований, эффективность тройной семидневной эрадикационной терапии – 72,5%. Пролонгирование эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней ВТД способствуют повышению эффективности эрадикации до 95% (уреазный и дыхательный тесты).

Таким образом, Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения *H. pylori*. При анализе патогенных свойств *H. pylori* установлено, что 84% населения Узбекистана имеют смешанный *IceA1/IceA2* генотип. У больных язвенной болезнью превалирует патогенный штамм *CagA+* *VacA s1*, *VacA m2*, *IceA 1,2*. У больных хроническим гастритом типа В доминирует штамм *Cag+* *VacA s1*, *VacA m2* и *IceA 1*. Уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину – 13,3%. Учитывая, что эффективность традиционной семидневной тройной терапии ниже 80%, целесообразно продлевать срок эрадикационной терапии до 14 дней и использовать препараты висмута.

**Выводы**

Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения хеликобактерной инфекцией.

Среди пациентов с заболеваниями ЖКТ, ассоциированными с *H. pylori*, степень инфицированности с Cag-положительными штаммами до 80% обнаружена у больных хрониче-



ческим атрофическим и неатрофическим гастритом.

Степень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Узбекистане – 13,3%.

Эффективность семидневной тройной терапии в Узбекистане составляет в среднем 65%, что свидетельствует о нецелесообразности ее использования.

Удлинение сроков эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней препаратов висмута позволяют повысить эффективность лечения до 95%. ☉

## Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
2. Hooi J.K., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.
3. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 40–49.
4. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 12 (148). С. 20–24.
5. Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. Helicobacter pylori Eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: a paradigm shift to improved efficacy // Gastroenterol. Res. Pract. 2012.
6. Graham D.Y. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: implications for therapy // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. № 5. P. 1272–1277.
7. Бордин Д.С., Эмбунтниец Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 16–24.
8. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: present and future // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 3. № 4. P. 68–73.
9. Elviss N.C., Owen R.J., Breathnach A. et al. Helicobacter pylori antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000 // J. Med. Microbiol. 2005. Vol. 54. Pt. 6. P. 567–574.
10. Francesco V.D., Zullo A., Hassan C. et al. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: an updated appraisal // World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2011. Vol. 2. № 3. P. 35–41.
11. O'Connor A., Gisbert J.P., McNamara D., O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010 // Helicobacter. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. 46–52.
12. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in Helicobacter pylori eradication // Gastroenterol. Res. Pract. 2012.
13. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 7–10.
14. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A. et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019. pii: S1542-3565(19)30369-6.
15. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 32. С. 8–12.

## Prevalence and Molecular-Genetic Characteristics of *Helicobacter pylori* in Uzbekistan

M.M. Karimov, MD, PhD, Prof., G.N. Sobirova, MD, PhD, Z.Z. Saatov, PhD, Sh.Z. Islamova, S.T. Rustamova  
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Contact person: Mirvasit M. Karimov, mirvasit61@rambler.ru

**Objective** – to determine *Helicobacter pylori* infection rate of the population, the frequency of detection of pathogenic Cag+ strains and antibiotic resistance in Uzbekistan.

**Material and methods** of research included clinical, biochemical, immunological, genetic, instrumental methods of research. CLO test in biopsies and <sup>13</sup>C-urease breath test was used for diagnostics *H. pylori*. Cag A and Vac A status, resistance to clarithromycin (identifying point mutations A2142G/C, A2143G in the functional domain of the 23S rRNA gene) were determined by using molecular-genetic methods. The efficacy of triple 7-day therapy and 14-day triple bismuth tricalcium dicitrate-enhanced (VTD) was evaluated.

**Results.** It was found that population of Uzbekistan belongs to the regions with a high degree of *H. pylori* infection (80%). In 84% of the population of Uzbekistan found mixed IceA1/IceA2 genotype GagA. It was noted that in peptic ulcer prevalent pathogenic strains are CagA+ VacAs1, VacAm2 and Ice 1,2. In patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis (type B) dominate Cag+ VacA s1, VacA m2 and IceA 1 strains. The resistance of *H. pylori* strains to clarithromycin is 13.3%. Prolongation of the period of eradication therapy to 14 days and the addition of VTD can improve the efficiency of *H. pylori* eradication up to 95%.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, chronic gastritis

гастроэнтерология



<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Л.Х. Индейкина<sup>1</sup>, И.Н. Войнован<sup>1</sup>,  
Е.А. Сабельникова, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Войнован И.Н., Сабельникова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и эрадикация *Helicobacter pylori*: пути профилактики // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-52-57

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является одним из частых осложнений антибактериальной терапии. В 10–30% случаев ААД обусловлена *Clostridium difficile*, в 80–90% – другими микроорганизмами. *C. difficile* вызывает псевдомембранозный колит.

В отсутствие своевременной диагностики и патогенетической терапии заболевание приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Для предупреждения ААД необходимо оптимизировать применение антибактериальных препаратов и разработать схемы профилактики.

В статье описана роль пробиотических препаратов как для профилактики, так и для повышения эффективности терапии на примере лечения инфекции *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, микробиота, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, пробиотики

Широкое использование антибактериальных средств привело к увеличению числа побочных эффектов. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относятся желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и диарея, обусловленные негативным влиянием антибиотиков на слизистую оболочку кишечника и кишечную микробиоту. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) возникает, когда антибиотик нарушает экологию кишеч-

ной микробиоты, изменяя разнообразие и количество бактерий в кишечнике. Такие изменения могут повлиять на способность резидентной микробиоты противостоять инвазии патогенных микроорганизмов или разрастанию видов условно патогенных микроорганизмов, которые эндогенно присутствуют в микробиоте [1, 2].

ААД диагностируется при возникновении трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последо-

вательных дней на фоне приема антибактериальных препаратов или на протяжении восьми недель по его окончании [3].

Заболеваемость ААД среди детей составляет 5–30% [4], среди взрослых – 5–70% [5, 6] и зависит от конкретного типа антибиотика, состояния здоровья пациентов и воздействия патогенных факторов.

К антибиотикам, наиболее часто вызывающим ААД, относятся цефалоспорины, клиндамицин, пенициллины широкого спектра действия и фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин и левофлоксацин. В 8–26% случаев ААД развивается при использовании клиндамицина или линкомицина, до 9% – при лечении пенициллинами, в основном амоксициллином и ампициллином [7].

ААД может возникнуть через несколько часов после приема антибиотика или спустя несколько месяцев после его прекращения [8]. ААД может быть инфекционной природы (патоген-специфической) и неинфекционной (идиопатической).

10–33% всех случаев ААД связано с *Clostridium difficile* [9, 10]. В 80–90% ААД вызывают другие бактериальные патогены, включая *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*



и *Klebsiella oxytoca* [11]. Например, грамположительный спорообразующий анаэроб *S. perfringens* может вызывать многочисленные заболевания, включая пищевые отравления, газовую гангрену, некротические энтериты, синдром внезапной смерти и энтеротоксемию [12].

У большинства пациентов инфекция *S. difficile* вызывает заболевание легкой и умеренной степени, но в ряде случаев могут развиваться тяжелые формы, такие как псевдомембранозный колит, или даже осложненные токсическим мегаколоном [13]. Подобное состояние достаточно редкое (< 5%), но характеризуется высокой смертностью (35–50%) [14].

За последнее десятилетие уровень заболеваемости *S. difficile* резко возрос во всем мире как по частоте, так и по степени тяжести. В дополнение к антибиотикотерапии широкого спектра выявлено множество других потенциальных факторов риска инфекции *S. difficile* (пожилой возраст, женский пол, сопутствующие заболевания, госпитализация, длительное пребывание в стационаре, иммуносупрессивная терапия и применение ингибиторов протонной помпы) [11].

Патогенез ААД обусловлен нарушением нормальной микрофлоры, что приводит к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины и энтеротоксины [15]. Бактериальные токсины снижают активность мембранных пищеварительных ферментов в тонкой кишке, что приводит к нарушению переваривания. Колонизация тонкой кишки условно патогенной флорой способствует деконъюгации желчных кислот и нарушает метаболизм углеводов. Макролидные антибиотики, прежде всего эритромицин, стимулируют синтез мотилина, усиливающий перистальтическую активность. Токсины *S. difficile* вызывают воспалительный ответ за счет рекрутирования нейтрофилов и мастоцитов, выделяющих цитокины. Как следствие – образование псевдомембран.

Данные механизмы приводят к развитию диарейного синдрома, нарушению целостности кишечного эпителия и воспалению [16, 17].

В настоящее время принята следующая классификация: ААД без признаков колита, антибиотик-ассоциированный колит и псевдомембранозный колит, вызванный *S. difficile*. В свою очередь колит, вызванный *S. difficile*, подразделяют на диарею без колита, колит без псевдомембран, псевдомембранозный и фульминантный колит [18].

Антибиотик-ассоциированные состояния должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибиотики в предшествующие два месяца. Важным компонентом диагностики и дифференциальной диагностики является тщательная оценка особенностей клинической картины заболевания.

С целью диагностики колитов, связанных с *S. difficile*, используют лабораторные методы исследования, направленные на выявление продуктов жизнедеятельности бактерий в образцах кала. Согласно международным рекомендациям, предпочтительны двух- и трехступенчатые алгоритмы. В качестве скрининга рекомендован иммуноферментный анализ на выявление токсинов *S. difficile* А и В (чувствительность метода – 75–95%), а также глутаматдегидрогеназы. Этот метод используется реже, однако его чувствительность превышает 90%. Кроме того, используется высокочувствительный метод полимеразной цепной реакции [3]. Эндоскопическое исследование с оценкой гистологического материала считается достоверным методом диагностики псевдомембранозного колита при наличии типичных изменений в толстой кишке.

Основной принцип лечения идиопатической ААД заключается в отмене антибактериальных препаратов. При необходимости назначают антидиарейные средства, а также средства для коррекции дегидратации, пробиотики, спо-

собствующие восстановлению нормальной микрофлоры кишечника. Основными препаратами для лечения инфекции *S. difficile* являются метронидазол и ванкомицин с различными режимами введения. Пероральный прием позволяет поддержать максимальную концентрацию в просвете кишки.

С учетом актуальности проблемы продолжается поиск новых эффективных препаратов. В литературе описано применение фидаксомицина и тигециклина, биологических препаратов и др. [19].

Иногда наблюдаются рецидивы заболевания, связанные с прорастанием спор *S. difficile* в вегетативные формы после прекращения антибактериальной терапии. Используемые для лечения антибактериальные средства эффективны только в отношении вегетативных форм. По данным литературы, рецидив встречается в 15–25% случаев в течение двух месяцев после первоначального эпизода [20].

Для уменьшения вероятности развития рецидива предлагается использовать метод постепенной отмены ванкомицина со снижением его суточной дозы в зависимости от стартовой или пульс-терапии ванкомицином в дозе от 125–500 мг через день либо через два дня (каждые вторые-третьи сутки) в течение трех-четырех недель.

Как показал ретроспективный анализ разных режимов, наилучшие результаты по предупреждению повторных рецидивов связаны с режимом пульс-терапии ванкомицином (частота рецидивов – 14%). Несколько ниже результаты лечения с постепенным снижением дозы ванкомицина (31%). При стандартном режиме лечения частота рецидивов достигает 54% [8].

Для лечения рецидивирующей формы инфекции *S. difficile* предлагается трансплантация фекальной микробиоты. Впервые это было описано В. Eisman в 1958 г. при лечении псевдомембранозного энтероколита. Первое рандомизированное ис-

гастроэнтерология



следование, результаты которого были опубликованы в 2013 г., продемонстрировало эффективность инфузии донорского кала в двенадцатиперстную кишку через назодуоденальную трубку у пациентов с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*. Согласно полученным результатам, в отношении лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile* трансплантация донорского кала значительно эффективнее, чем использование ванкомицина [21]. Механизм, объясняющий высокую эффективность трансплантации фекальной микробиоты, является многофакторным и не до конца изучен [22, 23].

Прогноз при антибиотикотерапии зависит от степени тяжести *C. difficile*-ассоциированных диарей/колита, характера течения, наличия осложнений. При легком и среднетяжелом течении прогноз благоприятный. В отсутствие серьезных осложнений, таких как перфорация кишки, кишечная непроходимость, токсический мегаколон, практически все пациенты отвечают на проводимую терапию.

Наиболее частой причиной ААД в практике гастроэнтеролога является лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Стандартная тройная терапия, включающая в себя кларитромицин, амоксициллин или метронидазол, а также ингибитор протонной помпы, в течение 14 дней остается золотым стандартом в лечении инфекции *H. pylori* [24]. Несмотря на первоначальные успехи семидневной стандартной тройной терапии, в период с 2009 по 2014 г. отмечалось постоянное снижение уровня эрадикации *H. pylori* как у взрослых, так и у детей – с 75 до 55% [25]. Основными причинами снижения эффективности терапии стали возрастающая резистентность к антибиотикам и плохое соблюдение режима лечения вследствие развития побочных эффектов (тошнота, рвота и диарея, вызванные антибиотиками) [26]. Развитие

побочных эффектов вынуждает пациентов прерывать курс антибактериальной терапии, что приводит к неэффективности лечения и развитию резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Эрадикационная терапия обычно переносится хорошо. Тем не менее все компоненты тройной эрадикационной терапии *H. pylori* являются потенциальными факторами риска развития инфекции *C. difficile*. Однако о тяжелых побочных эффектах, таких как псевдомембранозный колит, после эрадикационной терапии сообщалось крайне редко [13].

Таким образом, при назначении схем лечения инфекции *H. pylori* врач сталкивается с рядом проблем. Ключом к их решению является разработка профилактических мер. В связи с этим предлагается использовать пробиотические добавки как для профилактики ААД, так и для повышения эффективности лечения. Применение пробиотиков способно повысить переносимость лекарственных средств и приверженность пациентов лечению.

В последние годы активно рассматривают вопросы профилактики ААД пробиотическими препаратами. Назначение пробиотиков в комплексной терапии ААД многие авторы считают вполне оправданным, поскольку эти агенты способствуют восстановлению нормальной кишечной флоры и тем самым препятствуют прогрессированию клостридиальной инфекции [27, 28]. Пробиотики в отсутствие антибиотиков рекомендуют использовать в легких случаях ААД, протекающей без признаков колита. При умеренной и тяжелой форме ААД, в том числе вызванной клостридией, пробиотики рассматривают в качестве дополнения к стандартной терапии *C. difficile*-ассоциированной диарее [29]. Эксперты консенсуса Маастрихт V отметили положительный эффект отдельных пробиотиков в снижении частоты и выраженности побочных эффектов во время проведе-

ния эрадикационной терапии. При этом снижение частоты ААД на фоне приема пробиотиков способствует повышению приверженности пациентов лечению [24].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [30].

Основное преимущество пробиотиков заключается в том, что они способствуют поддержанию сбалансированной микробиоты и, следовательно, создают благоприятную среду для кишечника. Кроме того, пробиотики поддерживают здоровье пищеварительного тракта и иммунной системы [31].

Положительное влияние пробиотиков на здоровье кишечника при различных состояниях (антибиотик-ассоциированная и инфекционная диарея, синдром раздраженного кишечника, некротический энтероколит и т.д.) оценивали в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований [32]. Пробиотики противодействуют болезнетворным микроорганизмам, конкурируя с патогенами за питательные вещества и места адгезии на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в процессе конкурентного связывания. Пробиотики также могут снижать патогенность за счет вмешательства в передачу сигналов между бактериями путем деградациии молекул. Кроме того, прямой антагонизм может возникнуть в результате производства бактериоцинов или метаболитов, обладающих антимикробной активностью в отношении патогенных микроорганизмов. Наконец, пробиотики способны модулировать и стимулировать местные и системные иммунные реакции [33].

Наиболее изучены *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces*. Показано, что некоторые виды *Lactobacillus* модифицируют иммунный ответ, уменьшая уровни провоспалительных цитокинов,





стимулируют секрецию муцина, подавляют рост патогенных бактерий и ингибируют адгезию *H. pylori* к эпителию желудка. *L. salivarius* уменьшает секрецию интерлейкина (ИЛ) 8 эпителиальными клетками желудка, *L. acidophilus* инактивирует пути воспаления Smad7 и NFB, а *L. bulgaricus* ингибирует активацию сигнального пути TLR4 и продукцию ИЛ-8. *L. acidophilus* содержит аутолизин, белковое соединение и антибактериальное вещество, которое высвобождается после лизиса клеток. *L. reuteri* продуцирует реутерин, который подавляет рост бактерий, а также ингибирует бактериальную адгезию и колонизацию путем связывания спиральной бактерии с гликолипидными белковыми рецепторами [34, 35].

Состав микробиоты различается у детей и взрослых в разные периоды жизни. Межиндивидуальные различия обнаружены в микробном составе на уровне рода и вида. Например, установлено, что микробиота фекалий детей бактериологически менее сложная. В то же время с пожилым возрастом ассоциируются уменьшение бифидобактерий и увеличение разнообразия видов бактерий. Предполагается, что изменения в микробном составе кишечника с возрастом могут изменять метаболическую способность микробиоты кишечника, что очень важно для возникновения заболеваний [36].

Появляется все больше доказательств того, что лактобациллы и бифидобактерии, населяющие ЖКТ, развивают антимикробную активность, которая участвует в защите хозяина.

Эффективность пробиотиков может зависеть от вида, дозы и заболевания, а продолжительность терапии – от клинических показаний. Отмечено, что дозировка 5 млрд колониеобразующих единиц или более в день значительно эффективнее более низкой дозировки [37].

Систематический обзор и метаанализ 31 рандомизированного контролируемого исследования

с участием 8672 пациентов продемонстрировали, что пробиотики эффективны в профилактике ААД и снижают риск клостридиальной инфекции на 60% [38].

Каждый пробиотический штамм имеет уникальный механизм действия, который может быть более или менее эффективным в качестве профилактики ААД. Пробиотик *L. rhamnosus* GG эффективно предотвращает диарею, связанную с антибиотиками, у детей и взрослых и снижает риск развития ААД у пациентов, получавших антибиотики, с 22,4 до 12,3% [5].

Кокрейновский обзор пробиотиков для профилактики ААД у детей (23 исследования, 3938 участников) показал, что в группе пробиотиков по сравнению с группой контроля реже наблюдалась диарея, вызванная антибиотиками. Обзор показал эффективность *L. rhamnosus* или *S. boulardii* в количестве от 5 до 40 млрд колониеобразующих единиц в день. Побочные эффекты отмечались редко [39].

Данные об эффективности пробиотиков в качестве дополнения к антибиотикотерапии для улучшения эрадикации *H. pylori* противоречивы. Метаанализ девяти РКИ с участием 1163 детей и взрослых показал, что использование пробиотиков, содержащих лактобациллы, в качестве дополнения к антибиотикам увеличивает эффективность эрадикации *H. pylori* по сравнению с группой контроля [40]. Однако, согласно метаанализу 21 рандомизированного клинического исследования с участием 3452 взрослых пациентов, пробиотики в качестве дополнения к антибиотикам не улучшают эрадикацию инфекции *H. pylori* (отношение шансов 1,44; 95%-ный доверительный интервал 0,87–2,39) по сравнению с плацебо [41]. Тем не менее при добавлении пробиотиков в схемы эрадикации значительно снижается количество побочных эффектов, включая тошноту, рвоту, боль в эпигастриальной области и диарею [27, 34].

Наряду с пробиотиками пребиотики также благотворно влияют на микробный состав ЖКТ, избирательно стимулируя рост и активность одной или ограниченного числа бактерий в толстой кишке [42].

В настоящее время все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики. Перспективность их использования для профилактики и лечения ААД, а также возможность применения в схемах лечения инфекции *H. pylori* изучается. Эффективность терапии может зависеть от типа штамма и количества штаммов в пробиотике, дозы, продолжительности лечения и т.д.

Разработанный компанией Protexin мультипробиотик Bio-Kult (Великобритания), зарегистрированный в России под названием БАК-СЕТ, применялся во многих исследованиях компании, в основном у детей с заболеваниями ЖКТ, атопическим дерматитом и пищевой аллергией. С учетом возрастных особенностей состава кишечной микробиоты пробиотический комплекс выпускают в двух сбалансированных формах – БАК-СЕТ Беби и БАК-СЕТ Форте. БАК-СЕТ Беби содержит семь штаммов микроорганизмов – *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, а также наиболее оптимальный для пищеварения детей раннего возраста пребиотик (фруктоолигосахариды из инулина), усиливающее действие пробиотических бактерий. Разрешен к применению у детей с рождения. В состав БАК-СЕТ Форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях – *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *S. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, что позволяет им достигать толстой кишки без потери активности и жизнеспособности.

У пациентов гастроэнтерологического профиля мультипробиотик БАК-СЕТ исследовался ком-

гастроэнтерология



панией Protexin при синдроме раздраженного кишечника с диареей, ААД, возникшей на фоне эрадикации *H. pylori*, а также при метаболическом синдроме и ожирении. В исследовании препарата БАК-СЕТ, проведенном под руководством доктора Э. Харпера, 66 детям в возрасте от трех до 14 лет назначали эрадикационную терапию *H. pylori*. Добавление мультипробиотика к тройной терапии существенно повысило эффективность эрадикации – до 90% (в группе без пробиотика – 70%) ( $p = 0,04$ ). Кроме того, в группе пациентов, не получавших мультипробиотик, возникли нежелательные явления (тошнота и рвота – 27%, диарея – 24%). На фоне терапии

с включением мультиштаммового пробиотика нежелательные явления возникли лишь в 6% случаев [43].

Новая концепция пробиотиков – мультипробиотики. Их мультивидовой состав обеспечивает микробное разнообразие, повышая биологическую активность за счет синергии разных видов бактерий.

Таким образом, развитие ААД ограничивает возможность антибактериальной терапии, в том числе для эрадикации *H. pylori*, при проведении которой используются высокие суточные дозы двух антибиотиков в течение 14 дней. Это послужило толчком к интенсивному проведению исследований

преимуществ использования разных пробиотиков в качестве дополнительного компонента в схемах эрадикационной терапии. Опубликованные данные гетерогенны и во многом определяются свойствами штаммов пробиотиков. Результаты большинства исследований демонстрируют преимущества этой стратегии, прежде всего для снижения частоты и выраженности нежелательных явлений антибактериальной терапии. В качестве одного из перспективных рассматривается мультипробиотический препарат БАК-СЕТ, доказательная база эффективности которого расширится в ходе дальнейших исследований. ●

### Литература

1. Keeney K.M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.C., Finlay B.B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease // *Annu. Rev. Microbiol.* 2014. Vol. 68. P. 217–235.
2. Francino M. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 6. ID 1543.
3. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 4. P. 478–498.
4. Alam S., Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children // *Indian Pediatr.* 2009. Vol. 46. № 6. P. 491–496.
5. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 42. № 10. P. 1149–1157.
6. Vidlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 12. P. 1355–1369.
7. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.И. Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 8. С. 19–21.
8. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.* 2001. Vol. 47. № 1. P. 43–50.
9. Kim Y.J., Kim S.H., Ahn J. et al. Prevalence of Clostridium perfringens toxin in patients suspected of having antibiotic-associated diarrhea // *Anaerobe.* 2017. Vol. 48. P. 34–36.
10. Elseviers M.M., Van Camp Y., Nayaert S. et al. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals // *BMC Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. ID 129.
11. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20. Suppl. 2. P. 1–26.
12. Kiu R., Hall L.J. An update on the human and animal enteric pathogen Clostridium perfringens // *Emerg. Microbes Infect.* 2018. Vol. 7. № 1. P. 141.
13. Trifan A., Girleanu I., Cojocariu C. et al. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 42. P. 7476–7479.
14. Guery B., Galperine T., Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments // *BMJ.* 2019. Vol. 366. ID 14609.
15. McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment // *Future Microbiol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 563–578.
16. Белоусова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея и антибиотикоассоциированные колиты // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 33. С. 39–47.
17. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation // *J. Innate Immun.* 2012. Vol. 4. № 2. P. 149–158.
18. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. Т. 13. № 1. С. 102–108.
19. Guery B., Menichetti F., Anttila V.J. et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial // *Lancet Infect. Dis.* 2018. Vol. 18. № 3. P. 296–307.
20. Kelly K.P. Can we identify patients at high risk for recurring Clostridium difficile infection? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18. Suppl. 6. P. 21–27.
21. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 5. P. 407–415.
22. Hui W., Li T., Liu W. et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent C. difficile infection: an updated



- randomized controlled trial meta-analysis // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0210016.
23. Tariq R., Pardi D.S., Bartlett M.G., Khanna S. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2019. Vol. 68. № 8. P. 1351–1358.
  24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Flourance Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
  25. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis // Infect. Drug. Resist. 2016. Vol. 9. P. 275–289.
  26. Venerito M., Krieger T., Ecker T. et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection // Digestion. 2013. Vol. 88. № 1. P. 33–45.
  27. Johnson S., Maziade P.J., McFarland L.V. et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16. № 11. P. E786–792.
  28. Bauer M.P., van Dissel J.T. Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33. Suppl. 1. P. S51–56.
  29. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2012. Vol. 307. № 18. P. 1959–1969.
  30. Joint FAO/WHO expert consultation. Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001.
  31. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 11. № 8. P. 506–514.
  32. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 4. P. e34938.
  33. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // FEMS Microbiol. Rev. 2004. Vol. 28. № 4. P. 405–440.
  34. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 37. P. 10644–10653.
  35. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции // Фарматека. 2017. № 6. С. 65–69.
  36. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Variation in human intestinal microbiota with age // Dig. Liver Dis. 2002. Vol. 34. Suppl. 2. P. S12–S18.
  37. Wilkins T., Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence // Am. Fam. Physician. 2017. Vol. 96. № 3. P. 170–178.
  38. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 12. CD006095.
  39. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 4. CD004827.
  40. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2013. Vol. 105. № 8. P. 445–453.
  41. Lu C., Sang J., He H. et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 23522.
  42. Shafaghi A., Pourkazemi A., Khosravani M. et al. The effect of probiotic plus prebiotic supplementation on the tolerance and efficacy of *Helicobacter pylori* eradication quadruple therapy: a randomized prospective double blind controlled trial // Middle East J. Dig. Dis. 2016. Vol. 8. № 3. P. 179–188.
  43. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик БакСет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 104–110.

### Antibiotic-Associated Diarrhea and Eradication of *Helicobacter pylori*: Ways of Prevention

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, L.Kh. Indeykina<sup>1</sup>, I.N. Voynovan<sup>1</sup>, E.A. Sabelnikova, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practice Center

<sup>2</sup> Tver State Medical University

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

*Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is one of the frequent complications of antibacterial therapy. In 10–30% of cases, AAD is being caused by *Clostridium difficile*, in 80–90% – by other microorganisms. *C. difficile* causes pseudomembranous colitis. In the absence of timely diagnosis and pathogenetic therapy, the disease leads to the development of life-threatening complications. To prevent AAD, it is necessary to optimize antibacterial drugs use and develop prevention schemes. The article describes the role of probiotic drugs both for prevention and improving of the effectiveness of therapy on the example of treatment of *Helicobacter pylori*.*

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, microbiota, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, probiotics

гастроэнтерология



# Диспластикозависимая висцеропатия и синдром хронической абдоминальной боли: трудный путь к диагнозу мезентериальной ишемии

С.В. Щелоченков, к.м.н., Г.С. Джулай, д.м.н., проф.,  
Т.Д. Щелоченкова, к.м.н.

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

Для цитирования: Щелоченков С.В., Джулай Г.С., Щелоченкова Т.Д. Диспластикозависимая висцеропатия и синдром хронической абдоминальной боли: трудный путь к диагнозу мезентериальной ишемии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-58-61

*В статье представлен клинический случай стойкого хронического абдоминального болевого синдрома, обусловленного экстравазальной компрессией чревного ствола ножками диафрагмы с развитием мезентериальной ишемии, у молодой пациентки. Характерное для данного случая наличие множественных фенотипических и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани следует рассматривать как предиктор атипичного течения заболеваний органов брюшной полости. В подобной ситуации наличие диспластикозависимого фенотипа требует активного инструментального диагностического поиска структурных аномалий внутренних органов.*

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, абдоминальный болевой синдром, мезентериальная ишемия, компрессия чревного ствола

## Введение

В структуре поводов для обращения к гастроэнтерологу синдром абдоминальной боли занимает одно из первых мест. Его клиническая интерпретация – непростая задача [1, 2]. Причинами болевого синдрома являются, в частности, интра- и экстраабдоминальные органические и функциональные заболевания, нередко сопряженные с высоким риском для жизни и здоровья и требующие от врача экстренных действий [3]. Особую трудность для дифференциальной диагностики представляют случаи атипичного течения заболеваний, сопровождающихся стойкой аб-

доминальной болью. Именно они в первую очередь приводят к тактическим ошибкам и неблагоприятному исходу.

Ситуация усугубляется тем, что имеющиеся в арсенале терапевта и гастроэнтеролога лекарственные средства симптоматической терапии с преимущественно спазмолитическим эффектом позволяют в большинстве случаев добиться если не полного купирования, то значительного уменьшения абдоминальных болевых ощущений [3]. Кроме того, у современного врача появилась так называемая палочка-выручалочка: диагноз «синдром раздраженного кишечника»

(СРК) позволяет, глубоко не вникая в клинические обстоятельства пациента, с легкостью объяснить многообразие болевых ощущений и кишечной диспепсии функциональными расстройствами системы пищеварения, а упорство жалоб связать напрямую с психоэмоциональными составляющими этого синдрома [4].

Диагноз СРК – диагноз исключения, а следовательно, его доказательному установлению должна предшествовать серьезная диагностическая работа в отношении данной категории больных, как правило в амбулаторно-поликлинических условиях. Между тем на современном этапе медицинская деятельность осуществляется в условиях цейтнота, быстрой смены рекомендаций/стандартов диагностики и лечения, сопровождается большим потоком входящей информации, нехваткой врачебных кадров и рядом иных аспектов, что отнюдь не способствует вдумчивому «просеиванию» дифференциально-диагностических критериев органической патологии брюшной полости. Не случайно врач, учитывая опасность «симптомов тревоги» или «красных флагов», прежде всего стремится исключить новообразования кишечника, его воспалительные заболевания и все случаи, протекающие с клиникой «острого живота». При этом за рам-



ками профессионального понимания причинно-значимых факторов абдоминального болевого синдрома нередко оказываются структурные аномалии органов брюшной полости, висцероптоз, спаечный процесс и др. [5, 6]. В лучшем случае они станут диагностическими находками при проведении визуально-инструментальных исследований брюшной полости, в худшем – останутся нераспознанными долгие годы. Как следствие – снижение качества жизни больных, операционное вмешательство при развитии осложнений.

### Клинический случай

В 2018 г. к гастроэнтерологу (амбулаторный прием) университетской клиники Тверского государственного медицинского университета обратилась пациентка 35 лет с жалобами на стойкий абдоминальный болевой синдром, многократный жидкий стул. Боль умеренной интенсивности, преимущественно после еды независимо от характера пищи, локализовалась в эпигастриальной и мезогастральной областях, носила спастический и тянущий характер. Прием спазмолитических препаратов не приносил существенного облегчения. Диарея с дефекациями 2–5 раз в сутки, стул кашицеобразный, реже – водянистый без видимых патологических примесей. Температура тела в вечернее время достигала субфебрильных цифр.

При осмотре: состояние удовлетворительное, кожные покровы умеренно бледные, рост 170 см, вес 49 кг, индекс массы тела – 16,96 кг/м<sup>2</sup> (недостаточность питания). Язык влажный, умеренно обложен белым налетом. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, не вздут, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастриальной и мезогастральной областях, симптомов раздражения брюшины нет. Печень, селезенка не увеличены.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. врач-генетик на основании комплексного инструментального исследования диагностировал синдром дисплазии соединительной ткани (синдром Элерса – Данлоса) с поражением сердца (пролапс мит-

рального клапана), скелета (гипермобильность суставов, плоскостопие, деформация грудной клетки, сколиоз), глаз (миопия высокой степени). Пациентка получила консультацию на кафедре медицинской генетики Северо-Западного государственного медицинского института им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург). Диагноз подтвержден и уточнен. Проведен комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий.

Впервые по поводу абдоминальной боли и диареи пациентка обратилась к гастроэнтерологу в 2010 г. При амбулаторном обследовании (эзофагогастродуоденоскопия и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости) выявлены хронический *Helicobacter pylori*-негативный гастрит, дискинезия желчных путей. На фоне предписанной диеты (стол № 5), проводимой медикаментозной терапии (ингибиторы протонной помпы, миогенные спазмолитики, цитопротекторы, ферментные препараты) состояние нормализовалось. Пациентка вела активный образ жизни, масса тела оставалась стабильной (58 кг).

С 2015 г. вновь появились жидкий стул, боль в эпигастриальной и мезогастральной областях, носившие с того момента выраженный и упорный характер. При инструментальных исследованиях, проведенных в период с 2015 по 2018 г., выявлены скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, неэрозивный рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс (верифицированы путем проведения контрастного рентгенологического и эндоскопического исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта), аномалия формы желчного пузыря и диффузные изменения поджелудочной железы (УЗИ органов брюшной полости). В клиническом и биохимическом анализах крови, копрограмме отклонений от референсных значений не установлено. Проведены скрининг на целиакию (антитела к транслугтаминазе не обнаружены), воспалительные заболевания кишечника (фекальный кальпротектин 54 мг/кг

при норме < 50 мг/кг), псевдомембранозный колит (токсины А и В *Clostridium difficile* в кале не обнаружены). В кале выявлен рост *Staphylococcus aureus* – 10<sup>4</sup> КОЕ/г (норма – 0). Морфологическое исследование биоптатов из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки показало хронический слабо выраженный неактивный дуоденит. Гистологических признаков целиакии, амилоидоза и дисахаридазной недостаточности не выявлено.

В качестве диагноза в зависимости от преобладающей симптоматики при многочисленных обращениях пациентки фигурировали «хронический гастрит», «дискинезия желчных путей», «синдром раздраженного кишечника», «синдром избыточного бактериального роста». Основу проводимой терапии составляли антибактериальные препараты (рифаксимин повторными курсами), полиферментные препараты в минимикросферах (от 25 тыс. липазных единиц в каждый прием пищи), энтеросорбенты (смектит диоктаэдрический), спазмолитики, про- и пребиотические комплексы, содержащие сахаромидеты, бифидобактерии и лактобациллы.

Проводимая терапия каждый раз давала положительный, но краткосрочный эффект. Пациентка соблюдала диету, приближенную к столу № 4. Любая попытка расширить рацион питания приводила к усилению боли и диареи. Имело место неуклонное снижение массы тела до степени трофологической недостаточности. Качество жизни резко снизилось, пациентка была вынуждена уволиться с работы из-за плохого самочувствия.

От проведения колоноскопии больная отказалась. Ей была выполнена КТ-энтерография: признаков патологических изменений тонкой и толстой кишок не выявлено. Тазовое расположение купола слепой кишки. Уплотнение клетчатки корня брыжейки. Картина экстравазальной компрессии устья чревного ствола ножками диафрагмы (до 50% просвета).

Полученные данные позволили предположить ишемический характер поражения кишечника. Выполнено дуплексное сканирование

гастроэнтерология



брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, по результатам которого верифицирована степень экстравазальной компрессии чревного ствола – 90%. Пациентку направили на консультацию сердечно-сосудистого хирурга в областную клиническую больницу г. Твери. 25 октября 2018 г. в 9-м отделении сосудистой хирургии Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского ей выполнена операция – декомпрессия чревного ствола. Послеоперационный период протекал без осложнений. Достигнута положительная динамика – практически полностью купирован абдоминальный болевой синдром.

При динамическом наблюдении гастроэнтерологом университетской клиники Тверского государственного медицинского университета в течение восьми месяцев после операции отмечалась полная нормализация самочувствия: диарейный и абдоминальный болевой синдромы не рецидивировали, масса тела постепенно увеличилась, трофологический статус нормализовался.

Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует сложность дифференциальной диагностики синдрома абдоминальной боли.

### Обсуждение

Мезентериальная ишемия в повседневной практике гастроэнтеролога – не такое уж редкое состояние и в основном рассматривается как причина стойких абдоминальных жалоб у пациентов старшей возрастной группы с атеросклеротическим поражением сосудов. По данным литературы, средний возраст пациентов с острыми расстройствами мезентериального кровообращения составляет 70 лет [7]. К менее распространенным причинам относятся системные васкулиты и последствия абдоминальных травм. Различают окклюзионную (тромбоз и эмболия ветвей брыжеечных артерий, острый мезентериальный венозный тромбоз) и неокклюзионную мезентериальную ишемию, которая развивается при облитерирующем атеросклерозе, застойной сердечной недостаточности, а так-

же экстравазальной компрессии опухолью хвоста поджелудочной железы и опухолями/кистами ретроперитонеального пространства, спаечным процессом и др. [8–11].

В рассмотренном клиническом случае к гастроэнтерологу обратилась молодая пациентка (35 лет) без указаний в анамнезе на семейную гиперхолестеринемию, которая могла бы стать причиной системного атеросклероза в молодом возрасте, на оперативные вмешательства, спровоцировавшие спаечный процесс в брюшной полости. Отсутствовали указания и на признаки системных васкулитов. Соответственно, если ретроспективно оценивать клиническую картину, ишемический генез абдоминальной боли маловероятен. Кроме того, было и другое серьезное препятствие для раннего установления правильного диагноза. Развитие ишемии протекало в течение продолжительного периода времени. Кровоснабжение кишечника, по-видимому, обеспечивалось хорошо развитым коллатеральным кровотоком, поэтому заболевание длительно характеризовалось стертым течением и лишь на поздних стадиях стало сопровождаться типичными клиническими проявлениями абдоминальной ишемии в виде постпрандиальной боли, упорной хронической диареи и прогрессирующего снижения массы тела. Прогрессирование мезентериальной ишемии в данном случае сопровождалось нарастанием признаков ишемической энтеропатии с типичными моторно-секреторными и адсорбционными нарушениями функции кишечника [12]. Анализ динамики клинических проявлений демонстрирует трансформацию преобладания абдоминального болевого синдрома в доминирование ишемической энтеропатии на поздних этапах болезни. Явно недооцененный причинно-значимый фактор в данной клинической ситуации – синдром дисплазии соединительной ткани [13–15]. При детальном ретроспективном анализе объективных данных обращает на себя внимание наличие у пациентки явных диспластико-зависимых изменений фенотипа (синдром Элерса – Данлоса, высо-

кий рост, гипермобильность суставов, плоскостопие, деформация грудной клетки, сколиоз, миопия высокой степени), а также множественных висцеральных стигм. В их числе недостаточность кардии, удлинненный желудок с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (по данным рентгенологического исследования, дно желудка расположено ниже крыльев подвздошной кости); дуоденогастральный рефлюкс, пролапс митрального клапана, аномалия формы желчного пузыря, тазовое расположение купола слепой кишки. Развитие компрессионного стеноза чревного ствола ножками диафрагмы у пациентки с дисластикозависимыми анатомическими особенностями строения зоны пищеводно-желудочного перехода в виде сочетания аксиальной диафрагмальной грыжи и удлинненного желудка, дном достигающего малого таза, может быть расценено как проявление висцероптоза.

Логично предположить, что у пациентки с разнообразными висцеральными стигмами дизэмбриогенеза «классические» заболевания будут протекать в атипичной форме, что потребует от клинициста самого пристального внимания и максимально широкого использования лабораторных и инструментальных методов исследования [16]. При несвоевременной оперативной декомпрессии чревного ствола прогноз для жизни пациентки мог быть крайне неблагоприятным. О значимом снижении качества жизни, утрате трудоспособности и нарастающей трофологической недостаточности говорить не приходится. С учетом исходной 90%-ной степени компрессии с высокой долей вероятности можно предположить нарастание декомпенсации мезентериального кровотока и несостоятельности коллатерального кровоснабжения тонкого кишечника с развитием некроза органа и непредсказуемым исходом экстренного оперативного вмешательства.

### Заключение

Резюмируя сказанное и проанализировав диагностический поиск причины упорной абдоминальной



боли, остановимся на нескольких важных моментах.

Во-первых, синдром дисплазии соединительной ткани с множественными фенотипическими и висцеральными проявлениями следует рассматривать как структурный предиктор нетипичного течения заболеваний с высоким риском жизнеопасных осложнений, исключая

щий вероятность функциональной патологии органов пищеварения.

Во-вторых, факт обнаружения фенотипических диспластикозависимых признаков расширяет показания к применению современных визуализирующих методов диагностики для активного поиска висцеральных диспластикозависимых признаков, формирующих

структурные аномалии внутренних органов – основу нетипичного течения болезней.

В-третьих, у молодых пациентов с длительным анамнезом абдоминальной боли необходимо исключать нарушения мезентериального кровотока. ●

*Авторы не заявляли о конфликте интересов*

## Литература

1. Duckitt R., Palsson R., Bosanska L. et al. Common diagnoses in internal medicine in Europe 2009: a pan-European, multi-center survey // Eur. J. Intern. Med. 2010. Vol. 21. № 5. P. 449–452.
2. Jackson T., Thomas S., Stabile V. et al. A systematic review and meta-analysis of the global burden of chronic pain without clear etiology in low- and middle-income countries: trends in heterogeneous data and a proposal for new assessment methods // Anesth. Analg. 2016. Vol. 123. № 3. P. 739–748.
3. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н. и др. Абдоминальные боли: от патогенеза к лечению // Фарматека. 2015. № 2 (295). С. 89–95.
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 76–93.
5. Тобохов А.В., Семенов Д.Н., Неустров П.А. и др. Синдром хронической абдоминальной ишемии у больных с аномалиями фиксации и развития ободочной кишки // Якутский медицинский журнал. 2008. № 3 (23). С. 26–27.
6. Боковой С.П. Симптоматология и диагностика правостороннего висцероптоза // Урологические ведомости. 2017. Т. 7. № 2. С. 16–24.
7. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. Боли в животе. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
8. Дорофеев А.В., Руденко Н.Н., Томаш О.В. и др. Абдоминальные боли при органической патологии кишечника // Новости медицины и фармации. 2013. № 6. С. 5–14.
9. Оганезова И.А., Медведева О.И., Сказываева Е.В. и др. Синдром раздраженной кишки: диагноз-«маска» аномалии развития кишечника // Фарматека. 2017. № 55. С. 60–64.
10. Истомин Н.П., Иванов Ю.В., Чупин А.В., Орехов П.Ю. Диагностика и хирургическое лечение экстравазальной компрессии чревного ствола (обзор литературы) // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. № 3. С. 76–87.
11. Юсуфов А.А., Румянцева Г.Н., Бурченкова Н.В., Молотова А.А. Компрессионный стеноз чревного ствола // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. Т. 18. № 2. С. 22–26.
12. Сторожаков Г.И., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. Синдром хронической абдоминальной ишемии, связанный с особенностями строения диафрагмы // Лечебное дело. 2015. № 2. С. 69–76.
13. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009.
14. Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Вютрих Е.В. и др. Конституциональные особенности соединительной ткани как фактор риска развития хронической боли у подростков // Педиатр. 2016. Т. 7. № 3. С. 63–67.
15. Джулай Т.Е. Диагностический скрининг диспластозависимых признаков у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 2 (126). С. 118–118b.
16. Мурга В.В. Особенности оперативного вмешательства у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Здоровье и образование в XXI веке (Health and Education Millennium). 2017. Т. 19. № 7. С. 54–57.

## Dysplastic-Dependent Visceropathy and Syndrome of Chronic Abdominal Pain: the Hard Way to Diagnosis of Mesenteric Ischemia

S.V. Shchelochkov, PhD, G.S. Dzhulay, MD, PhD, Prof., T.D. Shchelochkova, PhD

Tver State Medical University

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

*The article presents the clinical observation of a young patient with persistent chronic abdominal pain syndrome caused by extravasal compression of the celiac trunk with the diaphragm crura and the development of mesenteric ischemia. A feature of the case is the presence of multiple phenotypic and visceral manifestations of connective tissue dysplasia, which should be regarded as a predictor of atypical currents abdominal diseases. In such cases, the presence of a dysplastic-dependent phenotype in patients requires an active instrumental diagnostic search for structural abnormalities of the internal organs.*

**Key words:** connective tissue dysplasia, abdominal pain syndrome, mesenteric ischemia, celiac trunk compression



<sup>1</sup> Казанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Республиканская  
клиническая больница  
(Татарстан)

# Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени

Д.И. Абдулганиева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.Х. Одинцова, к.м.н.<sup>2</sup>,  
Д.Д. Мухаметова, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.А. Черемина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Диляра Дамировна Мухаметова, muhdilyara@gmail.com

Для цитирования: Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д., Черемина Н.А. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65

*Семейные случаи аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита встречаются редко – по данным литературы, около 1%. В статье представлены семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени у sibсов.*

*Во всех случаях диагностирован синдром перекреста – сочетание аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита.*

**Ключевые слова:** семейные случаи, аутоиммунные заболевания печени, синдром перекреста, первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит

**П**ервичный билиарный холангит (ПБХ) и аутоиммунный гепатит (АИГ) относят к аутоиммунным заболеваниям печени. Несмотря на общность патогенеза, клинические особенности этих нозологий, а также течение болезни и ответ на терапию различны.

Первичный билиарный холангит (прежнее название – первичный билиарный цирроз) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим асептическим деструктивным воспалением мелких внутрипеченочных желчных протоков, их дальнейшим разрушением и исчезновением с последующим формированием фиброза и его конечной стадии – цирроза печени. Заболевание преобладает у женщин в постменопаузальном периоде, в 95% – в возрасте от 30 до 65 лет [1]. Семейные случаи ПБХ редки – 1–6%. В литературе указывается связь семейных случаев заболевания с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) – DR8, который является фактором развития ПБХ [2]. Терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) замедляет прогрессирование болезни.

АИГ – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется активным воспалением и гепатоцеллюлярным некрозом, с возможным развитием цирроза печени. Заболевание чаще встречается у молодых женщин, определены характерные аутоантитела и иммуногенетический фон с участием HLA-B8, DR3 или DR4 [2]. Семейные случаи АИГ редки. АИГ развивается у пациентов с семейным анамнезом только в 1% случаев [2].

## Клинический случай 1

Пациентка С. 67 лет наблюдается в гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» (РКБ МЗ РТ) с 2012 г. – жалобы на выраженную общую слабость, утомляемость, желтушность кожных покровов, кожный зуд по ночам, периодические боли в правом подреберье, сонливость в течение дня, тошноту. Диагностированы цирроз печени в исходе синдрома перекреста ПБХ (антимитохондриальные антитела (АМА) – результат положительный) и АИГ 1-го типа (антинуклеарные

антитела (АНА) и гладкомышечные антитела (ГМА) – результат положительный), класс С по шкале Чайлда – Пью, активный, декомпенсированный, MELD 14. Имеют место синдром портальной гипертензии, варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия стадии II, спленомегалия с явлениями гиперспленизма, гепатогенная гастропатия, гипохромная анемия легкой степени смешанного генеза.

При установлении диагноза в 2012 г. исключены вирусные гепатиты, болезни накопления, выявлены аутоантитела – АНА, АМА и ГМА в диагностических титрах. Биопсия печени не проводилась, поскольку этиология цирроза печени сомнений не вызвала.

Результаты лабораторных исследований (таблица) показали гиперспленизм (анемия, лейкопения), незначительный цитолиз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 61 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 81 ЕД/л), синдром холестаза (щелочная фосфатаза (ЩФ) – 219 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 78 ЕД/л, общий билирубин – 64,8 мкмоль/л), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (34 мм/с), повышение уровней С-реактивного белка (12 мг/л), иммуноглобулина (Ig) М (4,75 мг/мл), IgG (17,09 мг/мл), гамма-глобулинов (34,2%), синдром печеночно-клеточной недостаточности – гипопротеинемия (содержание общего белка – 58,8 г/л, альбумина – 44,4%), снижение протромбина по Квику (45%). Выявлены ВРВП.





## Лабораторные и инструментальные данные семейных случаев аутоиммунных заболеваний печени

Показатель	Клинический случай 1	Клинический случай 2	Клинический случай 3	Клинический случай 4
Генетическая связь	Родные брат и сестра		Родная сестра	
Возраст дебюта, лет	61	59	57	52
Пол	Женский	Мужской	Женский	Женский
Кожный зуд	Имеется	Отрицает	Имеется	Имеется
Диагноз	Цирроз печени в исходе синдрома перекреста (первичный билиарный холангит и аутоиммунный гепатит 1-го типа), класс С по шкале Чайлда – Пью	Синдром перекреста: аутоиммунная холангиопатия, аутоиммунный гепатит	Синдром перекреста: первичный билиарный холангит и аутоиммунный гепатит 1-го типа	Цирроз печени в исходе синдрома перекреста: первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит 1-го типа
<i>Биохимический анализ</i>				
АЛТ, ЕД/л (норма – 0–55)	61	66	60	74
АСТ, ЕД/л (5–34)	81	56	40	52
ЩФ, ЕД/л (40–150)	219	375	254	518
ГТПП, ЕД/л (9–64)	78	241	104	212
Общий билирубин, мкмоль/л (3,4–20,5)	64,8	41,3	7,8	13,7
Прямой билирубин, мкмоль/л (0–8,6)	35,2	17,4	1,3	5,9
Общий белок, г/л (64–83)	58,8	79,7	72,2	71
Глюкоза, ммоль/л (3,6–6,4)	4,8	4,6	4,5	4,5
Протромбин по Квику, % (70–130)	45	80,7	79,2	89,34
МНО (0,85–1,15)	1,2	-	1,13	-
Свертываемость крови по Сухареву, мин (< 5)	-	3 мин	5 мин 10 с	8 мин
<i>Общий анализ крови</i>				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (4–9)	3,2	5,2	4,1	3,3
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л (4,5–5,5)	4,16	4,69	4,47	4,04
Гемоглобин, г/л (120–140)	113	138	126	126
Тромбоциты (150–280/л)	203	187	237	124
СОЭ, мм/с (0–15)	34	37	30	39
<i>Иммунограмма</i>				
IgA, мг/мл (1,1–3,5)	3,07	2,3	2,59	2,5
IgM, мг/мл (0,7–2,5)	4,75	2,15	2,8	3,1
IgG, мг/мл (6,65–16,45)	17,09	20	17,09	18,45
C-реактивный белок, мг/л (< 6)	12	8	-	-
<i>Протеинограмма</i>				
Альбумины, % (55,5–65,8)	44,4	51,9	54,7	41,6
Альфа-1-глобулины, % (2,8–5,5)	4,3	3,3	6,9	4,8
Альфа-2-глобулины, % (6,9–10,5)	6,9	7,1	9,0	9,2
Бета-глобулины, % (7,3–15,3)	10,2	8,8	11,6	13
Гамма-глобулины, % (12,8–19,5)	34,2	28,9	17,8	31,4
<i>Аутоантитела</i>				
АНА	+	-	+	+
АМА, титр $\geq 1:40$	+	-	+	+
LKM	-	-	-	-
ГМА	+	-	-	-
SP-100	-	Сильнополож.	-	-
gp-210	-	Слабополож.	-	-
<i>Маркеры хронических вирусных гепатитов</i>				
HBs-Ag	-	-	-	-
Антитела к вирусу HCV	-	-	-	-
Курение/алкоголь	-	-	-	-

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза, МНО – международное нормализованное отношение, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АНА – антиядерные антитела, АМА – антимитохондриальные антитела, LKM – антитела к микросомам печени и почек, ГМА – гладкомышечные антитела, HCV – вирус гепатита С.



Пациентке назначили преднизолон 7,5 мг утром, внутрь, УДХК 750 мг/сут, анаприлин 15 мг/сут под контролем пульса, омепразол 20 мг внутрь, L-орнитин по одному пакетику два раза в день, внутрь, лактулозу 20 мл утром, внутрь, курсы жирорастворимых витаминов (А, D, E, К).

### Клинический случай 2

У пациента С. 65 лет, родного брата пациентки С. (клинический случай 1), в 2013 г., через год после установления диагноза сестре, наблюдалось повышение СОЭ до 25–30 мм/ч. Однако больной не обследовался. В 2014 г. его беспокоили жалобы на общую слабость, иктеричность склер, темный цвет мочи, снижение массы тела на 7 кг за год. Выявлены изменения функциональных проб печени (ФПП). Пациент прошел обследование в ГАУЗ РКБ МЗ РТ, где ему диагностировали синдром перекреста: аутоиммунная холангиопатия (АМА – результат отрицательный), аутоиммунный гепатит (SP-100, gr-210 – положительно). При установлении диагноза выявлены аутоантитела SP-100, gr-210 в диагностических титрах, АНА, LKM, АМА – результат отрицательный. Болезни накопления исключены (значения церулоплазмينا в норме, отсутствие колец Кайзера – Флейшера, уровни гемоглобина, сывороточного железа и ферритина в норме). Больному назначили УДХК 750 мг/сут.

Результаты лабораторных исследований (таблица): синдром цитолиза легкой степени (АЛТ – 66 ЕД/л, АСТ – 56 ЕД/л), синдром холестаза (ЩФ – 375 ЕД/л, ГГТП – 241 ЕД/л), печеночная желтуха – гипербилирубинемия за счет обеих фракций (общий билирубин – 41,3 мкмоль/л, прямой билирубин – 17,4 мкмоль/л), синдром мезенхимального воспаления (СОЭ – 37 мм/с, С-реактивный белок – 8 мг/л, IgG – 20 мг/мл, гамма-глобулины – 28,9%).

Ультразвуковое исследование показало наличие гепатомегалии.

При фиброгастроэнтероэндоскопии (ФГДС) определена картина атрофического гастрита, OLGA – 1-я степень, *H. pylori* – результат положительный. Биопсия печени подтвердила хронический гепатит с выраженной ак-

тивностью, неполный портальный цирроз.

Диагностирован синдром перекреста: аутоиммунная холангиопатия (АМА – отрицательно), аутоиммунный гепатит (SP-100, gr-210 – положительно) легкой степени активности с выраженным холестазом. Хронический атрофический гастрит (OLGA – 1-я степень), ассоциированный с *H. pylori*, в стадии обострения. Рекомендованы прием УДХК 750 мг/сут, контроль ФПП один раз в три месяца, курсы жирорастворимых витаминов А, D, E, К, эрадикационная терапия после нормализации ФПП.

### Клинический случай 3

Пациентка Б. 62 лет поступила в ГАУЗ РКБ МЗ РТ с жалобами на невыраженный кожный зуд, сонливость, быструю утомляемость. С 2013 г. наблюдалась в ГАУЗ РКБ МЗ РТ с диагнозом синдрома перекреста: первичный билиарный холангит (АМА – положительно) и аутоиммунный гепатит 1-го типа (АНА – положительно). Назначена терапия УДХК 1000 мг/сут, преднизолон 15 мг/сут. Пациентка отказалась от приема преднизолона. Сопутствующее заболевание – аутоиммунный тиреоидит выявлен два года назад. Больная ежедневно принимает L-тироксин 50 мкг. В целях подбора терапии и проведения биопсии печени госпитализирована в ГАУЗ РКБ МЗ РТ.

Результаты лабораторных исследований (таблица): синдром цитолиза легкой степени (АЛТ – 60 ЕД/л, АСТ – 40 ЕД/л), холестаз (ЩФ – 254 ЕД/л, ГГТП – 104 ЕД/л), синдром мезенхимального воспаления (СОЭ – 30 мм/с, IgG – 20 мг/мл).

ФГДС: эрозия в антральном отделе желудка, *H. pylori* – результат отрицательный.

Биопсия печени подтвердила признаки хронического гепатита с минимальной активностью, фиброзом в пределах отдельных портальных трактов. Установлен клинический диагноз синдрома перекреста: первичный билиарный холангит (АМА – положительно) в сочетании с аутоиммунным гепатитом 1-го типа (АНА – положительно). Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Хронический эрозивный гастрит антрального отдела, не ассоциированный с *H. pylori*,

в стадии обострения. Билиарный сладж.

Назначены УДХК 750 мг/сут, омепразол 20 мг два раза в день, внутрь, L-тироксин 50 мкг утром, внутрь.

### Клинический случай 4

Пациентка К. 55 лет, родная сестра пациентки Б. (клинический случай 3), поступила в ГАУЗ РКБ МЗ РТ с жалобами на кожный зуд в области живота и груди, усиливающийся к вечеру и ночью, усталость, нарушение сна (прерывистый сон), снижение массы тела на 8 кг за год. Впервые появление кожного зуда отмечала в 2015 г., спустя два года от момента установления диагноза синдрома перекреста родной сестре. Обследовалась в ГАУЗ РКБ МЗ РТ, диагностирован синдром перекреста: первичный билиарный холангит (АМА – результат положительный), аутоиммунный гепатит 1-го типа (АНА – результат положительный). Получала плазмаферез (пятикратно), УДХК 750 мг/сут с положительной динамикой (снижение выраженности кожного зуда, улучшение показателей ФПП).

Результаты лабораторных исследований (таблица): синдром цитолиза легкой степени (АЛТ – 74 ЕД/л, АСТ – 52 ЕД/л), выраженный синдром холестаза (ЩФ – 518 ЕД/л, ГГТП – 212 ЕД/л), синдром мезенхимального воспаления (СОЭ – 39 мм/с, IgM – 3,1 мг/мл, IgG – 18,45 мг/мл, гамма-глобулины – 31,4%), признаки гиперспленизма (лейкопения –  $3,3 \times 10^9$ /л, эритропения –  $4,04 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитопения – 124/л, гипоальбуминемия (41,6%).

ФГДС: поверхностный гастрит, инфекция *H. pylori* не выявлена.

Клинически диагностирован цирроз печени в исходе синдрома перекреста: первичный билиарный холангит (АМА – результат положительный), аутоиммунный гепатит 1-го типа (АНА – положительно), класс А по шкале Чайлда – Пью, с синдромом цитолиза, холестаза, спленомегалии с явлениями гиперспленизма (панцитопения). Хронический гастрит, не ассоциированный с *H. pylori*, в стадии обострения.

Назначены УДХК 750 мг/сут, длительно, преднизолон 10 мг утром, внутрь, курсы жирорастворимых витаминов



(А, D, E, K), контроль ФПП один раз в два месяца.

### Обсуждение

Согласно данным литературы, семейные случаи аутоиммунных заболеваний редки – от 1 до 19% [3].

В рассмотренных клинических ситуациях в каждой семейной паре у второго сибса заболевание развивалось в более раннем возрасте: в первой паре сибсов сестра заболела в возрасте 61 год, брат – в 59 лет, во второй паре – в 57 и 52 года соответственно. У второго сибса, несмотря на наличие аутоиммунного заболевания печени у близкого родственника, скрининг не проводился, диагноз установлен только после появления клинических симптомов. В первой семейной паре у брата, несмотря на увеличение СОЭ, своевременное дообследование не выполнялось.

На сегодняшний день аутоиммунные заболевания печени – АИГ, ПБХ, первичный склерозирующий

холангит представляют собой многофакторные аутоиммунные болезни, предположительно возникающие в результате сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды [1, 4]. За последние несколько лет ассоциация общегеномных исследований (GWAS) и связанные с ними генетические исследования значительно расширили понимание генетической составляющей этих трех заболеваний. В многочисленных исследованиях были определены основные локусы, отвечающие за развитие аутоиммунных заболеваний печени. За ПБХ ответственны DENND1B, STAT4, CD80, NFKB1, IL7R, CXCR5, TNFRSF1A, RAD51L1, CLEC16A, MAP3K7IP1, PLCL2, RPS6KA4, TNFAIP2, за развитие первичного склерозирующего холангита – MST1, IL2RA, GPR35, TCF4. С АИГ 1-го типа связаны HLA, SH2B3 [5].

Все четыре клинических случая представлены синдромом перекреста, то

есть сочетанием АИГ с ПБХ и АИГ с аутоиммунным холангитом. Из всех пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени больные синдромом перекреста имеют наиболее выраженную генетическую предрасположенность. Наличие синдрома перекреста повышает риск развития аутоиммунных заболеваний печени [2, 3]. В ряде работ показан более высокий риск развития аутоиммунных заболеваний печени у пациентов с синдромом перекреста – от 2,1 до 19% [3, 6, 7].

### Заключение

Данные клинические примеры демонстрируют вероятность развития семейных случаев аутоиммунных заболеваний печени. Наиболее высоким риском их развития характеризуются пациенты с синдромом перекреста. На наш взгляд, можно рекомендовать скрининг сибсов в клинической практике. ☉

### Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // J. Hepatol. 2017. Vol. 67. № 1. P. 145–172.
2. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015. Т. 25. № 2. С. 41–57.
3. Kaoru O., Kanako Y., Masaki Y. et al. Familial occurrence of autoimmune liver disease with overlapping features of primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis in a mother and her daughter // Clin. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 9. № 5. P. 312–318.
4. Marzorati S., Lleo A., Carbone M. et al. The epigenetics of PBC: the link between genetic susceptibility and environment // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2016. Vol. 40. № 6. P. 650–659.
5. Webb G.J., Hirschfield G.M. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity // J. Autoimmun. 2016. Vol. 66. P. 25–39.
6. Lohse A.W., zum Büschenfelde K.H., Franz B. et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals // Hepatology. 1999. Vol. 29. № 4. P. 1078–1084.
7. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 2. P. 374–385.

### Family Cases of Autoimmune Liver Disease

D.I. Abdulganieva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.Kh. Odintsova, PhD<sup>2</sup>, D.D. Mukhametova, PhD<sup>1</sup>, N.A. Cheremina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital (Tatarstan)

Contact person: Dilyara D. Mukhametova, muhdilyara@gmail.com

*Family cases of autoimmune hepatitis or primary biliary cholangitis are rare – about 1% according to literature.*

*The article presents family cases of autoimmune liver diseases in siblings.*

*In all cases, the overlap syndrome was diagnosed – a combination of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis.*

**Key words:** family cases, autoimmune liver diseases, overlap syndrome, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis

гастроэнтерология



<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Классификация DICA как эффективный инструмент прогноза и выбора терапии при дивертикулярной болезни

Е.А. Сабельникова, д.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Сабельникова, e.sabelnikova@mknc.ru

Для цитирования: Сабельникова Е.А., Бордин Д.С. Классификация DICA как эффективный инструмент прогноза и выбора терапии при дивертикулярной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 66–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-66-71

Дивертикулярная болезнь характеризуется высокой распространенностью, особенно в старшей возрастной группе. Приблизительно у 4% пациентов с неосложненным течением дивертикулярной болезни развивается острый дивертикулит, который может привести к осложнениям и, как следствие, хирургическому вмешательству в 15% случаев. В настоящее время четкие критерии, позволяющие прогнозировать риск развития рецидивов заболевания, а также оценивать эффективность профилактического лечения, отсутствуют. Это послужило предпосылкой для разработки новой эндоскопической классификации дивертикулярной болезни – DICA (Diverticular Inflammation and Complication Assessment – оценка воспаления и осложнений дивертикулеза). По мнению авторов классификации DICA, она удобна для использования эндоскопистом. Кроме того, данная классификация позволяет прогнозировать риск развития рецидива заболевания и эффективность медикаментозного лечения.

**Ключевые слова:** дивертикулярная болезнь толстой кишки, эндоскопическая классификация DICA, месалазин, рифаксимин

Дивертикулы ободочной кишки являются наиболее частой эндоскопической находкой при проведении скрининговой колоноскопии в возрастной группе старше 50 лет [1]. В США, Западной Европе и Австралии частота выявления дивертикулов толстой кишки достигает 50% у лиц старше 60 лет, в Юго-Восточной Азии и странах Центральной Африки этот пока-

затель колеблется от 8 до 25%. При этом в странах с преимущественно европеоидным составом населения чаще встречается левостороннее расположение дивертикулов ободочной кишки, в азиатских странах – правостороннее [2].

У большинства пациентов с дивертикулезом клинические проявления заболевания отсутствуют, у одной пятой имеют место

клинические симптомы в виде боли в животе, вздутия и нарушения стула – так называемая симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь (ДБ) (symptomatic uncomplicated diverticular disease – SUDD) [1]. По клиническим проявлениям это заболевание может напоминать синдром раздраженного кишечника, однако болевой синдром продолжается более 24 часов. Кроме того, возраст пациентов и ряд других признаков позволяют провести адекватную дифференциальную диагностику [3]. Приблизительно у 4% пациентов с дивертикулами ободочной кишки развивается острый дивертикулит, который может привести к осложнениям в виде абсцесса, перфорации, кровотечения или перитонита в 15% случаев [4]. Основными инструментальными методами диагностики ДБ ободочной кишки являются колоноскопия (или ирригоскопия), ультразвуковое исследование (УЗИ) толстой кишки, компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ). При обострении заболевания предпочтение отдается неинвазивным инструментальным методам (УЗИ, КТ и МРТ). Золотым стандартом диагностики дивертикулита и его осложнений считаются КТ и МРТ. Вместе с тем метод ультразвуковой диагностики,



фактически идентичный упомянутому в отношении чувствительности и специфичности, также широко используется в клинической практике [5].

Результаты ранее проведенных исследований позволили предположить, что для развития воспалительного процесса в дивертикулах (дивертикулита) необходимо сочетание различных факторов риска. Имеются в виду курение, ожирение, пожилой возраст, дефицит клетчатки в рационе, изменение состава микробиоты кишечника и др. Остается дискуссионным вопрос профилактики хирургических осложнений при ДБ, особенно при рецидивирующем дивертикулите. Авторы опубликованных на эту тему работ в качестве меры профилактики обычно рассматривают оперативное лечение, особенно у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией [6].

Единой классификации ДБ не существует. Клинически различают дивертикулез ободочной кишки, симптоматическую неосложненную ДБ (так называемый клинически выраженный дивертикулез) и ДБ ободочной кишки, характеризующуюся наличием воспаления и других осложнений. Осложнения ДБ подразделяют на острые и хронические [7]. Для определения распространенности воспалительного процесса при острых осложнениях применяют классификации Хинчи [8], Амброзетти [9] и Хансена – Штока [10], основанные на клинических проявлениях, лучевых методах визуализации (рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии) и сфокусированные, как правило, на степени тяжести осложнений ДБ.

До недавнего времени отсутствовала и единая эндоскопическая классификация, хотя у 0,48–1,75% пациентов ежегодно при проведении рутинной колоноскопии выявлялись признаки ДБ [11, 12].

Наиболее удачной из предложенных в настоящее время классификаций считается разработанная итальянскими учеными эндоскопическая классификация дивертикулярной болезни – DICA (Diverticular Inflammation and Complication

Assessment – оценка воспаления и осложнений дивертикулеза) [13]. Для выбора эндоскопических критериев разработчики проанализировали 300 видеозаписей колоноскопии с ДБ толстой кишки, предоставленных разными лечебными учреждениями Италии. В результате проведенного анализа сформулированы четыре основных параметра эндоскопической оценки ДБ:

- 1) место расположения дивертикулов: левая часть толстой кишки (сигмовидная и нисходящая ободочная) или правая (от слепой до поперечной ободочной);
- 2) количество дивертикулов (в каждом сегменте): степень I – 15 и менее, степень II – более 15;
- 3) наличие воспаления (от минимальной до максимальной степени тяжести): отек/гиперемия, эрозии и сегментарный колит, ассоциированный с дивертикулезом (СКАД). При воспалении различной степени предлагается регистрировать максимальную степень тяжести;
- 4) наличие осложнений: ригидность толстой кишки, стеноз, наличие гнойных выделений из дивертикулярного отверстия и кровотечение.

По мнению авторов классификации, указанные характеристики являются наиболее легкими в оценке и обладают хорошей потенциальной воспроизводимостью.

Впоследствии каждому эндоскопическому параметру было присвоено числовое значение в зависимости от его значимости и проведен подсчет суммы полученных баллов.

Дивертикулез сигмовидной кишки предложено оценивать в 2 балла, а не в 1 балл, поскольку в западных странах дивертикулез чаще наблюдается в левой, а не в правой части ободочной кишки. Наличие воспаления оценивают в зависимости от степени тяжести. При этом наименее значимым признаком воспаления является отек/гиперемия, наиболее значимым – СКАД [14]. Любое из осложнений оценивается в 4 балла (таблица).

Таким образом, согласно классификации DICA, после проведения колоноскопии каждый пациент будет отнесен к одной из трех групп:

#### Числовая оценка параметров эндоскопической классификации DICA

Параметр	Баллы
<b>Распространение дивертикулеза</b>	
Нисходящая ободочная кишка	2
Восходящая ободочная кишка	1
<b>Число дивертикулов (в каждом сегменте)</b>	
До 15: степень I	0
Более 15: степень II	1
<b>Наличие признаков воспаления</b>	
Отек/гиперемия	1
Эрозии	2
Сегментарный колит, ассоциированный с дивертикулезом	3
<b>Наличие осложнений</b>	
Ригидность прямой кишки	4
Стеноз	4
Гной	4
Кровотечение	4
<b>ВСЕГО (сумма баллов)</b>	

- DICA 1 (простой дивертикулез, предположительно без риска осложнений) при сумме баллов менее 3;
- DICA 2 (легкая ДБ, предположительно с низким риском осложнений) при сумме баллов от 4 до 7;
- DICA 3 (тяжелая ДБ, предположительно с высоким риском осложнений) при сумме баллов выше 7.

Поскольку степень тяжести ДБ обычно связана с изменениями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровнем С-реактивного белка (СРБ) [15], авторы классификации оценили взаимосвязь между тремя группами и показателями воспаления (СОЭ и СРБ). Установлена достоверная значимая корреляция как со значениями СОЭ, так и с уровнем СРБ (СОЭ и DICA: ранговый коэффициент корреляции Спирмена 0,919,  $p=0,0001$ ; СРБ и DICA: ранговый коэффициент корреляции Спирмена 0,934,  $p=0,0001$ ).

Кроме этого, обнаружена значимая корреляция между выраженностью болевого синдрома и степенью DICA (ранговый коэффициент корреляции 0,591,  $p=0,0001$ ).

Разработчики классификации также оценили согласованность эндоскопических наблюдений с помо-



щью каппа-статистики ( $\kappa$ ). Значения  $\kappa$  варьировались от отрицательных (несогласованность) до +1 (полная согласованность): значение  $\kappa$ , равное нулю, указывало на согласованность, соответствовавшую случайной согласованности. Значения  $\kappa \leq 0,4$  свидетельствовали о слабой согласованности, значения 0,41–0,60 – об умеренной, 0,61–0,80 – хорошей, более 0,80 – очень хорошей [16]. Скорректированную для шанса каппа-статистику Флейса и Коэна использовали для расчета показателей общей согласованности заключений как всех исследователей, так и одного исследователя [17].

На основании проведенного анализа авторы доказали высокую общую согласованность классификации DICA для всех исследователей – 0,847 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,812–0,893). Для DICA 1 данный показатель составил 0,878 (95% ДИ 0,832–0,895), для DICA 2 – 0,765 (95% ДИ 0,735–0,786), DICA 3 – 0,891 (95% ДИ 0,845–0,7923). Согласованность заключений, рассчитанная для одного исследователя, составила 0,91 (95% ДИ 0,886–0,947).

Согласованность заключений – важный показатель воспроизводимости классификации, поскольку степень согласия не всегда достигает высокого уровня даже среди опытных эндоскопистов. Например, проведенный несколько лет назад сравнительный анализ двух известных эндоскопических классификаций по оценке степени тяжести эзофагита показал умеренный уровень согласия при использовании классификации Савари и Миллера эндоскопистами экспертного уровня. В то же время при использовании Лос-Анджелесской классификации уровень согласия был значительно выше и не зависел от опыта эндоскопистов [18].

Разработчики классификации DICA продемонстрировали изначально высокую степень ее согласованности, что подтверждено недавно опубликованными результатами независимой оценки видеозаписей колоноскопии с участием 66 эндоскопистов [19].

Показано, что согласие между специалистами при использовании классификации DICA варьируется

от умеренного до хорошего и существенно выше в подгруппе специалистов-экспертов. Общие уровни согласия эндоскопистов и экспертов: для DICA 1 – 70,2 и 78,8%, DICA 2 – 70,5 и 80,2%, DICA 3 – 81,3 и 88,5% соответственно. Высокий уровень согласия среди эндоскопистов – не экспертов в отношении классификации DICA подтвердил, что эта классификация проста, удобна и воспроизводима для применения в реальной клинической практике даже на начальном этапе ее использования.

Для подтверждения возможности применения классификации DICA в качестве прогностического критерия этой же группой ученых проведено многоцентровое международное ретроспективное исследование с оценкой эндоскопических и клинических данных 1651 пациента с ДБ [20].

В исследовании принимал участие 21 медицинский центр из Италии, два из Бразилии и по одному из Венесуэлы и Норвегии. У каждого пациента на момент диагностики ДБ оценивали возраст, принадлежность к одной из групп по классификации DICA, наличие боли в животе, уровни СРБ и фекального кальпротектина (при наличии), проводимую профилактическую терапию (при наличии), длительность наблюдения, время до возникновения дивертикулита или его рецидива, а также потребность в хирургической операции. Медиана наблюдения составила 24 (9–38) месяца.

В соответствии с классификацией DICA, все обследованные были разделены на три группы: более половины (56,9%) больных были отнесены к группе DICA 1, треть (30,3%) пациентов – к DICA 2, 12,8% – к DICA 3. Острый дивертикулит развился/рецидивировал у 263 (15,9%) пациентов: у 3,8% пациентов с DICA 1, у 21,9% пациентов с DICA 2 и 56,4% пациентов с DICA 3. Осложнения острого дивертикулита зафиксированы у 1,4% общего числа пациентов и наблюдались значительно чаще в группе DICA 3 – 15 больных. В то же время в группе DICA 1 подобные осложнения зарегистрированы

только у одного пациента, в группе DICA 2 – у семи ( $p=0,038$ ). Оперативное вмешательство потребовалось в 3,5% всех случаев дивертикулита. Чаще в операции нуждались пациенты из группы DICA 3 – 15,6%. В группе DICA 1 таковых насчитывалось 0,3%, в DICA 2 – 4,2%. Авторы провели статистический анализ и установили, что оценка DICA – единственный фактор, значимо связанный с возникновением или рецидивом дивертикулита, а также хирургическим вмешательством ( $p < 0,0001$ ).

Анализ проведенного профилактического лечения показал положительный эффект лекарственной терапии только у пациентов группы DICA 2 ( $p=0,006$ ). В группе DICA 1 ( $p=0,109$ ) такое лечение не давало дополнительных преимуществ, а у пациентов с DICA 3 ( $p=0,437$ ) наблюдались рецидивы дивертикулита. Наиболее оптимальные результаты зафиксированы на фоне применения месалазина: отмечалось снижение риска развития или рецидива острого дивертикулита и потребности в хирургическом вмешательстве с отношением шансов 0,2103 (95% ДИ 0,122–0,364) и 0,459 (0,258–0,818) соответственно.

Авторы признали, что слабыми сторонами исследования были ретроспективный дизайн, отсутствие должной рандомизации при оценке методов лечения, а также неполная клиническая характеристика группы обследованных. Поэтому в отношении интерпретации полученные результаты имеют некоторые ограничения.

На основании результатов исследования авторы пришли к выводу, что у пациентов с дивертикулезом без признаков активного или перенесенного воспаления (DICA 1) риск развития острого дивертикулита и хирургического вмешательства ниже, чем у пациентов с признаками активного или перенесенного воспаления, то есть у пациентов с DICA 3, которым в отсутствие эффекта от консервативной терапии можно рекомендовать плановое хирургическое вмешательство. Напротив, DICA 2 – единственная группа, в которой лечение способ-



но повлиять на дальнейшее течение заболевания. Поэтому профилактическую терапию можно рекомендовать только пациентам данной группы.

Таким образом, классификацию DICA можно использовать в клинической практике в качестве параметра для оценки риска развития дивертикулита и потребности в консервативном или хирургическом лечении у пациентов с дивертикулярной болезнью.

Кроме того, учитывая длительность медикаментозного лечения ДБ и высокие экономические затраты на медицинскую помощь, итальянские ученые предложили использовать новую эндоскопическую классификацию DICA для оценки экономической составляющей лечения больных ДБ [21].

Принимая во внимание данные Итальянского института статистики, согласно которым свыше 8 млн итальянцев старше 60 лет могут иметь ДБ, а также ранее полученные результаты ретроспективного исследования, в соответствии с которыми около 75% обследованных пациентов с ДБ имеют DICA 1, около 30% – DICA 2 и около 13% – DICA 3 [20], авторы экстраполировали эти данные на все население Италии и рассчитали стоимость лечения каждой группы.

Как показали расчеты, на медикаментозное лечение пациентов с DICA 1 требуется 387 млн евро, с DICA 2 – 203 млн евро, с DICA 3 – 88 млн евро. Поскольку профилактический эффект медикаментозного лечения наблюдается только в группе DICA 2, авторы предполагают, что экономическая выгода от применения данной классификации составит 475 млн евро в год за счет экономии затрат на лечение пациентов с DICA 1 и DICA 3.

При сопоставлении классификации DICA с общепринятой клинической терминологией можно предположить, что группу DICA 2 составляют пациенты с неосложненной симптоматической ДБ. Основные рекомендации по лечению этой категории больных в настоящее время сводятся к облегчению болевого синдрома, коррекции кишечной микрофло-

ры и изменению рациона питания с увеличением количества пищевых волокон. Согласно международным руководствам и консенсусам, базовыми препаратами для лечения неосложненной ДБ считаются месалазин и рифаксимин-альфа.

Эффективность месалазина при неосложненной ДБ показана в двух двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Результаты одного из них подтвердили эффективность шестинедельного курса месалазина 3 г/сут в купировании болевого синдрома [22]. В другом исследовании продемонстрирована эффективность циклического применения месалазина 1,6 г/сут (десять дней в месяц в течение одного года) в сочетании с *Lactobacillus casei* DG 24 млрд/день для поддержания клинической ремиссии после первого эпизода обострения ДБ [23]. Кроме того, эффективность месалазина отмечалась в нескольких открытых рандомизированных исследованиях [24].

Вместе с тем в отношении применения месалазина при неосложненной ДБ в ряде западных руководств имеются расхождения. Это обусловлено неоднородностью проведенных исследований, различными дозами, методами лечения и конечными точками. Итальянские эксперты утверждают, что основательной доказательной базы для применения данного препарата нет [25]. В то же время немецкие и российские специалисты считают возможным назначение месалазина в целях уменьшения клинической симптоматики при неосложненной ДБ [7, 26].

Еще одним препаратом, хорошо рекомендовавшим себя в лечении неосложненной ДБ, является рифаксимин-альфа (Альфа Нормикс®). Благодаря особым фармакологическим свойствам препарат демонстрирует не только высокую внутрипросветную концентрацию, широкую антимикробную активность и противовоспалительное действие, но и модулирующее воздействие на некоторые виды бактерий (*Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.), что приводит к так называемому зубиотическому эффекту [27, 28].

Установлено, что препарат положительно влияет на кишечную микрофлору. На фоне его применения увеличивается численность полезных бактерий тонкой кишки. При этом сохраняется общий состав кишечного микробиома [29].

Клиническая эффективность рифаксими́на-альфа в устранении симптомов подтверждена метаанализом М. Bianchi и соавт. [30], объединившем четыре рандомизированных исследования, в том числе плацебоконтролируемых. Одно из последних многоцентровых ретроспективных исследований с участием 346 пациентов (проанализированы данные за восьмилетний период) подтвердило положительное влияние рифаксими́на-альфа на клинические симптомы у больных неосложненной формой ДБ [31].

В польском ретроспективном исследовании 2017 г. участвовали 267 пациентов. Результаты данного исследования показали положительный эффект рифаксими́на-альфа при неосложненной ДБ [32]. Подавляющее большинство пациентов (88%) имели один эпизод обострения ДБ перед включением в исследование. Пациенты применяли рифаксимин-альфа 400 мг два раза в день семь дней в месяц. Каждые два месяца оценивалась клиническая симптоматика (выраженность боли в животе, диареи, запоров и вздутия). После шести месяцев лечения рифаксими́ном-альфа отмечались статистически значимое снижение общего балла тяжести симптомов (медиана от 1,8 (максимум 3 балла) до 0,2,  $p < 0,0001$ ; сумма от 9,37 (максимум 18 баллов) до 1,35,  $p < 0,0001$ ) и улучшение самочувствия пациентов.

Применение терапевтических методов лечения при ДБ направлено не только на уменьшение клинической симптоматики, но и на профилактику возникновения острого дивертикулита. Для предотвращения развития острого дивертикулита, как правило, рекомендуется циклический ежемесячный прием противовоспалительных препаратов в течение года.

В плацебоконтролируемом исследовании месалазин в комбинации с пробиотиками продемонстрировал эффективность в профилакти-

гастроэнтерология



ке развития острого дивертикулита [23]. Месалазин был более эффективен, чем плацебо, в профилактике рецидива дивертикулита. Эти выводы авторы сделали на основании того, что в группе пациентов, получавших месалазин, острый дивертикулит не развивался. В то же время в группе пациентов, принимавших плацебо, обострение зафиксировано у шести, а в группе с пробиотиками – у одного больного. Однако, согласно метаанализу G. Masoni и соавт. [33], включившему четыре исследования эффективности месалазина в комбинации с пробиотиками и монотерапии пробиотиками и месалазином, ежегодное обострение фиксировалось во всех группах с одинаковой частотой – 2%. Эффективность циклической терапии рифаксимин-альфа в профилактике обострений при ДБ оценена в двух систематических обзорах [30, 33]. M. Bianchi и соавт. [30], выполнившие наиболее крупный метаанализ, объединивший четыре рандоми-

зированных исследования, отмечали эффективность циклической терапии рифаксимин-альфа 400 мг два раза в день в течение семи дней ежемесячно в комбинации с растворимыми пищевыми волокнами (глюкоманнан 2 г/сут) в целях предотвращения развития острого дивертикулита. В группе контроля острый дивертикулит развился в 2,8% случаев, а в группе пациентов, получавших циклическую терапию рифаксимин-альфа, – в 1,0% ( $p < 0,05$ ). Аналогичные данные опубликованы G. Masoni и соавт. [33], которые проанализировали результаты плацебоконтролируемых неслепых исследований. У пациентов, получавших рифаксимин-альфа в комбинации с растворимыми пищевыми волокнами, обострение дивертикулита фиксировалось реже (1,1%), чем у пациентов, профилактически получавших только пищевые волокна (2,9%) ( $p = 0,012$ ). В недавнем ретроспективном исследовании эффективности рифаксимина-альфа (400 мг два раза в сутки

в течение семи дней в месяц, каждые три месяца) в течение года [34] наименьшее количество обострений дивертикулита зарегистрировано в период между шестым и 12-м месяцем лечения.

Согласно итальянскому консенсусу по диагностике и лечению дивертикулярной болезни, а также польским рекомендациям [35], наиболее выраженные успехи в профилактике рецидива острого дивертикулита достигнуты при циклическом применении рифаксимино-альфа в комбинации с пищевыми волокнами [36].

Таким образом, несмотря на множество проведенных исследований, проблема медикаментозного лечения и профилактики рецидивов при ДБ остается открытой. Возможно, применение новой эндоскопической классификации DICA позволит более дифференцированно подходить к оценке риска развития рецидива заболевания и выбору тактики лечения. ☉

## Литература

1. Strate L.L., Modi R., Cohen E., Spiegel B.M. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 10. P. 1486–1493.
2. Tănase I., Păun S., Stoica B. et al. Epidemiology of diverticular disease – systematic review of the literature // *Chirurgia (Bucur).* 2015. Vol. 110. № 1. P. 9–14.
3. Spiller R. Is it diverticular disease or is it irritable bowel syndrome? // *Dig. Dis.* 2012. Vol. 30. № 1. P. 64–69.
4. Shahedi K., Fuller G., Bolus R. et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. № 12. P. 1609–1613.
5. Pfützner R.H., Kruis W. Management of diverticular disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12. № 11. P. 629–638.
6. Lorimer J.W., Doumit G. Comorbidity is a major determinant of severity in acute diverticulitis // *Am. J. Surg.* 2007. Vol. 193. № 6. P. 681–685.
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 1. С. 65–80.
8. Hinchey E.J., Schaal P.G., Richards G.K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon // *Adv. Surg.* 1978. Vol. 12. P. 85–109.
9. Ambrosetti P., Becker C., Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management – a prospective study of 542 patients // *Eur. Radiol.* 2002. Vol. 12. № 5. P. 1145–1149.
10. Hansen O., Graupe F., Stock W. Prognostic factors in perforating diverticulitis of the large intestine // *Chirurg.* 1998. Vol. 69. № 4. P. 443–449.
11. Ghorai S., Ulbright T.M., Rex D.K. Endoscopic findings of diverticular inflammation in colonoscopy patients without clinical acute diverticulitis: prevalence and endoscopic spectrum // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 4. P. 802–806.
12. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G.M. et al. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 3. P. 358–365.
13. Tursi A., Brandimarte G., Di Mario F. et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: the DICA classification // *Dig. Dis.* 2015. Vol. 33. № 1. P. 68–76.
14. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G.M. et al. Segmental colitis associated with diverticulosis: a 5-year follow-up // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 179–185.
15. Tursi A. Biomarkers in diverticular diseases of the colon // *Dig. Dis.* 2012. Vol. 30. № 1. P. 12–18.
16. Fleiss J.L. *Statistical methods for rates and proportions.* Ed. 2. New York: Wiley, 1981. P. 211–236.
17. Fleiss J.L. Measuring nominal scale agreement among many raters // *Psychol. Bull.* 1971. Vol. 76. P. 378–382.
18. Rath H.C., Timmer A., Kunkel C. et al. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for





- reflux esophagitis: impact of level of experience // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 60. № 1. P. 44–49.
19. Tursi A., Brandimarte G., Di Mario F. et al. The DICA endoscopic classification for diverticular disease of the colon shows a significant interobserver agreement among community endoscopists // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2019. Vol. 28. № 1. P. 23–27.
  20. Tursi A., Brandimarte G., Di Mario F. et al. Predictive value of the Diverticular Inflammation and Complication Assessment (DICA) endoscopic classification on the outcome of diverticular disease of the colon: an international study // *United European Gastroenterol. J.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 604–613.
  21. Tursi A., Elisei W., Picchio M. et al. Impact of diverticular inflammation and complication assessment classification on the burden of medical therapies in preventing diverticular disease complications in Italy // *Ann. Transl. Med.* 2017. Vol. 5. № 16. P. 320.
  22. Kruis W., Meier E., Schumacher M. et al., German SAG-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. № 7. P. 680–690.
  23. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W. et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. № 7. P. 741–751.
  24. Barbara G., Cremon C., Barbaro M.R. et al. Treatment of diverticular disease with aminosaliculates: the evidence // *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Suppl. 1. P. S60–63.
  25. Binda G.A., Cuomo R., Laghi A. et al. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines // *Tech. Coloproctol.* 2015. Vol. 19. № 10. P. 615–626.
  26. Kruis W., Germer C.T., Leifeld L., German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases and The German Society for General and Visceral Surgery. Diverticular disease: guidelines of the German Society For Gastroenterology, digestive and metabolic diseases and the German Society For General And Visceral Surgery // *Digestion.* 2014. Vol. 90. № 3. P. 190–207.
  27. Ponziani F.R., Scaldaferrri F., Petito V. et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin // *Dig. Dis.* 2016. Vol. 34. № 3. P. 269–278.
  28. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 25. P. 4491–4499.
  29. Сабельникова Е.А. Актуальные вопросы лечения и профилактики дивертикулярной болезни // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. № 16. С. 38–43.
  30. Bianchi M., Festa V., Moretti A. et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 8. P. 902–1033.
  31. Di Mario F., Miraglia C., Cambiè G. et al. Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon // *J. Investig. Med.* 2019. Vol. 67. № 4. P. 767–770.
  32. Pietrzak A.M., Dziki A., Banasiewicz T., Reguła J. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a retrospective study // *Gastroenterology Rev.* 2019. Vol. 14. № 1. P. 69–78.
  33. Maconi G., Barbara G., Bosetti C. et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review // *Dis. Colon. Rectum.* 2011. Vol. 54. № 10. P. 1326–1338.
  34. Banasiewicz T., Francuzik W., Bobkiewicz A. et al. The influence of rifaximin on diverticulitis rate and quality of life in patients with diverticulosis // *Pol. Przegl. Chir.* 2017. Vol. 89. № 1. P. 22–31.
  35. Pietrzak A., Bartnik W., Szczepkowski M. et al. Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis // *Pol. Przegl. Chir.* 2015. Vol. 87. № 4. P. 203–220.
  36. Cuomo R., Barbara G., Pace F. et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease // *United European Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2. № 5. P. 413–442.

### Classification of DICA as an Effective Tool for Prognosis and Choice of Therapy for Diverticular Disease

E.A. Sabelnikova, MD, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

<sup>2</sup> Tver State Medical University

Contact person: Elena A. Sabelnikova, e.sabelnikova@mknc.ru

*Diverticular disease is characterized by high prevalence, especially in the older age group. Approximately in 4% of patients with uncomplicated course of diverticular disease it develops acute diverticulitis, which can lead to complications and, consequently, to surgery in 15% of cases. Currently, there are no clear criteria to predict the risk of the disease recurrence, as well as to assess the effectiveness of preventive treatment. This was a prerequisite for the development of the new endoscopic classification of diverticular disease – DICA (Diverticular Inflammation and Complication Assessment – assessment of inflammation and diverticulosis complications). According to the opinion of the authors of DICA classification, it is convenient for the use by an endoscopist. In addition, this classification allows predicting the risk of the disease recurrence and the effectiveness of drug treatment.*

**Key words:** diverticular colon disease, endoscopic classification of DICA, mesalazine, rifaximin

гастроэнтерология



# Соматоформное расстройство в практике гастроэнтеролога

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

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

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Соматоформное расстройство в практике гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 72–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-72-75

*Ряд функциональных нарушений в работе органов пищеварения следует рассматривать с позиции соматоформного расстройства. В статье представлены классификация и патогенез данного заболевания, проанализированы особенности личности данной категории больных, а также функциональные гастроэнтерологические симптомы с позиции нарушений в соматосенсорной системе.*

**Ключевые слова:** соматоформное расстройство, соматосенсорная система, функциональные нарушения

Соматоформное расстройство – патологическое состояние, проявляющееся симптомами нарушения деятельности различных органов и систем при отсутствии в них органических изменений, которые могли бы вызвать подобную симптоматику [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в конце прошлого века, соматоформное расстройство выявляется у 10–26% больных общесоматической сети [2]. Более поздние клинические наблюдения (в частности, проведенные сотрудниками лаборатории клинической психологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова)

свидетельствуют о неуклонном росте частоты симптомов, обусловленных соматоформным расстройством, и патоморфозе клинических проявлений заболевания.

Говоря о сути заболевания, следует иметь в виду, что соматоформное расстройство – нарушение в соматосенсорной системе, отвечающей за восприятие импульсов, идущих от тела. Нарушения могут возникать как в ее периферических (на уровне рецепторов), так и центральных отделах, взаимно усиливая друг друга. Первичные дистрофические изменения рецепторов на периферии обусловлены разными причинами (например, изменение рецепторов пищевода как результат воздействия

патологически кислого рефлюктата из желудка). При этом неадекватные (ошибочные) сигналы о болевых ощущениях активизируют центральные механизмы поддержания боли. Их гиперактивность вызывает ретроградное усиление возбуждения периферических рецепторов и развитие сенсibilизации в отношении боли. Возможно и первичное напряжение центральных механизмов регуляции на фоне стресса или психического конфликта, что сопровождается снижением порога восприятия физического дискомфорта (аналогично порогу болевой чувствительности) с последующей передачей патологического возбуждения на периферические рецепторы соматосенсорной системы. Внешние проявления отличаются многообразием и изменчивостью соматических симптомов. Поэтому пациенты обращаются за помощью к врачам различных специальностей, в том числе гастроэнтерологам. Постоянное ощущение неблагополучия отражается и на эмоциональном состоянии. Разнообразные реакции тревожного спектра врачи общей практики часто трактуют как «придумыва-



вание» симптомов, «заикливание» на болезни. Это ошибочная трактовка: пациенты с соматоформным расстройством не придумывают, а действительно испытывают необычные ощущения.

На начальной стадии болезни новые телесные ощущения отличаются от проявлений нормального функционирования организма лишь некоторым усилением интенсивности (усиление урчания в животе или ощущение вздутия живота, дискомфорт в правом подреберье, эпизодическое незначительное нарушение глотания, необычное ощущение жжения в какой-либо части тела и др.). Физиологической основой подобных ощущений может быть транзиторная вегетативная дисфункция при избыточных пищевых нагрузках, хроническом эмоциональном переутомлении, острым стрессе. Пристальное внимание к какой-либо части тела может быть спровоцировано также тревожными мыслями после смерти близкого человека. Это особенно характерно в случае онкологического заболевания, когда диагноз установлен слишком поздно. Впервые зафиксированные эпизоды физического дискомфорта могут повторяться, что со временем вызывает тревожную реакцию на необычные ощущения в теле. Дальнейшее развитие событий зависит от особенностей личности: чем более выражена склонность к длительным переживаниям, тем более вероятно, что все последующие ощущения «раскрашиваются» тревогой и воспринимаются острее. Длительно существующему тревожному состоянию всегда сопутствуют вегетативные нарушения. Не случайно они называются вегетативными коррелятами тревоги. Достигнув устойчивости, вегетативный дисбаланс выражается в функциональных нарушениях в работе различных органов и систем. В отличие от начальных симптомов заболевания нарушения на этой

стадии можно подтвердить инструментальными методами обследования.

Сбои в работе пищеварительного тракта связаны с нарушением моторной функции и interoцептивной чувствительности. Чаще подтверждаются нарушения моторной функции пищеварительного тракта [3]. В этом случае велика роль рентгенологического исследования, позволяющего установить дискинезию пищевода, функциональный перегиб желудка, гипертонус или гипокинезию разных отделов кишечника. Наглядным примером более точных методов диагностики моторных нарушений служит манометрия пищевода [4, 5].

Сложнее дела обстоят с инструментальным подтверждением нарушений interoцептивной чувствительности, проявляющихся усилением или искажением восприятия импульсов, идущих от внутренних органов [6]. При анализе клинической картины и ее сопоставлении с результатами инструментальных исследований часто удается лишь предположить наличие таких нарушений. Примером гиперестезии (патологического усиления реакции рецепторов на раздражение обычной силы) служит гиперчувствительность пищевода. Это заключение специалисты выносят при несоответствии клинической картины (интенсивная мучительная изжога) данным суточной рН-метрии, свидетельствующим о наличии гастроэзофагеального рефлюкса в пределах физиологических значений. В подобной ситуации отсутствует эффект кислотоснижающих препаратов. Это говорит о том, что механизм развития симптомов связан не с агрессивностью желудочного рефлюктата, а с повреждением рецепторов соматосенсорной системы [7, 8].

Нарушения в соматосенсорной системе подтверждаются наличием так называемых сенсорных феноменов (сенсопатий),

то есть качественного изменения восприятия импульсов. Наиболее распространенным вариантом сенсопатии являются парестезии – необычные ощущения жжения, горения, сверления, покалывания и т.п. При парестезии больные четко указывают на беспокоящий их орган, например «жжение в желудке». Характерна эмоциональная окраска с описанием ощущения как «огонь», «кипяток», «пожар». В случае, когда ощущение характеризуется пациентом как боль, правомочен термин «сенесталгия». Сенесталгии различной локализации обозначаются соответствующими терминами: стомалгия (жжение слизистой оболочки ротовой полости), глоссалгия (жжение языка) и т.п. Если необычное, часто тягостное, с трудом поддающееся описанию ощущение не связано с каким-либо органом, оно обозначается термином «сенестопатия».

Сенсопатии возможны не только в сфере восприятия боли, но и в других отделах, в частности вкусовой сенсорной системе. Патологическое возбуждение вкусовых рецепторов (луковиц) проявляется расстройством вкуса – дисгевзией. Наиболее характерное нарушение – парагевзия (появление вкусовых ощущений в отсутствие соответствующих раздражителей). В гастроэнтерологии особенно актуальна парагевзия в виде изнуряющего ощущения кислоты во рту, которую в ряде случаев ошибочно относят к внепищеводным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Другие варианты нарушений вкусовой чувствительности у гастроэнтерологических больных встречаются реже. Относительно редким симптомом считается изменение обоняния, или дизосмия.

Нарушение висцерального восприятия может возникнуть в любом отделе пищеварительного тракта и проявиться абдоминальными болевыми расстройствами (эпигастральный

гастроэнтерология



болевой синдром, билиарная боль, прокталгия) или иными функциональными нарушениями (функциональная диспепсия, функциональное расстройство дефекации).

Многочисленные нарушения наблюдаются и в других системах и органах, полностью иннервируемых и контролируемых вегетативной нервной системой (сердечно-сосудистая, дыхательная, урогенитальная). Типичными считаются следующие жалобы:

- ✓ ощущение давления, сжатия, жжения, покалывания в области сердца;
- ✓ нарушения сердечного ритма в виде ощущения учащенного сердцебиения или «замирания» в работе сердца;
- ✓ ощущение нехватки воздуха с невозможностью компенсации глубоким вдохом, затруднение или учащение дыхания;
- ✓ боль внизу живота, затруднения или боль при мочеиспускании, сексуальные нарушения и т.д.

Как видим, симптомы во многом напоминают признаки органических поражений данных органов и систем. Характерным отличием является их многообразие, переменчивость и расплывчатость.

Пациенты с соматоформным расстройством нередко предъявляют жалобы неспецифического характера – быстротечная боль по всему телу, приливы жара или озноба, ощущение тяжести, усталости, вялости, хроническая головная боль, головокружение, ощущение внутренней дрожи, подрагивание рук и ног.

В целом жалобы настолько разнообразны, что представить их полный перечень не представляется возможным. Считается, что для диагностики соматоформного расстройства необходимо наличие не менее четырех соматических жалоб у мужчин и шести у женщин.

Соматические жалобы на этой стадии заболевания сочетаются с выраженными тревожными

(реже депрессивными) реакциями, природу которых больные однозначно объясняют реакцией на длительно существующую и не поддающуюся лечению симптоматику болезни. Поэтому они крайне редко жалуются на нарушение настроения, стараясь направить беседу с врачом в русло детального описания и обсуждения соматических симптомов. Как правило, пациенты отказываются от психофармакологического лечения, но даже если начинают принимать назначенные врачом психофармакологические препараты, вскоре самостоятельно отменяют их, опасаясь побочных эффектов.

В силу описанных обстоятельств пациенты с соматоформным расстройством считаются трудными пациентами, требующими особого внимания и индивидуального подхода. Прежде всего это касается тех, кто полностью «погрузился в болезнь». Такое состояние неизменно сопровождается нарушением межличностных отношений и социальных связей.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, заболевание поименовано в разделе психических расстройств и имеет код F45 [9]. При этом выделяется несколько вариантов соматоформного расстройства в зависимости от клинических проявлений [10]:

- F45.0 – соматизированное расстройство;
- F45.1 – недифференцированное соматоформное расстройство;
- F45.2 – ипохондрическое расстройство;
- F45.3 – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы;
- F45.4 – соматоформное болевое расстройство.

Первые три варианта имеют схожую симптоматику. Ее основу составляют многочисленные и разнообразные жалобы, часто меняющиеся в зависимости от проявлений и локализации. Вегетативные симптомы малоза-

метны, поскольку минимальны и нестойки.

При наличии выраженной соматической симптоматики на протяжении двух и более лет, сопровождающейся стойким изменением эмоционального фона и социальной дезадаптацией, правомочен диагноз «соматизированное расстройство» (F45.0). При более коротком (но не менее шести месяцев) анамнезе и достаточно расплывчатой, нетипичной клинической картине диагностируется недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1). В случае, когда болезнь напоминает о себе постоянно и в течение длительного периода времени (не менее шести месяцев) доминирует устойчивое беспокойство по поводу соматических жалоб, сформулированное как тяжелая, прогрессирующая болезнь, ставят диагноз ипохондрического расстройства (F45.2).

Особый интерес для гастроэнтерологов представляет соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3). Кроме нарушений гастроинтестинального функционирования (связь жалоб с определенным органом – распирание в кишечнике, жжение в пищеводе, тяжесть в желудке и т.п.) у больных имеют место описанные выше выраженные вегетативные симптомы общего характера и функциональные нарушения в других органах и системах. При объективном осмотре определяются симптомы, основанные на объективных признаках вегетативного раздражения: потливость, покраснение кожи, дермографизм, учащенное сердцебиение, невербальные признаки тревоги – выраженный страх и беспокойство на лице, тремор конечностей.

Соматоформное болевое расстройство (F45.4) диагностируют в том случае, если центральным звеном клинической картины является тяжелая и мучительная боль в разных



частях тела, не связанная с нарушением функционирования органа, на котором сфокусировано внимание пациента. При постановке диагноза необходимо учитывать временной фактор: боль должна присутствовать большинство дней не менее чем шестимесячного периода. Несмотря на различия, соматоформные расстройства имеют много общего:

- ✓ разнообразие жалоб в отсутствие признаков органических заболеваний по данным лабораторных и инструментальных исследований;
- ✓ многократные обращения к врачам разных специальностей и повторяющиеся лабораторно-инструментальные обследования;
- ✓ отсутствие эффекта от традиционного гастроэнтерологического лечения;
- ✓ отрицательное отношение к психофармакологическому лечению.



Итак, в гастроэнтерологической практике целесообразно рассматривать проявления соматоформного расстройства прежде всего с позиций патологии соматосенсорной системы. При этом необходимо учитывать, что данное забо-

левание развивается у лиц определенного склада, склонных к тревожным реакциям и длительным переживаниям.

Пациенты с соматоформным расстройством нуждаются в комплексном лечении, включающем прием гастроэнтерологических препаратов с учетом выявленных функциональных нарушений и психофармакологических препаратов с подбором индивидуальной дозы и продолжительности курсового лечения на основании особенностей психического статуса и степени выраженности вегетативных нарушений. ☉

## Литература

1. Гиндикин В.Я. Справочник: соматогенные и соматоформные расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение). М.: Триада-Х, 2000.
2. Холмогорова А.Б., Довженко Т.В., Гаранян Н.Г. Соматоформное расстройство: боли и соматические симптомы без органической причины // Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов) / под ред. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012. Ч. 2. С. 306–314.
3. Фирсова Л.Д., Пичугина И.М., Березина О.И. и др. Клинико-патогенетические особенности эзофагоспазма // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 4. С. 36–40.
4. Бордин Д.С., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы № 50 / под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Медпрактика-М, 2009.
5. Кайбышева В.О., Bredenoord A.J., Бордин Д.С. и др. Методология проведения, анализ результатов и клиническое значение манометрии пищевода высокого разрешения // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 1. С. 4–27.
6. Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е.Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 158. № 10. С. 68–73.
7. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
8. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 12. С. 102–107.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М.: Медицина, 1997.
10. Чутко Л.С., Фролова Н.Л. Психовегетативные расстройства в клинической практике. СПб.: Наука, 2005. С. 23–33.

## Somatoform Disorder in the Practice of the Gastroenterologist

L.D. Firsova, MD, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

*The lecture is intended for practicing gastroenterologists, as the most competent approach in many cases of the functional disorders in the digestive system is to consider them from the standpoint of somatoform disorder. The classification and pathogenesis of this disease, the characteristics of the personality of this category of patients, the explanation of the functional gastroenterological symptoms from the standpoint of the violations of the somatosensory system are discussed in the lecture.*

**Key words:** somatoform disorder, somatosensory system, functional disorders

гастроэнтерология

# Гепатит дельта – 2019. Часть II: современное лечение и его перспективы\*

Б.Н. Левитан, д.м.н., проф., А.В. Дедов, к.м.н.

Адрес для переписки: Болеслав Наумович Левитан, boleev@mail.ru

Для цитирования: Левитан Б.Н., Дедов А.В. Гепатит дельта – 2019. Часть II: современное лечение и его перспективы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 76–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-76-82

*Среди примерно полумиллиарда лиц, инфицированных вирусом гепатита В, насчитывается около 25 млн инфицированных вирусом гепатита D. Дельта-вирус часто вызывает более тяжелые, быстро прогрессирующие поражения печени. Лечение дельта-вирусной инфекции остается нерешенной проблемой. Более 30 лет используются препараты интерферона. В настоящее время широкое распространение получил пегилированный интерферон альфа. Но применение препаратов интерферона не гарантирует излечения у большинства больных дельта-инфекцией, не обеспечивает стабильной элиминации вируса и дает множество побочных эффектов. Новые препараты с иным механизмом действия – аналоги нуклеотидов и препараты со специфическими механизмами действия мирклудекс В (myrcludex B), лонафарниб (lonafarnib), REP 2139 проходят клинические испытания. Перспективной представляется комбинированная терапия пегилированными интерферонами и аналогами нуклеотидов.*

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, вирус гепатита D, хронический гепатит, цирроз печени, противовирусная терапия, интерферон, аналоги нуклеотидов

## Лечение гепатита D

Успешная терапия хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита D (Hepatitis D virus, HDV), должна приводить к эрадикации как HDV, так и его «помощника» – вируса гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). В 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) бы-

ло издано Клиническое руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной гепатитом В, в котором предусмотрен раздел по лечению больных с коинфекцией HDV [1].

Согласно рекомендациям EASL 2017 г., терапией выбора у пациентов с коинфекцией HDV/HBV с хроническим гепатитом (ХГ) или компенсированным цирро-

зом печени (ЦП) является пегилированный интерферон альфа (пегИФН-альфа) в течение 48 недель (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).

Больным с коинфекцией HDV/HBV с продолжающейся репликацией ДНК HBV необходимо назначать аналоги нуклеотидов (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

При хорошей переносимости лечение пегИФН-альфа может быть продолжено до 48 недель независимо от ответа на него (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

На сегодняшний день пегИФН-альфа – единственный доступный противовирусный препарат для лечения пациентов с хронической HDV-инфекцией с доказанной эффективностью. При использовании пегИФН-альфа вирусологический ответ на терапию достигается в 17–47% случаев [2].

По данным ряда исследований, у 25% пациентов концентрация РНК-HDV снижается на 24-й неделе применения пегИФН-альфа. Тем не менее поздние рецидивы после прекращения терапии отмечаются в 50% случаев, что позволяет подвергать сомнению возможность достижения устой-

\* Окончание. Начало см. в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2019. Т. 15. № 18. С. 42–50.

чивого вирусологического ответа при коинфекции HDV/HBV. В связи с этим рекомендуется долгосрочное наблюдение за концентрацией РНК-HDV у всех получающих лечение пациентов – до тех пор, пока HBsAg определяется в сыворотке крови. Элиминация HBsAg возможна при длительном наблюдении примерно у 10% больных, находящихся на терапии пегИФН-альфа, что может служить маркером излечения HDV-инфекции [3, 4].

Были предприняты попытки повысить эффективность интерферонотерапии за счет увеличения ее длительности. Однако в настоящее время отсутствуют четкие доказательства, что подобная тактика подходит для большинства пациентов, хронически инфицированных HDV. При 96-недельной терапии пегИФН-альфа (монотерапия или в сочетании с тенофовиром) на 24-й неделе наблюдались рецидивы у 36,4% пациентов, ответивших на лечение [5].

Вероятность долгосрочного ответа на терапию пегИФН-альфа может быть оценена по уровням РНК-HDV и HBsAg на 12-й и 24-й неделе лечения. Преждевременное прекращение приема пегИФН-альфа не рекомендуется, если препарат переносится хорошо. Дело в том, что отрицательное прогностическое значение упомянутых маркеров невелико, а поздний ответ может возникнуть у больных с отсутствием раннего ответа на лечение. Предполагается, что терапия ИФН-альфа является фактором, приостанавливающим прогрессирование заболевания [6–9].

Ни аналоги нуклеотидов, ни рибавирин практически не влияют на уровень РНК-HDV у пациентов с HDV-инфекцией. Несмотря на то что HDV нередко доминирует, при естественном течении хронической HDV/HBV-инфекции можно наблюдать выраженные колебания концентрации обоих вирусов. Терапия аналогами нуклеотидов рекомендуется больным с уровнем ДНК-HBV выше 2000 МЕ/мл. Пациентам

с декомпенсированным ЦП целесообразно назначать блокаторы репликации HBV, а не пегИФН-альфа. Такие больные должны пройти подготовку к трансплантации печени. Терапия аналогами нуклеотидов рекомендуется всем пациентам с декомпенсированным ЦП с определяемым уровнем ДНК-HBV [10, 11].

### Современные рекомендации по применению интерферона альфа

Терапию ИФН-альфа могут получать только пациенты с компенсированным HDV-ассоциированным заболеванием печени. Единственным на сегодняшний день методом лечения декомпенсированного заболевания печени является трансплантация. ПегИФН-альфа – средство первого выбора при ХГ D. Годичный курс следует назначать всем больным, не получавшим ранее ИФН-альфа, а также тем, кто не ответил ранее на стандартную терапию ИФН-альфа. Сывороточные уровни РНК-HDV и HBsAg дают возможность клиницистам оценить ранний ответ, а также выявить больных с отсроченным вирусологическим ответом, которым может помочь длительная терапия [1, 2, 12].

### Перспективы лечения хронического гепатита D

Эффективность терапии пегИФН-альфа как в монорежиме, так и в сочетании с аналогами нуклеотидов достаточно низкая, по окончании терапии часто возникают рецидивы. Поэтому крайне актуальна разработка новых видов терапии ХГ D.

Как показали результаты длительного проспективного исследования, рецидивы чаще возникают у «ответчиков» по сравнению с теми, у кого HBsAg исчез. Новые виды лечения необходимы больным с суб- и декомпенсированным ЦП, которым ИФН-альфа противопоказан.

В настоящее время клинические испытания проходят три класса новых лекарственных препаратов, влияющих на жизненный

цикл HDV: ингибиторы его клеточного рецептора Na<sup>+</sup>-таурохолат ко-транспортера полипептида (NTCP), ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTIs) и полимеры нуклеиновых кислот (NAPs).

### Мирклудекс В: ингибитор проникновения вируса гепатита D в клетку

Проникновение вируса в гепатоциты – первый этап жизненного цикла HBV и HDV. При этом NTCP, ведущий переносчик желчных кислот (ЖК) в печени, был идентифицирован как рецептор для вхождения HBV и HDV в клетку. Мирклудекс В, соединение липопротеида и миристоленовой кислоты с 47 аминокислотными остатками, соответствующими pre-S1 N-терминальному сегменту L-HBsAg, ингибирует проникновение HBV и HDV за счет конкурентного ингибирования связывания с рецепторами. Как было показано на трансгенных мышах, этот препарат вмешивается в образование внутрипеченочных ковалентно сшитых циркулярных ДНК – HBV (cccDNA), предотвращая внутрипеченочное распространение вируса. В эксперименте на мышах с отсутствием гена NTCP D. Slijepcevic и соавт. подтвердили «печеночную» специфичность данного вещества в отношении NTCP [13–16].

### Клинические исследования

Впервые безопасность мирклудекса В для человека оценили A. Blank и соавт. В исследовании 36 здоровых добровольцев получали лекарственное средство либо внутривенно, либо подкожно в возрастающих дозах вплоть до 20 мг/сут. Использование препарата сопровождалось повышением уровня конъюгированных ЖК. Этот уровень на фоне длительного применения не достигал опасных для пациента значений. Концентрация мирклудекса В, необходимая для блокирования проникновения вирусов HBV/HDV через NTCP-рецептор, была приблизительно в 100 раз меньше, чем та, которая нарушала транспорт ЖК.



Это указывало на возможность блокирования вирусов без избыточной нагрузки в отношении транспорта ЖК. Пациенты хорошо переносили лекарственное средство. Только в двух случаях отмечались серьезные побочные эффекты – повышение уровней липазы и амилазы. Данное исследование стало предварительным в отношении тестирования мирклудекса В у больных гепатитом В или D [17, 18].

Безопасность и эффективность мирклудекса В при ХГ D изучали в пилотном российском исследовании. 24 пациента были разделены на три группы поровну (рандомизация). Пациенты первой группы получали мирклудекс В 2 мг/сут в течение 24 недель после 48-недельной терапии пегИФН-альфа-2а, пациенты второй – мирклудекс В совместно с пегИФН-альфа-2а в течение 24 недель, затем монотерапию пегИФН-альфа-2а еще 24 недели. Пациентам третьей группы назначали только пегИФН-альфа-2а в течение 48 недель. Первой конечной точкой служил ответ HBsAg, определяемый как снижение сывороточной концентрации HBsAg не менее чем на 0,5 log IU/мл. Все пациенты были негативными по HBeAg, у троих имел место ЦП, девять больных ранее получали пегИФН-альфа-2а. Исходно средняя сывороточная концентрация РНК-HDV составила примерно  $10^4$  копий/мл, а средняя концентрация HBsAg около  $10^4$  IU/мл. Промежуточный анализ на 24-й неделе исследования у пациентов, получавших только мирклудекс В, показал нормализацию уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в шести случаях и снижение уровня РНК-HDV более чем в 10 раз (1 log) – в четырех, с клиренсом 2. Однако уровень HBsAg оставался неизменным у всех больных. После прекращения лечения РНК-HDV вновь обнаруживалась у всех пациентов. У пятерых больных из тех, кто получал мирклудекс В вместе с пегИФН-альфа-2а, РНК-HDV стала негативной. ДНК-HBV также значимо

снизилась только в этой группе. Побочными эффектами мирклудекса В были тромбоцитопения, лимфопения, эозинопения, нейтропения. Причем все изменения были незначительно выраженными, преходящими и не требовали изменения дозы препарата. Антитела к исследуемому препарату выявлены у шести пациентов, получавших комбинированное лечение с пегИФН-альфа-2а. Несмотря на то что это не влияло на эффективность лечения, ученые проанализировали значение данных антител. Во всех группах, в которых применяли мирклудекс В, уровень ЖК, конъюгированных с таурином и глицином, повышался [19].

Недавно в виде резюме были представлены результаты фазы IIb многоцентрового открытого исследования. 120 больных гепатитом D, разделенных на четыре группы, получали мирклудекс В 2, 5 или 10 мг/сут в течение 24 недель в комбинации с тенофовиrom и только тенофовир соответственно. Тенофовир назначали на 24-й неделе по окончании применения мирклудекса В. Первой конечной точкой служило снижение РНК-HDV на 2 log или до полного исчезновения. По завершении терапии медиана концентрации РНК-HDV снизилась на 1,75, 1,60 и 2,70 log в группах пациентов, получавших от низких до высоких доз мирклудекса В соответственно, и лишь на 0,18 log при использовании только тенофовира. Уровень АЛТ нормализовался у 42,8, 50,0, 40,0 и 6,6% пациентов соответственно. При 12-недельном исследовании РНК-HDV определялась лишь у 41 больного. Повторное появление РНК-HDV наблюдалось у 60, 80 и 83% «ответчиков» HDV, получавших мирклудекс В, и сопровождалось умеренным повышением уровня АЛТ. Предварительные данные, свидетельствующие о транзитном эффекте мирклудекса В при ХГ D, позволяют предположить, что пациентам с этим заболеванием может потребоваться более длительное лечение [20].

Таким образом, мирклудекс В вызывает значительное снижение уровня РНК-HDV. Но этот эффект нестойкий, по окончании терапии не сохраняется. Результаты лечения были выше у больных, получавших одновременно мирклудекс В и пегИФН-альфа-2а. Монотерапия препаратом мирклудекс В при ХГ D малоэффективна. Уровни HBsAg не менялись при использовании мирклудекса В. Авторы предположили, что HBsAg может продуцироваться интегрированной в геном ДНК-HBV, отличной от ссcDNA, и HBsAg снижается независимо от кинетики ДНК-HBV образом. Эффекты длительной монотерапии мирклудексом В или комбинированной терапии с пегИФН-альфа-2а и тенофовиrom, а также использование более высоких доз должны быть изучены в дальнейших исследованиях [20].

### Ингибитор сборки вируса лонафарниб и препарат REP 2139

Антигеномная цепь РНК-HDV, кодирующая S-HDAg, редактируется клеточным ферментом ADAR1, модифицирующим «янтартный» терминальный кодон S-HDAg. Это редактирование посттранскрипционной РНК приводит к выработке L-HDAg, который подвергается фарнезилации, важнейшей модификации, связывающей РНК-HDV и HBsAg при сборке инфекционных частиц HDV. Таким образом, ингибиторы фарнезилации (FTI) нарушают сборку вириона HDV и высвобождение вирусных частиц из инфицированных гепатоцитов, что показано как *in vitro*, так и *in vivo* на мышинной модели, когда два ингибитора фарнезилации (FTI-277 и FTI-2153) проявили эффективность в ликвидации виремии HDV [21, 22].

Блокада процесса фарнезилации с помощью FTI способствует накоплению промежуточных продуктов репликации HDV внутри гепатоцитов. Снижение концентрации сывороточной



РНК-HDV происходит не за счет уменьшения количества инфицированных гепатоцитов, а в большей степени за счет снижения сборки частиц вируса HDV. Механизм, с помощью которого FTI уменьшает концентрацию сывороточной РНК-HDV, еще предстоит установить, а эффект внутриклеточного накопления частиц РНК остается малоизученным. Вопрос, может ли накопление репликативных интермедиатов HDV в печеночных клетках индуцировать цитотоксический эффект или усилить иммуноопосредованное уничтожение клеток, остается нерешенным [23].

Лонафарниб, один из FTI, был изначально предложен как противораковое средство, поскольку фарнезилтрансфераза является важным клеточным ферментом, вовлеченным в некоторые клеточные функции, в том числе фарнезилирование ряда цитоплазматических белков семейства RAS, участвующих в росте, дифференцировке и выживании клеток, а также в Т-клеточной активации и выработке цитокинов [24, 25].

Хотя противоопухолевый эффект этого препарата не подтвержден, исследования в области онкологии предоставили важную информацию о его безопасности. Показано, что препарат вызывает побочные эффекты в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. В краткосрочном плацебоконтролируемом исследовании 14 HBeAg-негативных пациента (две группы по семь больных), инфицированных HDV генотипа 1, получали лонафарниб перорально 28 дней (первая группа по 100, вторая – по 200 мг два раза в день) с последующим шестимесячным наблюдением. К концу терапии концентрация РНК-HDV значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем (на 0,73 и 1,54 log в первой и второй группе соответственно). В группе плацебо этот показатель составил 0,13 log. Снижение РНК-HDV коррелировало с концентрацией

лекарственного средства. Сывороточные уровни АЛТ и HBsAg не изменились, тогда как уровень РНК-HDV после прекращения терапии вернулся к исходным значениям у всех леченых пациентов. Вирусологический рецидив репликации РНК-HDV, превысивший исходный более чем на 0,5 log, наблюдался у пяти пациентов между 4-й и 8-й неделями лечения. В период вирусного «скачка» повышение уровня АЛТ составило не более чем 2,5 раза по сравнению с исходными параметрами. Кроме того, лекарственное средство не очень хорошо переносилось. У всех пациентов, получавших его в высоких дозах, отмечались тошнота, диарея, вздутие живота и потеря веса в среднем на 4 кг [26].

15 участников исследования LOWR HDV-1 (лонафарниб с добавлением ритонавира и без него для лечения HDV-инфекции) были разделены поровну на пять групп для определения оптимальной дозы препарата. Лонафарниб назначали в дозах 200 и 300 мг дважды в день или 100 мг трижды в день как в монорежиме, так и в сочетании с ритонавиром или пегИФН-альфа от восьми до 12 недель. Поскольку ритонавир является ингибитором цитохрома P450-3A4 – главного метаболитора лонафарниба, предполагалось, что эта комбинация обеспечит максимальный внутрипеченочный уровень препарата. После четырех недель лечения HDV-виремия значительно уменьшилась независимо от схемы назначения лонафарниба – в монорежиме или в комбинации с другими препаратами. Это сочеталось со значительным снижением уровня АЛТ, однако отсутствовали изменения содержания HBsAg. Добавление ритонавира 100 мг к лонафарнибу 100 мг два раза в день вызывало более значительный антивирусный эффект и меньшее количество гастроинтестинальных побочных эффектов. Но в этой комбинации показатели HBsAg также не менялись. К концу лечения уровни сывороточных РНК-HDV

и АЛТ возвращались к исходным параметрам у всех пациентов, за исключением двух. Пять пациентов, которые получали лонафарниб в дозах 200 и 300 мг дважды в день с пегИФН-альфа, прервали лечение в течение четырех недель из-за непереносимости [27].

Три других исследования под тем же акронимом (LOWR HDV-2, -3, -4) продолжаются, но предварительные результаты опубликованы в виде тезисов. В исследовании LOWR HDV-2, посвященном оценке наименьшей эффективной дозы лонафарниба в комбинации с ритонавиром, 48 пациентов получали небольшие дозы препарата (75, 50 или 25 мг дважды в день) в комбинации с ритонавиром и пегИФН-альфа или без пегИФН-альфа. Тройной режим с лонафарнибом 25 или 50 мг, ритонавиром 100 мг дважды в день в комбинации с пегИФН-альфа 180 мкг показал лучший результат и переносимость [28].

В исследовании LOWR HDV-3 21 больной получал однократные ежедневные дозы лонафарниба (50, 75 или 100 мг) с ритонавиром 100 мг в течение 12 или 24 недель. Пациентам проводилась анти-HBV-терапия аналогами нуклеозидов до назначения лонафарниба. После 12 недель лечения средний log снижения концентрации РНК-HDV от исходного уровня колебался от 0,83 IU/мл (для лонафарниба 100 мг) до 1,6 IU/мл (для лонафарниба 50 мг). Комбинация ритонавира и лонафарниба у больных, получавших лечение в течение шести месяцев, была безопасной и эффективной в отношении снижения виремии HDV [29].

Увеличение дозы и достижение толерантности оценивали в исследовании LOWR HDV-4 с участием 15 пациентов. На старте терапии все больные получали лонафарниб в дозе 50 мг одновременно с ритонавиром 100 мг. Далее доза лонафарниба была увеличена до 75 мг, затем до 100 мг. Ритонавир назначали в дозе 100 мг дважды в день. В конце лечения снижение концентрации сывороточной РНК-



HDV от исходного уровня составило  $1,58 \pm 1,38 \log_{10}$  IU/мл. Уровни АЛТ нормализовались у 53% больных. Снижение РНК-HDV и нормализация уровня АЛТ не сохранялись после прекращения терапии. Кроме того, лонафарниб не оказывал существенного влияния на уровни HBsAg как до, так и после лечения. Возникновения резистентных мутаций не зафиксировано [30].

Значимость накопления рибонуклеопротеидного комплекса в гепатоцитах обуславливает перспективы длительного применения лонафарниба у больных ЦП. Более того, фарнезилтрансфераза является важным клеточным ферментом, что существенно для полного установления влияния его ингибирования на разнообразные внутриклеточные процессы.

#### **REP 2139: полимер нуклеиновой кислоты**

Фосфотионат фосфорилированных аналогов нуклеотидов (NAP) – это олигонуклеотиды с негативным зарядом и широкой ингибиторной активностью в отношении ряда вирусов (например, ВИЧ, вирус простого герпеса, вирус лимфоцитарного хориоменингита). Однако на модели HBV-инфекции на утках показано, что NAPs влияют как на проникновение вируса в клетку, так и на синтез и высвобождение HBsAg из гепатоцитов. Основываясь на этих результатах, безопасность и эффективность REP 2055 (Replicor) и REP 2139 (Replic) оценивали в первом, основанном на принципах доказательной медицины, исследовании у HBV-инфицированных HBeAg-позитивных больных. В обоих исследованиях на фоне монотерапии NAP наблюдалось уменьшение концентрации сывороточного HBsAg и ДНК-HBV с 2 до 7 и с 3 до 9 лог соответственно, что сопровождалось появлением сывороточных анти-HBs (10–1712 мIU/мл). Из побочных эффектов лечения наблюдались лихорадка, головная боль и озноб [31–34].

Основываясь на значительном эффекте на сывороточный HBsAg, ученые изучили безопасность и эффективность REP 2139 в комбинации с пегИФН-альфа при ХГ D. В молдавском исследовании принимали участие 12 ранее не леченных больных в возрасте от 18 до 55 лет, позитивных по анти-HBeAg-антителам, а также по РНК-HDV с концентрацией сывороточного HBsAg выше 1000 IU/мл и низким уровнем ДНК-HBV (от < 10 до 726 IU/мл). Ни у одного из пациентов не было ЦП. Больные получали REP 2139 500 мг внутривенно раз в неделю в течение 15 недель, далее комбинированную терапию REP 2139 250 мг и пегИФН-альфа-2а 180 мкг в течение 15 недель, затем монотерапию пегИФН-альфа-2а 180 мкг 33 недели. После лечения больные находились под наблюдением в течение года. На фоне монотерапии REP 2139 вирусемия HDV быстро снизилась у всех пациентов, 11 стали полностью РНК-HDV-негативными. Девять из них оставались негативными к концу лечения, а семь – после года наблюдения. У шести больных к концу лечения уровень HBsAg был менее 50 IU/мл. У пяти больных он оставался стабильным спустя год после окончания лечения. Кроме того, содержание анти-HBs-антител выше 10 IU/мл в конце лечения наблюдалось у шести больных и сохранялось у пяти пациентов к концу года наблюдения. Сывороточная ДНК-HBV исчезла к концу лечения у девяти пациентов и сохранялась на уровне менее 10 IU/мл у семи больных в течение всего периода наблюдения. Значительное повышение концентрации АЛТ наблюдалось после начала лечения пегИФН-альфа-2а у пяти (42%) пациентов, но это повышение было бессимптомным. Оно исчезло самостоятельно и не потребовало прекращения терапии. У всех больных имел место как минимум один побочный эффект: анемия, нейтропения или тромбоцитопения. По-

бочные эффекты у 33% больных относились преимущественно к пегИФН-альфа-2а.

О результатах, полученных в данном исследовании, не сообщалось, поскольку оно проводилось с участием незначительного количества пациентов. К концу первого года наблюдения комбинированная терапия REP 2139 с пегИФН-альфа-2а приводила к исчезновению HBsAg и РНК-HDV, появлению высоких титров анти-HBs, исчезновению ДНК-HBV у примерно 50% больных. Вероятно, REP 2139 подавляет образование HBsAg как из сссDNA, так и из интегрированной в геном клетки ДНК-HBV [35].

Несмотря на положительные результаты, остаются вопросы в отношении лечения NAP. Ни один из больных, включенных в исследование, не имел ЦП. Как известно, больные ХГ без ЦП лучше отвечают на терапию ИФН-альфа. Уровни АЛТ и аспаратаминотрансферазы увеличиваются во время лечения. Важно установить природу и значимость раннего появления высоких титров антител к HBsAg, поскольку они обычно обнаруживаются при лечении NAP. В конечном итоге молекулярные механизмы, лежащие в основе ингибирования высвобождения частиц HBsAg, до сих пор не известны. Как следствие, неясно, что влияет на внутриклеточное накопление HBsAg, которое способно приводить к повреждению печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы [36, 37].

#### **Заключение**

ИФН-альфа уже более 30 лет применяется у больных ХГ D. В схеме лечения дельта-инфекции он и сегодня остается основным в силу доказанной эффективности. Вместе с тем показано, что вирусологический ответ на фоне применения пегИФН-альфа наблюдается только в 25% случаев. В то же время, несмотря на относительно успешное подавление репликации нуклеиновых кислот HBV и HDV, влияние на HBsAg

незначительно. Это требует разработки новых, более эффективных препаратов. Трудности их разработки и внедрения в медицинскую практику обусловлены отсутствием собственных ферментов у вируса HDV.

В последние годы на основе детального изучения функционирования вируса-помощника ДНК-НВВ созданы три препарата мирклудекс В, лонафарниб и REP 2139, которые находятся в стадии клинических испыта-

ний при ХГ D. Каждый препарат влияет на HDV, воздействуя на HBsAg.

К сожалению, данные литературы свидетельствуют, что эффективные анти-HDV-препараты отсутствуют. Исключение составляют пегилированные интерфероны, которые, однако, обеспечивают стойкий вирусологический ответ спустя год после терапии лишь в небольшом проценте случаев. Эффективность лечения оценивает-

ся по снижению уровней HDV и HBsAg, нормализации уровня АЛТ, уменьшению выраженности проявлений болезни, хотя полной эрадикации вируса пока не достигнуто.

Из сказанного следует, что необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности комбинированной терапии хронической HDV-инфекции имеющимися препаратами, а также создание новых эффективных лекарственных средств. ☉

## Литература

1. *Lampertico P., Agarwal K., Berg T. et al.* EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. № 2. P. 370–398.
2. *Triantos C., Kalafateli M., Nikolopoulou V., Burroughs A.* Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 6. P. 663–673.
3. *Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaham G. et al.* Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta // *Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 1. P. 87–97.
4. *Wranke A., Serrano B.C., Heidrich B. et al.* Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta // *Hepatol.* 2017. Vol. 65. № 2. P. 414–425.
5. *Wedemeyer H., Yurdaydin C., Ernst S. et al.* O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the hidit-2 study // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. P. 2–3.
6. *Heller T., Rotman Y., Koh C. et al.* Longterm therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. № 1. P. 93–104.
7. *Guedj J., Rotman Y., Cotler S.J. et al.* Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling // *Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 6. P. 1902–1910.
8. *Keskin O., Wedemeyer H., Tozon A. et al.* Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. № 13. P. 2342–2349.
9. *Niro G.A., Smedile A., Fontana R. et al.* HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44. № 6. P. 620–628.
10. *Le Gal F., Briclher S., Sahli R. et al.* First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma // *Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 5. P. 1483–1494.
11. *Manesis E.K., Vourli G., Dalekos G. et al.* Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 5. P. 949–956.
12. *Niro G.A., Rosina F., Rizzetto M.* Treatment of hepatitis D // *J. Viral. Hepat.* 2005. Vol. 12. № 1. P. 2–9.
13. *Yan H., Zhong G., Xu G. et al.* Sodium taurocholate co-transporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus // *Elife.* 2012. Vol. 1. ID 00049.
14. *Gripon P., Cannie I., Urban S.* Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 3. P. 1613–1622.
15. *Volz T., Allweiss L., Ben M. et al.* The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. № 5. P. 861–867.
16. *Slijepcevic D., Kaufman C., Wichers C.G. et al.* Impaired uptake of conjugated bile acids and hepatitis B virus pres1-binding in na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide knockout mice // *Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 1. P. 207–219.
17. *Blank A., Markert C., Hohmann N. et al.* First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor Myrcludex B // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 483–489.
18. *Haag M., Hofmann U., Murdter T.E. et al.* Quantitative bile acid profiling by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry: monitoring hepatitis B therapy by a novel Na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide inhibitor // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. Vol. 407. № 22. P. 6815–6825.
19. *Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N. et al.* Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 490–498.
20. *Wedemeyer H., Bogomolov P., Blank A. et al.* Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection // *J. Hepatol.* 2018.



21. Bordier B.B., Marion P.L., Ohashi K. et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles // J. Virol. 2002. Vol. 76. № 20. P. 10465–10472.
22. Bordier B.B., Ohkanda J., Liu P. et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. № 3. P. 407–414.
23. Lempp F.A., Urban S. Hepatitis delta virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen // Viruses. 2017. Vol. 9. ID 172.
24. Berndt N., Hamilton A.D., Sebti S.M. Targeting protein prenylation for cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2011. Vol. 11. № 11. P. 775–791.
25. Marks R.E., Ho A.W., Robbel C. et al. Farnesyltransferase inhibitors inhibit T-cell cytokine production at the posttranscriptional level // Blood. 2007. Vol. 110. № 6. P. 1982–1988.
26. Koh C., Canini L., Dahari H. et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial // Lancet. Infect. Dis. 2015. Vol. 15. № 10. P. 1167–1174.
27. Yurdaydin C., Keskin O., Kalkan Q. et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study // Hepatol. 2018. Vol. 67. № 4. P. 1224–1236.
28. Yurdaydin C., Idilman R., Keskin O. et al. A phase 2 dose-optimization study of lonafarnib with ritonavir for the treatment of chronic delta hepatitis end of treatment results from the LOWR HDV-2 study // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. P. 33–34.
29. Koh C., Surana P., Han T. et al. A phase 2 study exploring once daily dosing of ritonavir boosted lonafarnib for the treatment of chronic delta hepatitis – end of study results from the LOWR HDV-3 study // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. P. 101–102.
30. Wedemeyer H., Port K., Deterding K. et al. A phase 2 dose-escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: final results from the lonafarnib with ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. ID 24.
31. Vaillant A. Nucleic acid polymers: broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection // Antiviral. Res. 2016. Vol. 133. P. 32–40.
32. Noordeen F., Vaillant A., Jilbert A.R. Nucleic acid polymers prevent the establishment of duck hepatitis B virus infection in vivo // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57. № 11. P. 5299–5306.
33. Noordeen F., Scougall C.A., Grosse A. et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection // PLoS One. 2015. Vol. 10. P. e 0140909.
34. Al-Mahtab M., Bazinet M., Vaillant A. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naive Bangladeshi patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 6. P. e0156667.
35. Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 2. № 12. P. 877–889.
36. Suhail M., Abdel-Hafiz H., Ali A. et al. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 35. P. 12462–12472.
37. Elazar M., Glenn J.S. Emerging concepts for the treatment of hepatitis delta // Curr. Opin. Virol. 2017. Vol. 24. P. 55–59.

### Delta Hepatitis – 2019. Part II: Modern Treatment and Its Promise

B.N. Levitan, MD, PhD, Prof., A.V. Dedov, PhD

Astrakhan State Medical University

Contact person: Boleslav N. Levitan, boleav@mail.ru

*Among approximately semibillion the persons infected with the hepatitis B virus, there are up to 25 million ones infected with the virus of hepatitis D. The delta-virus is the common cause of the heavier, quickly progressing liver disease. The treatment of delta-virus infection is an unresolved problem. For more than 30 years the interferon preparations are used, now it is mostly pegylated interferon-alpha. But the application of the interferon preparations in case of delta-infection does not guarantee the efficacy of the treatment in the majority of patients, does not provide the stability of the elimination of the virus and gives a set of side-effects. New preparations with other mechanisms of the actions are now developing. These are nucleosides analogues and preparations with the specific mechanisms of action like Mycludex B, Lonafarnib, REP 2139 which are in process of clinical tests. The combined therapy by the interferons and the nucleoside analogues seems to be perspective.*

**Key words:** hepatitis B virus, hepatitis D virus, chronic hepatitis, liver cirrhosis, antiviral therapy, interferon, nucleosides analogue

III междисциплинарная научная конференция Московского региона

4 февраля 2020 г.  
Москва

# Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО  
Участие бесплатное*



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



**GASTROMEDFORUM**

Подробная информация и регистрация  
[www.gastromedforum.ru](http://www.gastromedforum.ru)



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



## Всероссийская конференция «ОНКОЛОГИЯ БУДУЩЕГО»

**10–11 октября 2019 г.**

Место проведения:

**Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6А, отель Crowne Plaza Airport**

Приглашаем принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Онкология будущего».

Обмен опытом между специалистами различных профилей о современных методах диагностики и лечения, совместное углубленное изучение сложных клинических случаев при участии ведущих специалистов отечественной и зарубежной онкологии позволят получить неоценимый опыт для применения в повседневной практике.

Скрининг, вопросы ранней диагностики, малоинвазивная и интервенционная хирургия, инновационные методы лекарственной и лучевой терапии, эндоскопическая онкология, лечение осложнений от основных методов лечения, мультидисциплинарный подход и организационно-правовые аспекты, регулирующие деятельность онкологии в Санкт-Петербурге, – перечень тем, которые будут обсуждаться в рамках конференции.

Объективность, преемственность и компетентность – фундамент, на котором держится современная онкология.

Подробнее узнать о конференции и зарегистрироваться можно на сайте:

**<http://oncology.spb.ru/>**

17–19 октября 2019

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

## ПРОДУКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ТРАНСДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИНТЕЗ

[LONGEVITY-FORUM.RU](http://LONGEVITY-FORUM.RU)

- Президент форума  
академик РАН **Г.Т. Сухих**
- Сопредседатели организационного комитета:  
**Р.И. Жданов**,  
почетный член академии наук Республики Татарстан, д.х.н., профессор  
**О.Н. Ткачева**,  
директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО  
«РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, д.м.н., профессор

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Факторы долголетия
- Механизмы старения
- Патофизиология старения и долголетия
- Питание долгожителей
- Физическая активность для долголетия
- Эпигенетики старения и долголетия
- Управление старением
- Возраст-ассоциированные заболевания
- Синдром старческой астении: профилактика, диагностика, ведение
- Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей
- Онкогериятрия
- Сахарный диабет и другие метаболические нарушения у лиц старших возрастных групп
- Питание и саркопения
- Вопросы реабилитации в гериатрии
- Биомаркеры старения
- Микробиота кишечника и старение
- Лечение хронических неинфекционных заболеваний в пожилом и старческом возрасте
- Образование в области гериатрии для врачей, среднего медицинского персонала, специалистов по социальной работе

Организаторы



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ



Russian Institute for  
Advanced Studies

Технический  
организатор

ЭКСПОКОН

По вопросам участия вы можете обращаться:

**Шишкова Яна**

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 210

Моб.: +7 (929) 675-68-18

E-mail: [thesis@longevity-forum.ru](mailto:thesis@longevity-forum.ru)



7-9 НОЯБРЯ 2019



МОСКВА, УЛ. РУСАКОВСКАЯ, 24  
ХОЛИДЕЙ ИНН СОКОЛЬНИКИ

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЭНДСКОПИЧЕСКИЙ ВИДЕОФОРУМ «IEEF 2019»



РЕГИСТРАЦИЯ / ПРОГРАММА / УСЛОВИЯ УЧАСТИЯ

[WWW.IEEF2019.RU](http://WWW.IEEF2019.RU)

ОРГАНИЗАТОРЫ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ



+7 / 499 / 130-25-20  
info@eventumc.com  
www.eventumc.com

Реклама



Организаторы



**ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС**  
с международным участием

**7–8 ноября 2019**  
Москва

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД  
К АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ  
ПЛАНОВОЙ И ЭКСТРЕННОЙ  
АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

**КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ**

- ◆ Доброкачественные и злокачественные заболевания пищевода
- ◆ Хирургия печени и внепеченочных желчевыводящих протоков
- ◆ Хирургическая колопроктология
- ◆ Гибкая эндоскопия, достижения и перспективы
- ◆ Доброкачественные и злокачественные заболевания желудка
- ◆ Сложные и нерешенные вопросы хирургической панкреатологии
- ◆ Достижения и перспективы малоинвазивной хирургии
- ◆ Новое в хирургической гастроэнтерологии

**ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ:**

Анастасия Тихомирова  
E-mail: [info@gastro-surgery.ru](mailto:info@gastro-surgery.ru)  
Моб. +7 (929) 583-90-92  
Тел. + 7 (495) 646-01-55, доб. 193

[WWW.GASTRO-SURGERY.RU](http://WWW.GASTRO-SURGERY.RU)



# V МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

19–21 ноября 2019 года

## «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

### Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
- ГБУЗ ДГП № 133 ДЗМ
- ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ»

### Основные темы научной программы

- Вскармливание детей раннего возраста. Прикорм. Индивидуальный подход. Лечебное питание при острых и хронических соматических заболеваниях
- Вакцинопрофилактика в педиатрии
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Школа по детской гастроэнтерологии
- Метаболический синдром у детей на современном этапе
- Сахарный диабет у детей
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей. Рахит. Рахитоподобные заболевания
- ЛОР-патология в практике врача-педиатра
- Соматическое здоровье ребенка
- Актуальные проблемы хирургии и урологии детского возраста
- Неонатальная кардиология. Скрининг врожденных пороков сердца
- Ультразвуковая диагностика в педиатрии и в детской кардиологии
- Сердечно-сосудистые заболевания у детей
- Артериальная гипертензия у детей
- Роль педиатра в ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Нарушение микробиоценоза, роль пребиотиков и пробиотиков в их коррекции
- Рациональная антибиотикотерапия. Антибиотикорезистентность
- Инфекции мочевой системы у детей. Расстройства мочеиспускания у детей
- Нефротический синдром у детей
- Инфекционная патология в педиатрической практике
- Респираторные инфекции и группа часто болеющих детей
- Корь и ее осложнения у детей
- Современные проблемы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Ранняя диагностика и профилактика. Диагностические аспекты
- Эпилепсия у детей
- Состояние здоровья детей, занимающихся спортом высоких достижений
- Актуальные вопросы детской хирургии и урологии
- Атопический дерматит и пищевая аллергия
- Нейрохирургическая помощь новорожденным
- Заболевания опорно-двигательного аппарата у детей
- Внезапная смерть у детей и подростков
- Ревматологические заболевания у детей. Современные возможности лечения и реабилитации
- Непрерывное медицинское образование детских врачей
- Реабилитация в педиатрической практике
- Реабилитация и санаторно-курортное лечение детей
- Трехуровневая система оказания медицинской помощи детям и преемственность между различными этапами в системе московского здравоохранения
- Информационное здравоохранение

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

### Место проведения:

здание правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

### Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции

**KST**

ООО «КСТ Интерфорум»  
г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2  
Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70  
Электронная почта: [info@kstinterforum.ru](mailto:info@kstinterforum.ru)

### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе  
Александра Владимировна Мирошина  
Телефон +7 (916) 9152714  
Электронная почта: [MiroshinaAV@zdrav.mos.ru](mailto:MiroshinaAV@zdrav.mos.ru)

Реклама

16+

# Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик  
нового поколения для взрослых  
и детей **с 3-х лет**



Награда Королевы Великобритании  
Елизаветы II в 2011 и 2016 гг.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА  
ЗАРУБЕЖНЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ\***



- ▼ Уменьшает частоту побочных эффектов в 4-4,5 раза при ЭТ
- ▼ Повышает комплаентность к терапии
- ▼ Увеличивает результативность ЭТ на 30%



ADM Protexin Ltd. Lopen Head  
признан лучшей компанией  
Великобритании 2017 г., 2018 г.

[www.bac-set.ru](http://www.bac-set.ru), [www.pharmamed.ru](http://www.pharmamed.ru)

\*Ahmad K., Fatemeh F., Mehri N., Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial // Iran J. Pediatr. 2013. Vol. 23. № 1. P. 79-84.

РЕКЛАМА  
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

# панкреатин **Пангрол**<sup>®</sup>

Современный капсулированный ферментный препарат с высоким терапевтическим эффектом<sup>1,2</sup>



## Клинически доказано<sup>3</sup>:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВНПЖ\*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

\* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2,32-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Минущикин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке [полная или частичная резекция органа]; после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройств ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № LC001292, Пангрол® 25000 № LC001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan\_03\_2018\_Modul Утверждено 01.2019.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**