

# КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 2, 2019 г.

Главный редактор: **Вербовой Д.Н.**, Москва

Заместитель главного редактора:  
**Бояринцев В.В.**, профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: **Зубарев А.В.**,  
профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор номера: **Минушкин О.Н.**

# KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No. 2, 2019

Chief Editor: **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor: **Boiarincev V.V.** (Moscow)

Executive Editor: **Zubarev A.V.** (Moscow)

Scientific Editor: **Minushkin O.N.**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Абельцев В.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Аверков О.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Адамян Л.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алехин М.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алферов С.М.**, д.м.н. (Москва)  
**Баринов В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Бенберин В.В.**, профессор, д.м.н. (Казахстан)  
**Блохин Б.М.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Брагин Е.А.**, профессор, д.м.н. (Ставрополь)  
**Брехов Е.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Волель Б. А.**, д.м.н. (Москва)  
**Гажонова В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Гильфанов С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Городниченко А.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Григорьев А.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Давыдов М.И.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Даренков С.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Девяткин А.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Жестовская С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зарубина Е.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Затейщиков Д.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зубарев А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Иллариошкин С.Н.**, член-корреспондент РАН,  
профессор, д.м.н. (Москва)  
**Камалов А.А.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Караулов А.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Козлов В.С.**, профессор, д.м.н. (Москва)

**Козлова М.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Корчажкина Н.Б.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Круглова Л.С.**, д.м.н. (Москва)  
**Кутепов Д.Е.**, д.м.н. (Москва)  
**Львов А.Н.**, д.м.н. (Москва)  
**Минушкин О.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Минушкина Л.О.**, д.м.н. (Москва)  
**Мороз В.В.**, член-корреспондент РАН,  
профессор, д.м.н. (Москва)  
**Назаренко А.Г.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Онищенко Г.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Пасечник И.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Походенько-Чудакова И.О.**, профессор, д.м.н. (Минск)  
**Садовская Ю.Е.**, д.м.н. (Москва)  
**Самушия М.А.**, д.м.н. (Москва)  
**Свиштушкин В.М.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Сидоренко Б.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Смулевич А.Б.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Стенина М.Б.**, д.м.н. (Москва)  
**Фриго Н.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Хан М.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Червинская А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Чорбинская С.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Чучалин А.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Шмырев В.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Ющук Н.Д.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Якушенкова А.П.**, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник  
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Издается с 1993 г.  
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных  
изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации  
материалов диссертационных работ  
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ  
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская  
академия» Управления делами Президента Российской  
Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр.1А  
Тел.: +7 499 140 20 78

Редакция:

E-mail: km@cgma.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300  
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать  
с точкой зрения авторов публикуемых материалов  
Ответственность за содержание рекламы несут  
рекламодатели

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik  
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal  
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X  
Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained  
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those  
of the authors and do not necessary reflect those of the Editorial  
Board.

Publishing House:  
Central State Medical Academy of Department of Presidential  
Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgma.su  
Web : www.kremlin-medicine.ru  
Managing Editor: A.Yakushenkova  
Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS  
No 2, 2019

GASTROENTEROLOGY

Original  
research

*Ardatskaya M.D., Harushyan G.V., Moissac R.P.*

- 5** Detection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction

*Livzan M.A., Nikolaev N.A., Skirdenko Y.P., Fedorin M.M., Gorbenko A.V., Andreev K.A., Andreeva E.K., Ivanov A.I., Ivakhnenko A.T.*

- 13** Nutritional behavior in the student environment

*Bikbavova G.R., Livzan M.A., Sovalkin V.I., Turchaninov D.V., Tretyakova T.V., Lopatina O.E., Martynenko O.V.*

- 17** Ulcerative colitis and alcohol: is there a connection?

*Minushkin O.N., Babayan A.F.*

- 22** The possibility of using 5-aminosalicylic acid modern drugs in the treatment and prevention of ulcerative colitis

*Topchy T.B., Minushkin O.N., Buneva V.E.*

- 30** Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in inflammatory bowel disease

*Minushkin O.N., Zverkov I.V., Protsenko O.A., Chicherin I.Yu., Pogorelsky I.P.*

- 36** The first experience of using meta-prebiotic therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*

*Bondareva K.A., Shuleshova A.G., Danilov D.V.*

- 39** Features of treatment of erosive esophagitis in patients with coronary heart disease

*Butov M.A., Zhestkova T.V., Karpova L.I.*

- 47** Comparative characteristics of the efficacy and tolerability of 10 and 14 day courses of eradication therapy of patients with diseases associated with *Helicobacter pylori*

СОДЕРЖАНИЕ  
№ 2, 2019

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Оригинальные  
исследования

*Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П.*

- 5** Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции

*Ливзан М.А., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Федорин М.М., Горбенко А.В., Андреев К.А., Андреева Е.К., Иванов А.И., Ивахненко А.Т.*

- 13** Пищевое поведение в студенческой среде

*Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., Турчанинов Д.В., Третьякова Т.В., Лопатина О.Е., Мартыненко О.В.*

- 17** Язвенный колит и алкоголь: есть ли связь?

*Минушкин О.Н., Бабаян А.Ф.*

- 22** Возможности использования современных препаратов 5-аминосалициловой кислоты в лечении и профилактике язвенного колита

*Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Бунева В.Е.*

- 30** Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника

*Минушкин О.Н., Зверков И.В., Проценко О.А., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П.*

- 36** Первый опыт использования метапребиотической терапии в эрадикации *Helicobacter pylori*

*Бондарева К.А., Шулешова А.Г., Данилов Д.В.*

- 39** Особенности терапии эрозивного эзофагита у пациентов с ишемической болезнью сердца

*Бутов М.А., Жесткова Т.В., Карпова Л.И.*

- 47** Сравнительная характеристика эффективности и переносимости 10 и 14 дневных курсов эрадикационной терапии пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

## Обзоры

Голубев Н.Н., Бурдина Е.Г.

- 51** Диагностика и тактика ведения пациентов с полипами желудка (литературный обзор)

Масловский Л.В.

- 59** Лекарственная терапия неалкогольного стеатогепатита – настоящее и будущее

## Редкие болезни

Шиндина Т.С. Лощинина Ю.Н. Минушкин О.Н.

- 66** Синдром Кароли: клинический случай

Митюшина С. А., Бурдина Е.Г., Сvirчев В.В.,  
Девяткин А.В., Минушкин О.Н.

- 70** Описание клинического случая диагностики аскаридоза при гастроскопии

Аронова О.В., Гурова Н.Ю., Бурдина Е.Г.

- 74** Хронический кальцифицирующий панкреатит и гельминтоз (клинический случай)

Аронова О.В., Гурова Н.Ю., Бурдина Е.Г., Бурков С.Г.,  
Анохина Л.Н., Минушкин О.Н.

- 77** Аномалия развития билиарной системы (клинический случай)

Иваников И.О., Чекмазов И.А., Маркина Н.Ю., Крючкова О.В.,  
Скалозуб О. И., Ефремова Н.В., Григорьева Ю.В.

- 80** Поликистоз печени – варианты течения

## Разное

Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю.,  
Вьюнкова Ю.Н.

- 88** Новые технологии в трансплантации почки у детей младшего возраста

Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Климовская Е.В.

- 96** Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря с использованием катетера Фолея

Антипов В.А., Смышляев И.А., Тумаков М.И., Гильфанов С.И.

- 100** Возможности суперселективной эмболизации ветвей подколенной артерии

## Reviews

Golubev N.N., Burdina E.G.

- 51** Diagnostics and tactics of management of patients with gastric polyps (literature review)

Maslovsky L.V.

- 59** Drug therapy of non-alcoholic steatohepatitis - present and future

## Rare diseases

Shindina T.S., Loschinina Y.N., Minushkin O.N.

- 66** Caroli syndrome: a clinical case

Mityushina S.A., Burdina E.G., Svirchev V.V.,  
Devyatkin A.V., Minushkin O.N.

- 70** Description of the clinical case of diagnosis of ascariasis with gastroscopy

Aronova O.V., Gurova N.Y., Burdina E.G.

- 74** Chronic Calcific Pancreatitis and helminthiasis (clinical case)

Aronova O.V., Gurova N.Y., Burdina E.G., Burkov S.G.,  
Anokhina L.N., Minushkin O.N.

- 77** Anomaly of the biliary system (clinical case)

Ivanikov I.O., Chekmazov I.A., Markina N.Yu., Kryuchkova O.V.,  
Skalozub O. I., Efremova N.V., Grigorieva Yu.V.

- 80** Polycystic liver - clinical course

## Varias

Kaabak M.M., Babenko N.N., Fisenko A.P., Dyakonova E.Y.,  
Vyunkova Y.N.

- 88** New technologies in kidney transplantation in young children

Zarubina E.N., Semenova A.L., Klimovskaya E.V.

- 96** Surgical correction of isthmic-cervical insufficiency with prolapsed gestational sac using a Foley catheter

Antipov V.A., Smyshlyayev I.A., Tumakov M.I., Gilfanov S.I.

- 100** Possibilities of superselective embolization of the popliteal artery

**branches in the treatment of osteoarthritis of the knee joint in the early stages. Review of modern literature, analysis of world experience**

*Stulin I.D.*

**108** Some results of half a century of experience in the use of ultrasound and thermal imaging in neurology. Lecture

**при лечении остеоартроза коленного сустава на ранних стадиях. Обзор современной литературы, анализ мирового опыта**

*Стулин И.Д.*

**108** Некоторые итоги полувекового опыта применения ультразвука и тепловидения в неврологии. Лекция

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,  
перерегистрирован 18.11.2005 г.  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 23.05.2019 г.  
Подписано в печать 14.06.2019 г.  
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.  
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 000  
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.  
Полиграфическое исполнение журнала —  
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9|771818|460775|>

## Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции

М.Д. Ардатская<sup>1</sup>, Г.В. Гарушьян<sup>2</sup>, Р.П. Мойсак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва,

<sup>2</sup> ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии», Московская область, Балашиха

## Detection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction

M.D. Ardatskaya<sup>1</sup>, G.V. Garushyan<sup>2</sup>, R.P. Moysak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup> Central Military Clinical Hospital of National Guard, Moscow region, Balashikha, Russia

### Аннотация

Цель исследования: выявление частоты и характера нарушений микробиоценоза кишечника у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и оценка эффективности лечебной коррекции выявленных нарушений.

Обследовано 115 пациентов (средний возраст 51,83±8,48 года. Из них 82 мужчин (71,3%), 33 женщины (28,7%) с НАЖБП различных стадий.

Состояние микробиоценоза кишечника оценивалось на основании ВДТ с нагрузкой лактулозой, МАЧ-теста общего ЭТ граммотрицательных бактерий, ГЖХ-анализа КЖК в кале и сыворотке крови.

По характеру терапии пациенты разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен псиллиум, 2-ю – 35 пациентов, получавших рифаксимин в дозе 800 мг\сут на протяжении 7 дней, а также псиллиум, 3-ю – 35 пациентов, получавших стандартную терапию НАЖБП.

СИБР установлен в 53 (46%) случаях. Повышенные уровни ЭТ у больных НАЖБП различных стадий при верифицированном СИБР выявлены в 18,26% случаев.

Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП повышена, в профиле С2-С4 кислот отмечено повышение долей пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной, отклонение АИ отклоняются в область резко отрицательных значений, повышение суммарного относительного содержания изоокислот, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии процесса.

Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов НАЖБП (стеатоз) снижена, при НАСГ МА и НАСГ УА повышена, в профиле С2-С4 кислот отмечено снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислоты, наиболее выраженное при стеатозе и НАСГ МА. У больных ЦП абсолютная концентрация КЖК повышена, в профиле С2-С4 кислот резко снижена доля уксусной кислоты при повышении долей пропионовой и масляной кислот и суммарного относительного содержания изоокислот. Во всех группах повышено содержание капроновой и изокапроновой кислот.

Включение в комплексную терапию препаратов, направленных на купирование выявленных нарушений состояния микрофлоры кишечника (курсовой прием рифаксимины при выявленном СИБР в тонкой кишке на фоне пролонгированного приема псиллиума), повышает эффективность лечения больных НАЖБП различных стадий.

Таким образом, в ходе исследования зафиксированы выраженные изменения кишечного микробиоценоза, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии заболевания. Включение в комплексную терапию НАЖБП средств, направленных на коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника, является рациональным и эффективным, позволяющим охватить многие звенья патогенеза этого заболевания.

**Ключевые слова:** микробиоценоз кишечника, НАЖБП, СИБР, эндотоксин, короткоцепочечные жирные кислоты, рифаксимин, псиллиум.

### Abstract

**Aim of investigation:** to study the frequency and nature of gut microbiocenosis disorders in patients with NAFLD of different stages and to evaluate the effectiveness of therapeutic correction of the revealed disorders.

**Material and methods:** The survey included 115 patients (82 (71,3%) men, 33 (28,7%) women) with NAFLD of different stages at the average age of 51,83±8,48 years old.

The state of gut microbiocenosis was assessed on the basis of the verification of SIBO by hydrogen breath test with lactulose (LHBT), research of bacterial endotoxin level by method of activated particles test, research of short-chain fatty acids (SCFA) by gas-liquid chromatographic analysis in various biological substrates (blood serum and feces).

According to the management scheme, the patients with NAFLD were divided into 3 groups. The first group of 30 people received standard treatment with psyllium, the second group of 35 people received standard treatment, a 7-day course of rifaximin (7 - days/800 mg/d) and psyllium, the third group of 35 people received standard therapy of NAFLD.

**Results.** SIBO was detected in 53 (46%) cases. Elevated levels of bacterial endotoxin in patients with NAFLD and verified SIBO were detected in 18,26% of cases.

The absolute concentration of SCFA in feces in patients with NAFLD (steatosis) reduced, in patients with NASH of minimal activity, NASH of moderate activity and liver cirrhosis increased, in the profile of C2-C4 acids there was the increase in the share of propionic and butyric acids and the decline in the share of acetic acid, the anaerobic index (AI) moved to strongly negative values, the total relative content of isoacids increased in all groups of patients, worsening with the severity of the pathological process.

The absolute concentration of SCFA in serum in patients with NAFLD (steatosis) reduced, in patients with NASH of minimal activity, NASH of moderate activity – increased, in the profile of C2-C4 acids there was the decrease in the share of propionic acid and the increase in the share of butyric acid, most pronounced in steatosis and NASH of minimal activity. In patients with liver cirrhosis, the absolute concentration of SCFA in serum increased, in the profile of C2-C4 acids the share of acetic acid sharply reduced with an increase in the share of propionic and butyric acids and the total relative content of isoacids. The content of caproic and isocaproic acids increased in all groups.

The introduction of drugs aimed at the relief of the intestinal microflora disorders (course of rifaximin (if SIBO is identified) on the background of prolonged ingestion of psyllium) to standard therapy increases treatment efficacy in patients with NAFLD of different stages.

**Conclusion.** The results of the undertaken research indicate significant disorders in gut microbiocenosis, worsening with the severity of disease stage. The inclusion of means aimed at correction the microecological status disorders in the complex management of NAFLD is rational and effective, and allows to cover many links of the pathogenesis of this disease.

**Key words:** gut microbiocenosis, NAFLD, intestinal bacterial overgrowth syndrome, endotoxin, short-chain fatty acids, rifaximin, psyllium.

*Ссылка для цитирования: Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 05-13.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии вследствие широкой распространенности данной патологии в общей популяции (17 – 46%), а также высокого риска прогрессирования в цирроз печени (ЦП), печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному (20%) [1–3]. При этом НАЖБП является не только специфическим поражением печени, но и ранним медиатором системных заболеваний: сердечно-сосудистых, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), хронической болезни почек, синдрома obstructивного апноэ во сне [4].

Единого хорошо изученного механизма патогенеза НАЖБП на сегодняшний день не существует, так как заболевание является сложным многофакторным процессом. Теория развития НАЖБП основана на гипотезе множественных «ударов», где первый «удар» включает накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина (ХС) в гепатоцитах, а окислительный стресс, сопровождаемый перекисным окислением липидов, действие провоспалительных цитокинов, адипокины и митохондриальная дисфункция инициируют второй «удар», в результате которого стеатоз прогрессирует в неалкогольной стеатогепатит (НАСГ) [5]. В качестве третьего «удара» широко обсуждается роль нарушений микробиоценоза кишечника: изменение качественного и/или количественного состава микрофлоры толстой кишки и

синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, которые воздействуют на воспалительную реакцию в ткани печени, увеличивая темпы прогрессирования НАЖБП [6].

Строгих схем медикаментозной терапии при НАЖБП не принято [1, 7–10]. В клинические рекомендации по лечению НАЖБП не включены препараты, корректирующие микробиоценоз кишечника. В связи с этим целью настоящего исследования стали выявление частоты и характера нарушений микробиоценоза кишечника у больных НАЖБП и оценка эффективности лечебной коррекции выявленных нарушений с использованием рифаксимины (курсовая терапия) и псилиума (продолжительная терапия).

### Материалы и методы

В ходе работы обследовано 115 пациентов (средний возраст  $51,83 \pm 8,48$  года), из них 82 мужчины (71,3%), 33 женщины (28,7%) с НАЖБП различных стадий: стеатоз – у 40 человек, НАСГ минимальной активности (НАСГ МА) – у 30, НАСГ умеренной активности (НАСГ УА) – у 30, ЦП класс А по Child-Pugh – у 15 человек.

Диагноз НАЖБП верифицирован современными методами исследования. Специальные методы исследования состояния микробиоценоза включали: ВДТ с нагрузкой лактулозой на аппарате «Gastrolyzer» (Bedfont Scientific Ltd., Великобритания); исследование общего эндотоксина (ЭТ) гра-

мотрицательных бактерий методом МАЧ-теста в сыворотке крови с использованием набора «МАЧ-Endotox spp» (ООО «НПФ «Рохат», Россия); исследование содержания и профиля КЖК в кале и сыворотке крови методом ГЖХ-анализа.

Исходно 53 человека (46%) исследуемой выборки предъявляли хотя бы одну или комбинацию жалоб на неприятные ощущения в виде чувства тяжести, дискомфорта в животе, болевых ощущений различного характера, метеоризм, флатуленцию и неустойчивый стул.

В зависимости от схемы лечения, направленного на коррекцию нарушений микробиоценоза кишечника, сформированы следующие группы:

1-я группа – 30 пациентов без СИБР (стеатоз), которым назначали пролонгированный (6 мес) прием псиллиума;

2-я группа – 35 пациентов с выявленным СИБР (из них у 14 имелся НАСГ МА, у 21 – НАСГ УА), которым был назначен курсовой (7-дневный) прием рифаксимины в сочетании с пролонгированным приемом псиллиума;

3-я группа – 35 пациентов (из них у 10 имелся стеатоз с выявленным СИБР, у 16 – НАСГ МА без СИБР, у 9 – НАСГ УА без СИБР), не получавших лечения, направленного на коррекцию микробиоценоза кишечника.

Базовая терапия для всех групп пациентов вклю-

чала модификацию образа жизни, для пациентов с НАСГ – препараты эссенциальных фосфолипидов. Характер сопутствующей терапии (статины, бигуаниды, гипотензивные препараты и др.) в соответствии с имеющимся симптомокомплексом был аналогичен во всех группах.

Период наблюдения составил 6 мес. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике показателей ВДТ, динамике уровня ЭТ и параметров КЖК.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных SPSS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США) для вероятности 95%.

### Результаты и обсуждение

По результатам ВДТ частота встречаемости СИБР у больных НАЖБП различных стадий составила 46%.

Результаты изучения частоты регистрации и выраженности СИБР у больных НАЖБП в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что статистически значимое нарастание частоты регистрации СИБР 2-й степени выявлено в группе НАСГ МА (16,7%) по сравнению с группой стеатоза (5%), 3-й степени – в груп-

Таблица 1

Частота регистрации СИБР у больных НАЖБП различных стадий по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=15)
1-я степень	8 (20%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	–
2-я степень	2 (5%)*	5 (16,7%)*	7 (23,3%)	3 (20%)
3-я степень	–	2 (6,7%)**	8 (26,7%)** ,***	6 (40%***)
Итого ...	10 (25%)*	14 (46,7%)* ,**	20 (66,7%)**	9 (60%)

Примечание: \* $p < 0,05$  при сравнении показателей в 1-й и 2-й группах, \*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей в 2-й и 3-й группах, \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей в 3-й и 4-й группах.

Таблица 2

Оценка уровня ЭТ у больных НАЖБП в зависимости от стадии заболевания

Группа больных	Степень активирования частиц			
	I (отрицательный результат)	II	III	IV
количество больных				
1-я группа (n=40)	40 (100%)	–	–	–
2-я группа (n=30)	28 (93,3%)	2 (6,7%)*	–	–
3-я группа (n=30)	20 (66,7%)	9 (30%)*	1 (3,3%)**	–
4-я группа (n=15)	6 (40%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)**	2 (13,3%)

Примечание: \* $p < 0,05$  при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах, \*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей в 3-й и 4-й группах.

пе НАСГ УА (26,7%) по сравнению с группой НАСГ МА (6,7%) и в группе ЦП (40%) по сравнению с группой НАСГ УА (26,7%).

По результатам оценки уровня ЭТ у больных НАЖБП различных стадий повышение данного параметра зафиксировано у 18,26% пациентов, у всех из них диагностирован СИБР по результатам ВДТ.

Результаты исследования уровня ЭТ у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии заболевания приведены в табл. 2.

Полученные результаты демонстрируют статистически значимые различия между группами сравнения: в группе НАСГ МА II степень активирования частиц выявлена в 6,7% случаев, в группе НАСГ УА – в 30%, III степень активирования частиц в группе НАСГ УА выявлена в 3,3% случаев, в группе ЦП – в 33,3%, при  $p < 0,05$ .

При сопоставлении результатов ВДТ и МАЧ-теста у больных изучаемых групп установлено, что частота выявления СИБР соотносится с частотой обнаружения повышенных уровней бактериального ЭТ у больных НАЖБП. При этом наиболее высокие показатели зафиксированы в группах НАСГ УА и ЦП.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот, вносящих основной вклад в пул кислот, значений анаэробных индексов, уровня изокилот и  $\text{изоС6}+\text{С6}$  в кале у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии и у практически здоровых лиц<sup>1</sup> представлены в табл. 3. Абсолютные концентрации КЖК могут быть выражены следующим рядом:  $\Sigma(\text{С2}-\text{С6})$  стеатоз < норма < НАСГ МА < НАСГ УА < ЦП. В профиле кислот С2–С4 у больных НАЖБП выявлено нарастание относительного содержания пропионовой и масляной кислот, усугубляющееся по мере утяжеления стадии заболевания. Значения АИ смещаются в область более отрицательных значений по сравнению с нормой. Суммарное относительное содержание изокилот ( $\Sigma iCn$ ) и суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот ( $iC6+C6$ ) в кале нарастают при НАСГ УА и ЦП.

Результаты изучения параметров КЖК в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП различных стадий отражены в табл. 4. Абсолютные концентрации КЖК могут быть выражены следующим рядом:  $\Sigma(\text{С2}-\text{С6})$  стеатоз < норма < НАСГ МА < НАСГ

Таблица 3

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов;  $\Sigma \text{изоСп}$  (=  $\text{изоС4}+\text{изоС5}+\text{изоС6}$ ),  $\text{изоС6}+\text{С6}$  в кале у больных НАЖБП в зависимости от стадии

Группы больных	Сумма (С2-С6), мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	Анаэробный индекс (АИ), ед.	$\Sigma$ (изоСп)	ИзоС6+С6, ед.
Норма	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004	-0,576 (±0,012)	0,068±0,004	0,013±0,005
Стеатоз	7,63±1,94	0,577±0,010*	0,205±0,011*	0,218±0,011*	-0,733 (±0,022) *	0,061±0,010	0,015±0,005
НАСГ МА	11,54±2,78	0,561±0,012 *	0,215±0,013 *	0,227±0,012 *	-0,788(±0,027) *	0,058±0,010	0,019±0,005
НАСГ УА	12,96±0,92	0,531±0,010*	0,221±0,011*	0,248±0,011*	-0,884 (±0,030) *	0,084±0,007*	0,021±0,007
ЦП	13,54±1,47	0,521±0,009*,**	0,248±0,011*,**	0,231±0,011*	-0,919 (±0,019)*,**	0,104±0,010*	0,021±0,005

\* $p < 0,05$  – по сравнению с нормой, \*\*  $p < 0,05$  – при сравнении показателей между группами.

Таблица 4

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот;  $\Sigma$  (изоСп =  $\text{изоС4}+\text{изоС5}+\text{изоС6}$ ),  $\text{изоС6}+\text{С6}$  в сыворотке крови у пациентов НАЖБП в зависимости от стадии

Группы больных	Сумма (С2-С6), мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	$\Sigma$ (изоСп)	ИзоС6+С6, ед.
Норма	0,195±0,011	0,902±0,006	0,071±0,004	0,027±0,002	0,040±0,007	0,025±0,004
Стеатоз	0,162±0,013 *,**	0,903±0,007**	0,059±0,004 *,**	0,038±0,003 *,**	0,037±0,010	0,039±0,006 *,**
НАСГ МА	0,211±0,031**	0,916±0,009**	0,050±0,004*,**	0,034±0,004**	0,035±0,009	0,041±0,005 *,**
НАСГ УА	0,221±0,041**	0,915±0,008**	0,063±0,006 **	0,021±0,004**	0,041±0,011	0,043±0,007 *,**
ЦП	0,459±0,051*,**	0,858±0,005*,**	0,083±0,004*,**	0,059±0,002*,**	0,112±0,018 *,**	0,051±0,006 *,**

\* $p < 0,05$  – по сравнению с нормой, \*\*  $p < 0,05$  – при сравнении показателей между группами.

В качестве нормативов абсолютного и качественного содержания КЖК использованы данные Регистрационного удостоверения № ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. (авт. М.Д. Ардатская, О.Н. Мишушкин, Н.С. Иконников).



УА<ЦП. В профиле С2-С4 кислот у больных НАЖБП (стеатоз, НАСГ) отмечено снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислоты, нарастание суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот, усугубляющиеся по мере утяжеления стадии заболевания.

При ЦП выявлено достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК в сыворотке крови в 2,4 раза по сравнению с нормой и в 2 раза (и более) по сравнению с показателями при НАЖБП (стеатоз, НАСГ), резкое снижение относительного содержания уксусной и повышение пропионовой и масляной кислот, а также резкое повышение суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот.

На фоне проведенного лечения получена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности основных симптомов клинических проявлений СИБР. Так, в 1-й группе частота жалоб на боли в области живота, метеоризм снизилась на 11%, жалобы на констипацию и диарею купированы полностью. Во 2-й группе у всех пациентов отмечена нормализация стула, у 37% полностью купирован метеоризм и значительно уменьшился болезненный дискомфорт по ходу толстой кишки. В 3-й группе

зафиксирована отрицательная динамика: увеличилось количество жалоб на боли в области живота на 16%, на 10% участились жалобы на метеоризм и неустойчивый стул. После лечения проводился динамический контроль показателей ВДТ, уровня ЭТ и параметров КЖК.

Динамика частоты регистрации и выраженности СИБР по результатам ВДТ на фоне лечения у больных НАЖБП исследуемых групп отражена в табл. 5.

Как следует из табл. 5, при динамическом контроле параметров ВДТ в 1-й и 2-й группах СИБР не выявлен. В 3-й группе увеличилось количество больных с положительным результатом ВДТ.

Результаты динамического контроля уровня ЭТ у больных исследуемых групп представлены в табл. 6.

Как видно из приведенной таблицы, в 1-й и 2-й группах через 6 мес терапии ЭТ не выявлен, в 3-й группе, напротив, обнаружена II степень активирования частиц у 2 пациентов.

Результаты исследования параметров КЖК в кале на фоне лечения представлены в табл. 7, из которой видно, что у больных 1-й группы отмечалось повышение абсолютного содержания КЖК ( $7,63 \pm 1,94$  до  $8,34 \pm 1,63$  мг/г), снижение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, увеличение доли уксусной кислоты, стабилизация

Таблица 5

Частота регистрации и выраженности СИБР у больных НАЖБП на фоне лечения

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=35)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
1-я степень	0 (0%)	0 (0%)	12 (34,3%)	0 (0%)	8 (22,9%)	9 (25,7%)
2-я степень	0 (0%)	0 (0%)	12 (34,3%)	0 (0%)	2 (5,7%)	4 (11,4%)
3-я степень	0 (0%)	0 (0%)	10 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Итого ...	0 (0%)	0 (0%)	34 (97,1%)	0*,** (0%)	10 (28,6%)	14*,** (40%)

Примечание: \* $p < 0,05$  – при сравнении групп, \*\* $p < 0,05$  – при сравнении внутри одной группы на фоне лечения.

Таблица 6

Динамика уровня ЭТ на фоне лечения у больных НАЖБП исследуемых групп

Группа больных	Степень активирования частиц							
	I (отрицательный результат)		II		III		IV	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	количество больных							
1-я группа (n=30)	30	30*	0	0	0	0	0	0
2-я группа (n=35)	23	35*,**	11	0**	1	0	0	0
3-я группа (n=35)	35	32**	0	3**	0	0	0	0

Примечание: \* $p < 0,05$  – при сравнении показателей до и после лечения в 1-й и 2-й группах, \*\* $p < 0,05$  – при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

цию значений АИ. У больных 2-й группы снизилась абсолютная концентрация КЖК (с  $11,6 \pm 2,89$  до  $9,98 \pm 1,32$  мг/г), восстановились нормальный профиль С2-С4 кислот и АИ. В 1-й и 2-й группах снизилось относительное суммарное содержание изокапроновой кислоты. В 3-й группе повысилась абсолютная концентрация КЖК до  $12,67 \pm 1,54$  мг/г, усугубились изменения в профиле С2-С4 кислот, АИ отклонился в область более отрицательных значений.

Результаты исследования параметров КЖК в сыворотке крови на фоне лечения отражены в табл. 8, из которой видно, что абсолютная концентрация КЖК в 1-й группе повысилась (с  $0,162 \pm 0,013$  до  $0,178 \pm 0,031$  мг/г), снизилась во 2-й группе (с  $0,221 \pm 0,041$  до  $0,209 \pm 0,016$  мг/г). В 3-й группе отмечалось превышение нормальных значений данного показателя (до  $0,261 \pm 0,049$  мг/г). В профиле С2-С4 кислот в 1-й группе повысилась доля пропионовой, снизилась доля масляной кислоты, во 2-й группе повысились доли пропионовой и масляной кислот. Относительное суммарное содержание изокапро-

лот и суммарное содержание изокапроновой и капроновой кислот в 1-й и 2-й группах снизились. В 3-й группе выявлена отрицательная динамика данных параметров.

В ходе исследования установлено, что для всей выборки пациентов характерны повышенные показатели ИМТ и окружности талии. При этом все пациенты страдали сочетанными нарушениями пищевого поведения с преобладанием эмоциогенного расстройства. Это связано не только с повышенным аппетитом данных пациентов, но и с медленно формирующимся, неполноценным чувством насыщения, характерным для людей с ожирением. Кроме того, прогрессирование ожирения связано с нарушением гормональной регуляции пищевого поведения [11]. Анализ клинической картины у больных НАЖБП различных стадий, проведенный в нашем исследовании, позволил нам установить частоту и характер клинических проявлений кишечной диспепсии. Чаще всего отмечались дискомфорт, болевые ощущения в животе и метеоризм. Клинические

Таблица 7

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот; значений анаэробных индексов;  $\Sigma$  изоСп (= изоС4+изоС5+изоС6), изоС5/С5 в кале у больных НАЖБП на фоне лечения

Группы больных	Сумма (С2-С6), мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	Анаэробный индекс (АИ), ед.	$\Sigma$ (изоСп)	ИзоС5/С5
Норма	$10,51 \pm 2,50$	$0,634 \pm 0,004$	$0,189 \pm 0,001$	$0,176 \pm 0,004$	$-0,576 (\pm 0,012)$	$0,068 \pm 0,004$	до 2,1
1-я группа (исходно)	$7,63 \pm 1,94$	<b><math>0,577 \pm 0,010^*</math></b>	<b><math>0,205 \pm 0,011^*</math></b>	<b><math>0,218 \pm 0,011^*</math></b>	<b><math>-0,733 (\pm 0,022)^*</math></b>	<b><math>0,061 \pm 0,010</math></b>	<b><math>2,9 \pm 0,6</math></b>
1-я группа (через 6 мес)	$8,34 \pm 1,63$	$0,616 \pm 0,011^*$	$0,194 \pm 0,012$	$0,190 \pm 0,009^*$	$-0,623 (\pm 0,019)^*$	$0,064 \pm 0,010$	$1,9 \pm 0,5$
2-я группа (исходно)	$11,6 \pm 2,89$	<b><math>0,530 \pm 0,012^*</math></b>	<b><math>0,223 \pm 0,013^*</math></b>	<b><math>0,247 \pm 0,012^*</math></b>	<b><math>-0,887 (\pm 0,029)^*</math></b>	<b><math>0,084 \pm 0,010^*</math></b>	<b><math>4,51 \pm 1,5^*</math></b>
2-я группа (через 6 мес)	$9,98 \pm 1,32$	$0,601 \pm 0,010^*, **$	$0,201 \pm 0,011^*, **$	$0,198 \pm 0,010^*, **$	$-0,663 (\pm 0,030)^*, **$	$0,053 \pm 0,011^{**}$	$2,4 \pm 0,7^{**}$
3-я группа (через 6 мес.)	$12,67 \pm 1,54$	<b><math>0,473 \pm 0,009^*</math></b> **	<b><math>0,243 \pm 0,016^*</math></b> **	<b><math>0,284 \pm 0,021^*</math></b>	$-1,114 (\pm 0,039)^{***}$	<b><math>0,099 \pm 0,010^{**}</math></b>	<b><math>5,21 \pm 1,13^*</math></b> **

\* $p < 0,05$  – по сравнению с нормой, \*\* $p < 0,05$  – при сравнении показателей на фоне лечения или в динамике (без лечения).

Таблица 8

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2-С6), относительного содержания С2-С4 кислот;  $\Sigma$  (изоСп = изоС4+изоС5+изоС6), изоС6+С6 в сыворотке крови у пациентов НАЖБП на фоне лечения

Группы больных	Сумма (С2-С6) мг/г	Уксусная кислота (С2), ед.	Пропионовая кислота (С3), ед.	Масляная кислота (С4), ед.	$\Sigma$ (изоСп)	ИзоС6+С6 Ед
Норма	$0,195 \pm 0,011$	$0,902 \pm 0,006$	$0,071 \pm 0,004$	$0,027 \pm 0,002$	$0,040 \pm 0,007$	$0,025 \pm 0,004$
1-я группа (исходно)	$0,162 \pm 0,013^*$	<b><math>0,903 \pm 0,007</math></b>	<b><math>0,059 \pm 0,004^*</math></b>	<b><math>0,038 \pm 0,003^*</math></b>	<b><math>0,037 \pm 0,010</math></b>	<b><math>0,039 \pm 0,006^*</math></b>
1-я группа (через 6 мес)	$0,178 \pm 0,031^*$	$0,902 \pm 0,010$	$0,066 \pm 0,005^*$	$0,032 \pm 0,005^*$	$0,034 \pm 0,008$	$0,031 \pm 0,006$
2-я группа (исходно)	$0,221 \pm 0,041^{**}$	<b><math>0,915 \pm 0,008^{**}</math></b>	<b><math>0,063 \pm 0,006^{**}</math></b>	<b><math>0,021 \pm 0,004^{**}</math></b>	<b><math>0,041 \pm 0,011</math></b>	<b><math>0,043 \pm 0,007^*</math></b>
2-я группа (через 6 мес)	$0,209 \pm 0,016^*$	$0,898 \pm 0,011^*$	$0,078 \pm 0,006$	$0,024 \pm 0,005$	$0,034 \pm 0,008$	$0,031 \pm 0,006$
3-я группа (через 6 мес)	$0,261 \pm 0,049^*, **$	<b><math>0,908 \pm 0,009</math></b>	<b><math>0,058 \pm 0,004^*, **</math></b>	<b><math>0,034 \pm 0,004^*, **</math></b>	<b><math>0,056 \pm 0,018</math></b>	<b><math>0,057 \pm 0,007^*, **</math></b>

\* $p < 0,05$  – по сравнению с нормой, \*\* $p < 0,05$  – при сравнении показателей на фоне лечения или в динамике (без лечения).

проявления кишечной диспепсии малочисленны в группе стеатоза, но нарастают по мере прогрессирования патологического процесса, достигая максимальных значений в группах НАСГ УА и ЦП. Полученные результаты согласуются с данными, приводимыми А.О. Буеверовым и соавт. (2008), Ю.А. Кравчуком (2016), Н.Г. Беловой (2011), но несколько ниже, чем полученные К.Б. Евсюковым (2011), Ю.Н. Петровой (2007), Т.Г. Михайличенко (2008).

При сопоставлении результатов ВДТ и МАЧ-теста у больных изучаемых групп установлено, что частота выявления СИБР соотносится с частотой обнаружения повышенных уровней ЭТ. При этом наиболее высокие показатели зафиксированы в группах НАСГ УА и ЦП, что объясняется, по нашему мнению, развитием СИБР, который изменяет перистальтику и проницаемость кишечника и тем самым провоцирует развитие бактериальной транслокации и повышение уровня ЭТ. В совокупности указанные процессы ведут к трансформации стеатоза в НАСГ и дальнейшему прогрессированию заболевания.

Данные, полученные при изучении параметров КЖК в кале у больных НАЖБП различных стадий, указывают на выраженное нарушение видового состава микрофлоры и свидетельствуют об уменьшении количества и активности облигатных микроорганизмов и увеличении факультативных и остаточных анаэробных бактерий [12, 14], что подтверждается значениями АИ, способствующими активизации факультативных анаэробов и других представителей а- и анаэробной условно-патогенной флоры (о чем свидетельствует также повышенное содержание изоокислот). Данный факт согласуется с более частым выявлением СИБР в тонкой кишке, фиксируемым результатами ВДТ и нарастанием ЭТ в сыворотке крови.

Кроме того, представленные изменения свидетельствуют о снижении активности отдельных микроорганизмов, участвующих в липидном обмене, в частности бифидобактерий. Таким образом, у больных НАЖБП происходит изменение микробного пейзажа, приводящее к выраженному нарушению интестинальной фазы обмена липидов.

По результатам изучения параметров КЖК в сыворотке крови выявлено снижение абсолютной концентрации КЖК у больных со стеатозом, что может быть обусловлено усиленной утилизацией КЖК для синтеза липидов [12, 15]. Повышение абсолютной концентрации КЖК у больных НАСГ МА, УА и ЦП

может быть объяснено снижением функционального состояния гепатоцитов [16, 17]. Изменение профиля С2-С4 кислот при НАЖБП (стеатоз, НАСГ) может быть связано с усиленной утилизацией пропионата для синтеза ХС гепатоцитами, снижением утилизации масляной кислоты для синтеза фосфолипидов, нарушением процессов окисления ХС, что подтверждается наличием высокой корреляционной связи доли пропионовой кислоты и уровня ХС ( $r=0,92$ ), доли масляной кислоты и уровня ТГ ( $r=0,94$ ), суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот ( $iC6+C6$ ) и уровня ТГ ( $r=0,87$ ) в сыворотке крови у пациентов НАЖБП различных стадий, и согласуется с результатами биохимического симптомокомплекса больных НАЖБП различных стадий. Значимые изменения изученных параметров КЖК при ЦП объясняются не только снижением функционального состояния гепатоцитов (в плане их утилизации), но и наличием портальной гипертензии и шунтовым сбросом метаболитов в центральный кровоток.

Таким образом, полученные результаты комплексного исследования состояния микробиоценоза кишечника у исследуемых больных НАЖБП различных стадий указывают на выраженные дисбиотические изменения и их вклад в развитие и усугубление системных метаболических процессов.

Вторая часть работы, оценивающая эффективность мероприятий, направленных на коррекцию микробиоценоза, подтверждает необходимость лечения, которое приводит к деконтаминации СИБР, исчезновению ЭТ, восстановлению эубиоза (нормализация параметров КЖК) и как следствие улучшению функционального состояния гепатоцитов и липидного обмена (фиксируемого по результатам биохимического исследования).

Таким образом, в соответствии с результатами проведенной работы можно сделать вывод о том, что включение в комплексную терапию НАЖБП средств, купирующих выявленные нарушения микробиоценоза кишечника, является рациональным и эффективным, позволяющим охватить многие звенья патогенеза этого заболевания: профилактику развития СИБР и эндотоксемии, гипополипидемическое действие, уменьшение калоража рациона, восстановление правильного пищевого стереотипа.

### Выводы

1. Частота регистрации СИБР у больных НАЖБП различных стадий составила 46%. Частота выявления и выраженность СИБР нарастают по мере утяжеления патологического процесса.

2. Частота выявления повышенного уровня бактериального ЭТ у больных НАЖБП различных стадий составила 18,26%, во всех случаях диагностиро-

ван СИБР по результатам ВДТ.

3. Абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов со стеатозом снижена, при НАСГ МА, НАСГ УА и ЦП повышена, в профиле С2-С4 кислот повышены доли пропионовой и масляной кислот, снижена доля уксусной кислоты, АИ в области резко отрицательных значений, повышено суммарное относительное содержание изокилот (при норме  $\Sigma(C2-C6)=10,51\pm 2,50$  мг/г,  $C2=0,634\pm 0,004$  ед.,  $C3=0,189\pm 0,001$  ед.,  $C4=0,176\pm 0,004$  ед., АИ= $-0,576(\pm 0,012)$  ед.,  $\Sigma(\text{изоСn})=0,068\pm 0,004$  Ед.). Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови при стеатозе снижена, при НАСГ МА и НАСГ УА повышена, в профиле С2-С4 кислот снижена доля пропионовой и повышена доля масляной кислоты. У больных ЦП абсолютная концентрация КЖК повышена, в профиле С2-С4 кислот резко снижена доля уксусной при повышении долей пропионовой и масляной кислот и суммарного относительного содержания изокилот. Во всех группах повышено содержание капроновой и изокапроновой кислот. При норме  $\Sigma(C2-C6)=0,195\pm 0,011$  мг/г,  $C2=0,902\pm 0,006$  ед.,  $C3=0,071\pm 0,004$  ед.,  $C4=0,027\pm 0,002$  ед.,  $\Sigma(\text{изоСn})=0,040\pm 0,007$  ед.,  $\text{ИзоС6}+\text{С6}=0,025\pm 0,004$  ед.

4. Пациентам с НАЖБП различных стадий целесообразно дополнять комплекс общих диагностических мероприятий проведением ВДТ с нагрузкой лактулозой, определением уровня ЭТ, исследованием КЖК для выявления нарушений микробиоценоза кишечника.

5. Использование препаратов, корректирующих нарушения микробиоценоза кишечника (курсовой прием рифаксимина на фоне пролонгированного приема псиллиума), эффективно у больных НАЖБП различных стадий.

### Литература

1. В.Т. Ивашкин. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. М., 2015. 38 с. [V.T. Ivashkin. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. M., 2015. 38 p. in Russian].
2. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1577 – 1586.
3. Byrne C D, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of hepatology*. 2015; 62(1): 47 – 64.
4. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22: 4079–90.
5. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterol*. 1998, 114: 842-845.
6. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Роль дисбиоза кишечника в развитии митохондриальной дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2018; 6: 89 – 95 [Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG. The role of intestinal disbiosis in the development of mitochondrial dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky sovet*. 2018; 6: 89-95. In Russian].
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the

management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64(6): 1388–1402.

8. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б. Обзор международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 11 (Выпуск 135): 76– 83 [Golovanova E V, Lazebnik L B. A review of international and national clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016; 135 (11): 76–83. In Russian].

9. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(4): 84–90 [Maslennikov RV, Evsyutina YV. Non -Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. *Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(4): 84–90. In Russian].

10. Ильченко Л.Ю. Возможности применения адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2016; 5: 150 – 154 [Il'chenko LYu. Vozmozhnosti primeneniya ademetionina u patsientov s nealkogolnoy zhirovoy boleznyu pecheni. *Meditsinsky sovet*. 2016; 5: 150-154. In Russian].

11. Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 1: 34 – 42 [Chirkin VI, Lazarev IA, Ardatskaya MD. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. *Clinicheskije perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 1: 34–42. In Russian].

12. Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта. *Дисс. ...докт. мед. наук. М., 2003. 299 с.* [Ardatskaya MD. Klinicheskoye znachenije KZhK pri patologiyi zheludochno-kishechnogo trakta. *Diss. ... dokt. med. nauk. M., 2003. 299 p.*]

13. Федосьина Е. А., Жаркова М. С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 6: 73–81 [Fedos'ina EA, Zharkova MS, Mayevskaya MV. Bacterial intestinal microflora and liver diseases. *RJGHC*. 2009; 19(6): 73–81. In Russian].

14. Gottschalk G. *Bacterial metabolism*. М., 1982. 310 p.

15. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий. 1994. 383 с. [Byshevskiy ASH, Tersenov OA. Biokhimiya dlya vracha. Ekaterinburg. 1994; 383 p. In Russian].

16. Donnelly K L, Smith C I, Schwarzenberg S J. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 1343 – 1351.

17. Tan J, McKenzie C, Potamitis M. et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014; 121: 91 – 119.

Для корреспонденции/Corresponding author

Ардатская Мария Дмитриевна/ Ardatskaya Maria ma@uni-med.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Пищевое поведение в студенческой среде

М.А. Ливзан, \*Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко, М.М. Федорин,  
А.В. Горбенко, К.А. Андреев, Е.К. Андреева, А.И. Иванов, А.Т. Ивахненко  
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

## Nutritional behavior in the student environment

M.A. Livzan, \*N.A. Nikolaev, Yu.P. Skirdenko, M.M. Fedorin,  
A.V. Gorbenko, K.A. Andreev, E.K. Andreeva, A.I. Ivanov, A.T. Ivahnenko  
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Аннотация

Изучение пищевого поведения и уровня депрессии студентов является востребованным как для формирования популяционной оценки здоровья, так и для выделения групп риска, требующих специальных мер профилактики и укрепления здоровья, что послужило основой, в том числе, и настоящего исследования. В исследование включено 108 студентов II курса лечебного факультета Омского медицинского университета в возрасте 18-23 лет (56 лиц мужского пола и 52 – женского пола). Синдром абдоминальной боли был отмечен у каждого второго респондента. Синдром диспепсии имелся у 36 % респондентов, при этом проявления синдрома были наиболее выраженными у женщин. Синдром диареи был выявлен у 14 % респондентов и характеризовался большей выраженностью у женщин, чем у мужчин. Проявления синдрома констипации имелись у 9 %. Синдром изжоги отмечался у 23 % респондентов. При оценке по шкале депрессии Бека у половины респондентов (51,9%) обнаружены признаки депрессии. Респонденты с синдромом абдоминальной боли сформировали самостоятельную когорту, для которой оказалось характерно сравнительно редкое употребление овощей, фруктов, чая, кофе и хлеба, при, напротив, значимо большем употреблении соли и сахара по сравнению с респондентами с другими изученными синдромами. Ещё в одну когорту могут быть включены лица с синдромами диареи и констипации, составляющие четверть всех респондентов, характеризующихся преобладанием трехразового питания с значимо более редким употреблением овощей и фруктов.

**Ключевые слова:** молодежь, пищевое поведение, диспепсия, изжога, абдоминальная боль, запор, диарея.

### Abstract

The study of nutritional behavior and the level of depression of students are in demand both for the formation of population health assessment, and for the allocation of risk groups that require special measures of prevention and health promotion, which served as the basis, including this study. The study included 108 2nd year students of the medical faculty of Omsk medical University aged 18-23 years (56 male and 52 female). Syndrome of abdominal pain was noted by 50% of respondents. Dyspepsia syndrome was present in 36 % of respondents. The severity of manifestations of the syndrome prevailed in women. Diarrhea syndrome was found in 14 % of respondents and was more pronounced in women than in men. Manifestations of constipation syndrome had 9 %. Syndrome heartburn was detected in 23% of the respondents. In the assessment on the Beck depression scale, half of the respondents (51.9%) showed signs of depression. Respondents with abdominal pain syndrome formed an independent cohort, which was characterized by a relatively rare use of vegetables, fruits, tea, coffee and bread, with, on the contrary, significantly greater use of salt and sugar, compared with respondents with other studied syndromes. Another cohort may include persons with diarrhoea and constipation syndromes, representing a quarter of all respondents, characterized by a predominance of three meals a day with a significantly rarer consumption of vegetables and fruits.

**Key word:** youth, eating behavior, dyspepsia, heartburn, abdominal pain, constipation, diarrhea.

*Ссылка для цитирования: Ливзан М.А., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Федорин М.М., Горбенко А.В., Андреев К.А., Андреева Е.К., Иванов А.И., Ивахненко А.Т. Пищевое поведение в студенческой среде. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 13-16.*

Одним из важнейших условий реализации здорового образа жизни является рациональное питание, обеспечивающее оптимальную работоспособность, устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды и развитие организма [1]. Это особенно значимо для студентов медицинских вузов, поскольку личный пример врача часто является опорной моделью последующего поведения пациента. Понятие здорового обра-

за жизни является одним из ведущих в реализации национальных проектов в области здравоохранения и демографии.

В то же время в современных условиях ритма жизни лиц молодого возраста, характеризующихся дефицитом свободного времени и частой некомпетентностью в вопросах культуры питания, у подавляющего большинства регистрируется нарушение структуры пищевого поведения [2].

Пищевое поведение прежде всего следует рассматривать как результат индивидуализированного субъективного отношения к процессу питания [3, 4]. Стереотип питания, в том числе и неправильный, формируется именно в молодые годы, что требует системного и активного выявления факторов риска [5–7], и делает необходимым как изучение готовности к вынужденному пищевому поведению, так и расширение исследований, направленных на оценку эффективности управления питанием [8, 9].

Такие социальные группы, как молодежь и студенчество, характеризуются достаточно высоким уровнем гастроэнтерологической заболеваемости, что объясняется физиологическими особенностями организма, социально-бытовым и психологическим статусом [10, 11]. Наиболее ярко модификация образа жизни проявляется среди обучающихся, получающих высшее медицинское образование, что связано со значительным изменением сложившегося за период школьного обучения ритма жизни при существенном увеличении психоэмоциональных нагрузок [12].

Изучение пищевого поведения и уровня депрессии студентов является востребованным как для формирования популяционной оценки здоровья, так и для выделения групп риска, требующих специальных мер профилактики и укрепления здоровья [13]. Это послужило основой, в том числе, и настоящего исследования.

### Материалы и методы

В исследование включено 108 студентов II курса лечебного факультета Омского медицинского университета в возрасте 18–23 лет (среднее  $19,2 \pm 0,9$  года), в том числе 56 лиц мужского пола 18–23 лет (среднее  $19,4 \pm 1$  год) и 52 женского пола в возрасте 18–22 лет (среднее  $18,9 \pm 0,8$  года).

Индекс массы тела (ИМТ) в выборке составил  $16,4–33,0$  кг/м<sup>2</sup> (среднее  $21,7 \pm 3,0$  кг/м<sup>2</sup>). Нормальная масса тела была отмечена у 91 респондента – ИМТ  $16,4–24,9$  кг/м<sup>2</sup> (среднее  $20,8 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>), избыточная масса тела или ожирение – ИМТ  $25,2–33,0$  кг/м<sup>2</sup> зарегистрированы у 17 респондентов (среднее  $26,5 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>). Сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хронические заболевания дыхательных путей, пищеварительной и мочеполовой системы) суммарно зарегистрированы у 13,1 % респондентов.

Для анкетирования использовали шкалу оценки желудочно-кишечных симптомов GSRС, шкалу депрессии Бека и авторский опросник оценки рациона. Опросники GSRС и Бека применяли в качестве амбулаторного клинического скринингового теста. Оценка рациона респондентов включала

вопросы о частоте употребления овощей, фруктов, мяса, птицы, рыбы, молочных продуктов, чая, кофе, кондитерских изделий, соли, сахара, кратности приемов пищи.

Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica for Windows. Для статистической обработки данных, если распределение в выборках удовлетворяло требованиям параметрического исследования, применяли Student's t-test. В альтернативных случаях применяли непараметрические методы (Pearson, Kolmogorov-Smirnov, Wald-Wolfowitz runs test, Mann-Whitney U test).

### Результаты и обсуждение

Симптомы депрессии по шкале Бека выявлены у половины респондентов (51,9%). У мужчин признаки депрессии встречались значительно реже, чем у женщин ( $\chi^2 = 19,35$ ,  $p = 0,00$ , Pearson). Средний уровень депрессии в выборке составил  $11,36 \pm 8,2$  балла и был значительно выше у женщин, чем у мужчин ( $12,09 \pm 5,7$  балла против  $10,67 \pm 9,9$  балла,  $p = 0,03$ , Mann-Whitney U test).

При значительной распространенности депрессии и желудочно-кишечных синдромов самостоятельный интерес представляла их связь с особенностями и структурой пищевого поведения. Однако оказалось, что уровень депрессии при различных желудочно-кишечных синдромах значительно не различался, сохраняя выявленную тенденцию с преобладанием более высокого уровня депрессии у респондентов-женщин.

Пищевой режим респондентов выборки в целом характеризовался преобладанием 3- и 4-х разового питания (по 33,3% респондентов), при этом 2 раза в сутки питался каждый четвертый респондент. Частота питания представлена в табл. 1.

Респонденты без симптоматики желудочно-кишечных синдромов составляли лишь треть (33,3%) выборки. Остальные респонденты указывали на наличие таких синдромов различного сочетании и разной степени выраженности.

Синдром абдоминальной боли был отмечен у каждого второго респондента (44 % мужчины, 56%

**Таблица 1**  
Количество приемов пищи у респондентов, в среднем в сутки

Респонденты	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза или чаще
Вся выборка, N=108	7 (6,5%)	29 (26,9%)	36 (33,3%)	36 (33,3%)
В том числе респонденты без желудочно-кишечных симптомов, N=36	3 (8,3%)	6 (16,7%)	13 (36,1%)	14 (38,9%)

женщины,  $\chi^2 = 5,79$ ,  $p = 0,05$ , Pearson), при этом гендерных различий по выраженности синдрома не выявлено ( $0,86 \pm 0,7$  балла у мужчин против  $0,64 \pm 0,4$  балла у женщин,  $p > 0,05$ , Wald-Wolfowitz runs test).

Синдром диспепсии имелся у 36 % респондентов (49 % мужчины, 51 % женщины,  $\chi^2 = 0,18$ ,  $p = 0,9$ , Pearson). При этом проявления синдрома были более выраженными у женщин ( $2,31 \pm 0,9$  балла против  $2,01 \pm 1,1$  балла,  $p = 0,00$ , Wald-Wolfowitz runs test).

Синдром диареи выявлен у 14 % респондентов (54 % мужчины, 46 % женщины,  $\chi^2 = 2,39$ ,  $p = 0,3$ , Pearson) и характеризовался большей выраженностью у женщин, чем у мужчин ( $1,28 \pm 0,73$  балла против  $1,25 \pm 0,54$  балла,  $p = 0,00$ , Wald-Wolfowitz runs test).

Проявления синдрома констипации имелись у 9 % респондентов (в равном количестве мужчин и женщин), при этом гендерные различия в выраженности синдрома отсутствовали ( $1,45 \pm 0,6$  балла у мужчин против  $1,69 \pm 1,1$  балла у женщин  $p > 0,05$ , Wald-Wolfowitz runs test).

Синдром изжоги обнаружен у 23 % респондентов (48 % мужчины, 52 % женщины,  $\chi^2 = 0,69$ ,  $p = 0,7$ , Pearson), по выраженности проявлений гендерные различия отсутствовали ( $p > 0,05$ , Wald-Wolfowitz runs test).

При оценке распространенности желудочно-кишечных синдромов в зависимости от массы тела была выявлена значимо большая доля проявлений констипационного синдрома у респондентов с ИМТ  $25 \text{ кг/м}^2$  и более (табл. 2).

Следует отметить, что большинство респондентов не высказывали желания снизить вес (64,7% против 35,3 %,  $\chi^2 = 30,05$ ,  $p = 0,0$ , Pearson). Среди желающих снизить вес значимо чаще встречались женщины (83,3 % против 16,7 %,  $\chi^2 = 119,8$ ,  $p = 0,0$ , Pearson), составляя половину женской части респондентов (51,7 %), против доли 13,6 % желающих среди мужчин. При этом средний ИМТ у желающих похудеть женщин составлял  $22,4 \pm$

$2,2 \text{ кг/м}^2$  и только у 2 находился в диапазоне повышенной массы тела.

Различной в зависимости от желудочно-кишечных синдромов оказалась преобладающая частота приемов пищи. Три раза в день принимали пищу 46 % респондентов с синдромом диареи, 40 % с синдромом констипации, 36 % респондентов с синдромом изжоги, 31 % респондентов с синдромом абдоминальной боли и лишь 28 % с синдромом диспепсии.

Менее трех раз в день питались 52% респондентов с синдромом изжоги, 37 % с синдромом абдоминальной боли, 33 % с синдромом диспепсии, 23% с синдромом диареи и 20% респондентов с синдромом констипации.

Пищевое поведение респондентов с синдромом абдоминальной боли, диареи и констипации характеризовалось значимо более редким употреблением овощей и фруктов, чем респондентов с синдромом диспепсии ( $p < 0,05$ , Pearson), тогда как частота употребления мясных продуктов, включая мясо птицы и рыбы, у респондентов с этими синдромами значимо не различалась (во всех случаях  $p > 0,05$ , Pearson).

Респонденты с синдромом абдоминальной боли значимо чаще и в больших объемах употребляли соль, включая постоянное и регулярное досаливание пищи. Эти же респонденты лидировали по объему и регулярности дополнительного употребления сахара (во всех случаях  $p < 0,05$ , Pearson).

Респонденты с синдромами абдоминальной боли и диспепсии характеризовались значимо меньшим ( $p < 0,05$ , Pearson) употреблением чая и кофе, чем респонденты с другими желудочно-кишечными синдромами. Аналогичная тенденция наблюдалась при употреблении хлеба.

Для респондентов с синдромом констипации было характерно значимо более редкое регулярное употребление молока и молочных продуктов, чем респондентами с другими желудочно-кишечными синдромами ( $p < 0,05$ , Pearson).

Респонденты с синдромом абдоминальной боли сформировали самостоятельную когорту, для которой оказалось характерно сравнительно редкое употребление овощей, фруктов, чая, кофе и хлеба, при, напротив, значимо большем употреблении соли и сахара по сравнению с респондентами с другими изученными синдромами.

Ещё в одну когорту могут быть включены лица с синдромами диареи и констипации, составляющие четверть всех респондентов, характеризующихся преобладанием трехразового питания со значимо более редким употреблением овощей и фруктов.

Таким образом, исследование позволило выявить значительную распространенность

Таблица 2

**Распространенность желудочно-кишечных симптомов (в %) в зависимости от ИМТ**

Синдром	ИМТ до $25 \text{ кг/м}^2$	ИМТ $25 \text{ кг/м}^2$ и более	Pearson
Абдоминальной боли	50,5	47,0	$\chi^2 = 0,58$ , $p = 0,7$
Диспепсии	35,2	41,2	$\chi^2 = 1,97$ , $p = 0,4$
Изжоги	22,0	29,4	$\chi^2 = 4,19$ , $p = 0,1$
Диареи	14,3	11,8	$\chi^2 = 1,19$ , $p = 0,6$
Констипации	7,8	17,6	$\chi^2 = 12,28$ , $p = 0,0$

желудочно-кишечных синдромов у молодых мужчин и женщин, с наибольшей частотой встречаемости синдромов абдоминальной боли и диспепсии, при очень высоком уровне симптомов депрессии у респондентов исследуемой выборки.

### Выводы

1. У респондентов, обучающихся в медицинском вузе, женский пол более тесно, чем мужской, связан с вероятностью проявления признаков депрессии, при этом распространенность таких признаков среди респондентов исследуемой выборки превышает 50%.

2. Проявления отдельных желудочно-кишечных синдромов, в частности синдромов абдоминальной боли, диареи и констипации, сочетаются со специфическими особенностями пищевого поведения, значимо различающимися между собой, что может послужить основой для рассмотрения их в качестве потенциальных предикторов таких синдромов в клинической практике и медицинской профилактике.

Публикация подготовлена в рамках выполнения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России государственного задания Минздрава России (научная платформа «Профилактическая среда») «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с метаболическим синдромом» № ГР АААА-А18-118011190076-1 от 11.01.2018г.

### Литература

1. Atkins P., Bowler I. *Food in society: economy, culture, geography*. Routledge, 2016. 344 p. ISSN/ISBN: 9780340720035, 9780340720042.
2. Göktaş Z. *Nutritional habits in functional dyspepsia and its subgroups: a comparative study*. *Scandin. J. Gastroenterol.* 2016; 8 (51): 903-907.
3. Hebden L. *You are what you choose to eat: factors influencing young adults' food selection behavior*. *J. hum. nutr. dietet.* 2015; 4 (28): 401-408.
4. Sahoo K. et al. *Childhood obesity: causes and consequences*. *J. family med. primary care*. 2015; 2 (4): 187. doi.org/10.4103/2249-4863.154628.
5. Lee S. L., Lee S. H. *Survey on health-related factors, nutrition knowledge and food habits of college students in Wonju area*. *Korean Journal of Community Nutrition*. 2015; 2 (20): 96-108.
6. Кононов А.В., Ливзан М.А. *Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога*. *Сибирский Консилиум*. 2002; 2: 18-22 [Kononov A.V., Livzan M.A. *Medicina, osnovannaja na dokazatel'stvah, v praktike klinicheskogo patologa*. *Sibirskij Konsillium*. 2002; 2: 18-22. In Russian].
7. Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И. и др. *Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита*. *Терапевтический архив*. 2017; 2 (89): 105-113 [Hat'kov I.E., Maev I.V., Abdulhakov S.R., Alek-

senko S.A., Alieva Je.I. i dr. *The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis*. *Terapevicheskij arhiv*. 2017; 2 (89): 105-113. In Russian]. doi.org/10.17116/terarkh201789880-87.

8. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Крайцер А.П., Землянов А.В., Ульбашев Д.С., Оруджова Л.А., Костенко М.Б., Колбина М.В. *Эффективность управления питанием в реальной клинической практике: вопросов больше, чем ответов*. *Фарматека*. 2018; 13: 57-62 [Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Livzan M.A., Krayscer A.P., Zemlyanov A.V., Ulbashev D.S., Orudzhova L.A., Kostenko M.B., Kolbina M.V. *Efficiency of nutrition management in real clinical practice: more questions than answers*. *Farmateka*. 2018; 13: 57-62. In Russian] doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.57-62.

9. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Крайцер А.П., Васильева Е.О., Землянов А.В., Оруджова Л.А., Ульбашев Д.С. *Вынужденное пищевое поведение: насколько пациенты готовы следовать нашим рекомендациям? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 7: 25-29 [Skirdenko Ju.P., Nikolaev N.A., Livzan M.A., Krayscer A.P., Vasil'eva E.O., Zemljanov A.V., Orudzhova L.A., Ul'bashev D.S. *Compelled feeding behavior: are patients ready to follow our recommendations? Experimental & clinical gastroenterology*. 2018; 7: 25-29. In Russian].

10. Boronat A. C. et al. *Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review //World journal of gastroenterology*. 2017; 23 (21): 3915. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915.

11. Talley N. J., Cook D. R. *Functional dyspepsia. Essential Medical Disorders of the Stomach and Small Intestine*. Springer, Cham, 2019: 155-172. ISBN 978-3-030-01116-1.

12. Юпатов Г. И. и др. *Изжога и симптомы диспепсии у студентов медицинского вуза. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 70-й науч. сес. конгр. ун-та, 28-29 янв. 2015 г.* [Jupatov G. I. i dr. *Izzhoga i simptomy dispepsii u studentov medicinskogo vuza. Dostizhenija fundamental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii: materialy 70-j nauch. ses. sotr. un-ta, 28-29 janv. 2015 g.* In Russian] ISBN 978-985-466-695-2.

13. Шкляев А. Е., Шутова А. А., Столбова М. С. *Сравнительная характеристика качества жизни студентов и преподавателей медицинского вуза. Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации*. 2018; 188-191 [Shkljaev A. E., Shutova A. A., Stolbova M. S. *Comparative characteristics of the quality of life of students and teachers of medical university. Fundamental'nye i prikladnye nauchnye issledovanija: aktual'nye voprosy, dostizhenija i innovacii*. 2018; 188-191. In Russian].

### Для корреспонденции/Corresponding author

Николаев Николай Анатольевич/ Nikolaev Nikolai niknik.67@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует



## Язвенный колит и алкоголь: есть ли связь?

Г.Р. Бикбавова<sup>1\*</sup>, М.А. Ливзан<sup>1</sup>, В.И. Совалкин<sup>1</sup>, Д.В. Турчанинов<sup>1</sup>,  
Т.В. Третьякова<sup>2</sup>, О.Е. Лопатина<sup>1</sup>, О.В. Мартыненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск,

<sup>2</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», Омск

## Ulcerative colitis and alcohol: is there a connection?

G.R. Bikbavova<sup>1</sup>, M.A. Livzan<sup>1</sup>, V.I. Sovalkin<sup>1</sup>, D.V. Turchaninov<sup>1</sup>,  
T.V. Tretyakova<sup>2</sup>, O.E. Lopatina<sup>1</sup>, O.V. Martynenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia,

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

### Аннотация

В настоящее время роль алкоголя в возникновении язвенного колита не до конца понятна. Чтобы оценить значимость влияния употребления алкоголя и различных типов алкогольных напитков в возникновении язвенного колита у взрослого населения региона Западной Сибири, мы провели анализ данных современной литературы и собственное ретроспективное исследование в формате случай–контроль методом опроса в форме интервью 81 пациента с язвенным колитом и 39 здоровых лиц. Изучение особенностей употребления алкоголя было проведено с использованием стандартизированного опросника ВОЗ CINDI.

Наше исследование показало, что употребление вина в малых дозах (не более 20 мл/сут), возможно, оказывает протективное действие в развитии язвенного колита. Однако негативное влияние алкоголя на состояние здоровья не позволяет рекомендовать его употребление для профилактики этого заболевания. Для получения более убедительных сведений требуется проведение крупных долгосрочных исследований.

**Ключевые слова:** язвенный колит, употребление алкоголя.

### Abstract

Currently, the role of alcohol in the onset of ulcerative colitis is not fully understood. To analyze the significance of alcohol use and various types of alcoholic beverages in the occurrence of ulcerative colitis in the adult population of the Western Siberian region, we analyzed data from modern literature and our own retrospective study in the case-control format by interviewing 81 patients with ulcerative colitis and 39 healthy individuals. A study of the characteristics of alcohol use was carried out using a standardized WHO questionnaire CINDI. Our study demonstrates that drinking wine in small doses (no more than 20 ml / day) may have a protective effect in the development of ulcerative colitis. However, the negative impact of alcohol on the state of health does not allow us to recommend its use for the prevention of this disease. To obtain more convincing information requires large long-term studies.

**Key words:** ulcerative colitis, alcohol use.

*Ссылка для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., Турчанинов Д.В., Третьякова Т.В., Лопатина О.Е., Мартыненко О.В. Язвенный колит и алкоголь: есть ли связь?. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 17-21.*

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта в развитых странах. Количество больных в Соединенных Штатах в 2017 г. составило около 1,6 млн человек, в Северной Европе в 2013 г. – 2,5-3,0 млн человек [1,2]. Очевидно, что увеличение количества больных происходит с изменением образа жизни в современном обществе [3]. Принятие “западных привычек” питания и образа жизни привело к тому, что в Китае, Южной Корее и Австралии в последние годы отмечается значительный рост заболеваемости ВЗК [4].

Роль алкоголя в возникновении и усугублении степени тяжести язвенного колита (ЯК) не до кон-

ца понятна. Чтобы найти ответ на этот важный вопрос, мы провели анализ данных современной литературы и собственное исследование. Исследований о влиянии употребления алкоголя на риск возникновения ЯК и ВЗК в целом опубликовано немного. Алкоголь достаточно часто употребляется в тех регионах земного шара, где более распространены ВЗК. Некоторые из работ продемонстрировали защитный эффект употребления алкоголя в отношении ЯК. Так, известно исследование Y. Nakamura и соавт. [5], опубликованное еще в 1994 г., которое включало 384 больных ЯК. Группу контроля составили здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту и полу с обследуемыми па-

циентами. Употребление алкоголя классифицировали по частоте: употребляющие 5 дней и более в неделю, употребляющие 1-4 дня в неделю и не употребляющие алкоголь (те, которые выпивали менее одного раза в неделю). Ученые пришли к выводу, что умеренное употребление алкогольных напитков снижает риск развития заболевания по сравнению с таковыми при менее частом их употреблении.

В другом исследовании [6], проведенном в Китае в 2007 г., принимали участие 177 больных ЯК и их здоровое окружение (сопоставимое по возрасту и полу). Все участники по частоте употребления алкогольных напитков разделены на 4 категории: часто употреблявшие алкоголь - 3 раза или более в неделю в течение 6 мес до постановки диагноза ЯК; нечасто употреблявшие алкоголь - менее 3 дней в неделю; не употреблявшие - никогда не пьющие или редко пьющие алкоголь и ранее употреблявшие алкоголь - те, которые прекратили выпивать более чем за 6 мес до установления диагноза ЯК. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что связи между ЯК и употреблением алкогольных напитков нет. В то же время указывается, что нечастое употребление алкогольных напитков оказывало протективное действие в отношении развития ЯК. Однако эта связь нивелировалась у курящих больных.

В исследовании D.Y. Nan и соавт. указывается, что употребление алкоголя, по крайней мере один раз в неделю, давало небольшой защитный эффект в развитии болезни Крона [7].

В исследовании, проведенном в Великобритании и опубликованном в авторитетном издании Gut в 2004 г. [8], обратили внимание на другой аспект этой проблемы и пришли к выводу, что частое потребление алкоголя было связано с повышенным риском рецидива ЯК, так как многие алкогольные напитки содержат большое количество сульфатов в качестве добавок. В этом же исследовании указано, что питание с большим содержанием серы из серосодержащих аминокислот или из сульфатных добавок приводит к повышенному образованию фекального сероводорода, оказывающего цитотоксическое действие на колоноциты.

С другой стороны, известно что полифенолы, содержащиеся в чае, кофе, какао, вине, являются важными регуляторами иммунитета с прямым или косвенным воздействием на микробиоту кишечника.

В одном из исследований указывается на протективную роль как безалкогольного, так и содержащего алкоголь красного вина в изменении микробного пейзажа [9]. Также в ряде крупных на-

учных работ установлено, что микробиота кишечника упоминалась как промежуточное звено в образовании фенольных метаболитов. Бактериальные виды, принадлежащие к родам *Lactobacillus* и *Vifidobacterium*, считаются резидентами и благотворно влияют на функционирование сложной экосистемы макроорганизма, в связи с чем широко используются в пробиотических препаратах [10]. В то же время увеличение некоторых родов бактерий, включая *Clostridium*, *Eubacterium* и *Bacteroides*, связано с негативными последствиями для здоровья макроорганизма [11, 12].

Бактериальная колонизация кишечника формирует как локальный, так и системный иммунный ответ и участвует в модуляции иммунитета. Среди факторов окружающей среды большую роль играют пищевые привычки, и, по-видимому, они являются одним из модуляторов кишечного микробиоценоза. Взаимодействие между поступающими питательными веществами, микроэлементами, пищевыми волокнами и полифенолами из продуктов растительного происхождения, с одной стороны, а также микробиотой кишечника и иммунной системой - с другой стороны, является важным звеном поддержания гомеостаза [13].

Следует подчеркнуть, что информации о влиянии различных видов алкогольных напитков на возникновение ЯК в приведенных выше исследованиях не представлено.

### Материалы и методы

Ретроспективное исследование в формате случай - контроль проводилось методом опроса в форме интервью. Для уточнения диагноза и методов лечения использовалась информация из историй болезни. Изучение особенностей употребления алкоголя у пациентов с ЯК и здоровых лиц было проведено с использованием стандартизированного опросника ВОЗ CINDI [14]. В опроснике представлено 11 вопросов, касающихся частоты, количества употребляемых алкогольных напитков, а также их разновидностей. Респондентам предлагалось выбрать один из вариантов ответа. В соответствии с опросником CINDI осуществлялась идентификация лиц по потреблению алкоголя, оценивались количество, частота и тип алкогольных напитков, употребляемых в течение 12 мес до появления первых симптомов заболевания. Частота употребления и количество алкоголя определялись по каждому виду алкогольных напитков (пиво, вино, крепкие спиртные напитки, включая водку, коньяк). При расчете употребления чистого этанола на каждого респондента вычисляли отдельно среднее потребление каждого вида алкогольных напитков (в г/день). В дальнейшем рассчитывали общее

потребление чистого этанола в день для каждого респондента, при этом суммировали средние значения потребления чистого этанола в день в различных видах алкогольных напитков, включая пиво, вино, крепкие спиртные напитки (водка, коньяк, виски и т.п.). При оценке употребления алкогольных напитков использовали следующие массовые (весовые) концентрации этанола: для пива — 0,04 г этанола/мл напитка, для вина — 0,1227 г этанола/мл напитка, для крепких напитков — 0,3227 г этанола/мл напитка. Распределение респондентов по уровню потребления алкоголя осуществлялась согласно руководству CINDI: не пьющие; употребляющие в малых дозах — до 20 мл/сут; избыточно употребляющие — 20 - 39,9 мл/сут для женщин и 20 - 59,9 мл/сут для мужчин; злоупотребляющие алкоголем — 60 мл/сут и более для мужчин и 40 мл/сут и более для женщин.

В группу «случаев» включены больные с диагностированным ЯК, госпитализированные в гастроэнтерологическое отделение БУЗОО ОКБ в течение 2016 - 2018 гг., в группу «контроль» - здоровые добровольцы, отобранные из окружения исследователей, сопоставимые по возрасту ( $U=13.38$ ;  $p=0,1760$ ) и полу ( $21=2.72$ ;  $p>0,05$ ) с группой больных. Все респонденты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основную группу составил 81 пациент (мужчин - 42, женщин - 39) с диагнозом ЯК в возрасте от 18 до 79 лет. Медиана возраста больных на момент проведения опроса — 48 лет (32 - 60). 49 пациентов (60.5±5.4%) - жители сельской местности, 32 (39.5±5.4%) — города Омска. Медиана возраста на момент дебюта ЯК у всех пациентов — 40.0 (20 - 54) лет, у мужчин — 40,5 года, у женщин — 32 года. Медиана времени с момента появления первых симптомов заболевания до установления диагноза — 6 (1 - 12) мес.

Контрольную группу составили 39 здоровых добровольцев (мужчин - 14, женщин - 25) в возрасте от 22 лет до 81 года. Медиана возраста респондентов — 46 лет (26 - 52). Из них мужчин — 36.0±7,7%, женщин — 64.0±7,7%. 22 человека (56.0±7.9%) проживали в сельской местности, 17 человек (44.0±7.9%) — в Омске.

Для систематизации и описания полученных данных применялись методы описательной статистики. Для описания групп по количественным признакам использовались медиана и интерквартильный размах (в виде Me (P25 - P75)). Частота качественных признаков приведена в процентах с учетом стандартной ошибки показателя. Для сравнения групп по количественным признакам применен  $U$ - критерий Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использова-

ли вычисление  $2I$  — статистики (информационной статистики Кульбака), рассматриваемой как вариант непараметрического дисперсионного анализа. Значимыми считали результаты при  $p<0.05$ . Для анализа статистических данных применяли статистический пакет Statistica 6.1.

### Результаты и обсуждение

По данным нашего исследования, средний возраст (медиана) начала употребления алкоголя у больных ЯК составляет 19,0 (17 - 20) лет, у здоровых респондентов — 18,0 (16 - 20) лет ( $p=0.13$ ). В течение года до появления первых симптомов заболевания 66.7±5.2% больных ЯК употребляли спиртные напитки. В группе здоровых респондентов 59.0±7.9% употребляли их в течение последних 12 мес. Среди 66.7% употреблявших алкоголь больных ЯК существенных различий между женщинами и мужчинами нет.

Согласно данным интервью, как больные ЯК, так и здоровые респонденты употребляли алкогольные напитки нечасто: менее одного раза в месяц, преимущественно по праздникам. Медиана частоты употребления алкогольных напитков в обеих группах — 0.1 (0.0 - 1.0) раза в месяц. Таким образом, по кратности раз в месяц употребления алкогольных напитков между группами нет статистически значимых различий ( $p=0.8$ ).

Частота употребления и количество алкоголя определялись отдельно для каждого вида алкогольных напитков (пиво, вино, крепкие спиртные напитки, включая водку, коньяк, виски). Особенности употребления различных видов алкогольных напитков у больных язвенным колитом до начала заболевания и здоровых респондентов представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в группе больных ЯК и здоровых респондентов вино - преобладающий вид употребляемого алкоголя. При этом пациенты с ЯК до появления первых симптомов заболевания статистически значимо реже употребляли вино и в течение года ( $p=0,0026$ ) и за 1 сут ( $p=0.0013$ ), а также меньшее количество вина за 1 прием ( $p=0.0014$ ) по сравнению с контрольной группой. По количеству и частоте употребления крепкого алкоголя и пива статистически значимых различий между группами нет. Возможно, это указывает на протективную роль винограда (и в частности, вина) как источника полифенолов, участвующих в процессах антиоксидантной защиты и препятствующих процессу перекисного окисления липидов в эпителиальных клетках ободочной кишки [15].

По рекомендациям ВОЗ потребление чистого алкоголя не должно превышать 20 г в день для мужчин и не более 2/3 этого количества для жен-

Особенности употребления различных видов алкогольных напитков до появления первых симптомов заболевания у больных язвенным колитом и здоровых респондентов, Ме (P25 - P75)

Показатель	Пациенты с ЯК (n = 81)	Контрольная группа (n = 39)	Статистическое сравнение групп		
			U	Z	p
Частота употребления пива, раз в месяц	0.0 (0.0 - 1.0)	0.3 (0.0 - 2.0)	1317.0	-1.5	0.14
Количество пива, употребляемое за 1 раз, мл	0.0 (0.0 - 500.0)	150.0 (0.0 - 500.0)	1471.0	-0.6	0.54
Частота употребления вина, раз в год	1.0 (0.0 - 1.0)	2.0 (0.5-12.0)	1042.0	-3.0	0.0026
Количество вина, употребляемое за 1 раз, мл	100.0 (0.0 - 200.0)	200.0 (20.0 - 250.0)	1010.0	-3.2	0.0014
Частота употребления крепкого алкоголя, раз в месяц	0.1 (0.0 - 1.0)	0.1 (0.0 - 1.0)	1534.0	0.3	0.8
Количество крепкого алкоголя, употребляемое за 1 раз, мл	50.0 (0.0 - 200.0)	50.0 (0.0 - 100.0)	1446.0	0.7	0.45
Количество этанола в пиве, употребляемое за сутки, г	0.0 (0.0 - 0.8)	0.1 (0.0 - 1.7)	1379.0	-1.1	0.26
Количество этанола в вине, употребляемое за сутки, г	0.3 (0.0 - 0.5)	1.1 (0.1 - 6.0)	1007.0	-3.2	0.0013
Количество этанола в крепком алкоголе, употребляемое за сутки, г	0.1 (0.0 - 2.7)	0.1 (0.0 - 1.7)	1503.5	0.4	0.6702
Количество этанола, употребляемое за сутки, г	0.0 (0.0 - 0.1)	0.1 (0.0 - 0.7)	1007.0	-3.2	0.0013

щин. Употребление алкоголя мы считали избыточным, если респонденты потребляли более 20 г алкоголя в пересчете на чистый спирт в день. В нашем исследовании в обеих группах респондентов избыточного потребления алкоголя по критериям CINDI не выявлено. Как больные ЯК, так и здоровые респонденты относятся к группе непьющих либо употребляющих алкоголь в малых дозах (до 20 мл/сут). Пациенты с ЯК употребляли меньшее количество чистого алкоголя в течение суток по сравнению с лицами из контрольной группы, но статистически значимой различий мы не обнаружили.

### Заключение

Средний возраст (медиана) начала употребления алкоголя у больных ЯК составляет 19,0 лет. В течение года до появления первых симптомов заболевания спиртные напитки употребляли 66.7±5.2% больных ЯК. Медиана частоты употребления алкогольных напитков у больных ЯК – 0.1 (0.0-1.0), т.е. менее одного раза в месяц. Как в группе больных ЯК, так и в группе здоровых респондентов вино - преобладающий тип употребляемого спиртного напитка. Пациенты с ЯК до появления первых симптомов заболевания статистически значимо реже употребляли вино и в течение года ( $p=0.0026$ ) и за 1 сутки ( $p=0.0013$ ), а также меньшее количество вина за 1 прием ( $p=0.0014$ ) по сравнению с контрольной группой. По количеству и частоте употребления крепкого алкоголя и пива статистически значимых различий между группами не выявлено. Наше исследование демонстрирует, что употребление вина в малых дозах (не более 20 мл/сут), возможно, оказывает протективное действие

в развитии язвенного колита. Для получения более убедительных сведений требуется проведение крупных долгосрочных исследований. Однако негативное влияние алкоголя на состояние здоровья не позволяет рекомендовать его употребление для профилактики этого заболевания.

### Литература

1. Burisch J, Jess T, Martinato M. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Croh. Colit.* 2013; 7: 322–337. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.010.
2. Bhandari S, Larson ME, Kumar N. Association of Inflammatory Bowel Disease (IBD) with Depressive Symptoms in the United States Population and Independent Predictors of Depressive Symptoms in an IBD Population: A NHANES Study. *Gut and Liver.* 2017; 11: 512–519. doi:10.5009/gnl16347.
3. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nature Rev. Gastroenterol. & Hepatol.* 2015; 12: 720-727. doi:10.1038/nrgastro.2015.150.
4. Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28: 363–372. doi:10.1016/j.bpg.2014.04.003.
5. Nakamura Y, Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Amer. J. Epidemiol.* 1994; 140(10): 902–911. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117178.
6. Jiang L, Xia B, Li J. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population: an age-matched and sex-matched case-control study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41(3): 280–284. doi:10.1097/01.mcg.0000225644.75651.f1.
7. Han DY, Fraser AG, Dryland P. Environmental factors in the development of chronic inflammation: a case-control study on risk factors for Crohn's disease within New Zealand. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2010; 690: 116–122. doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.09.002.
8. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2004; 53(10): 1479–1484. doi:10.1136/gut.2003.024828.
9. Jimenez-Giron A, Ibanez C, Cifuentes A, Simo C, Munoz-Gonzalez I, Martin-Alvarez PJ et al. Faecal metabolomic fingerprint

after moderate consumption of red wine by healthy subjects. *J. Proteome Res.* 2015; 14(2): 897–905. doi:10.1021/pr500960g.

10. Ranadheera CS, Naumovski N, Ajlouni S. Non-bovine milk products as emerging probiotic carriers: recent developments and innovations. *Curr. Opinion in Food Sci.* 2018; 22: 109–114. doi:10.1016/j.cofs.2018.02.010.

11. Munoz-Gonzalez I, Espinosa-Martos I, Rodriguez JM. et al. Moderate consumption of red wine can modulate human intestinal inflammatory response. *J. Agricult. Food Chem.* 2014; 62(43): 10567–10575. doi:10.1021/jf503310c.

12. Nash V, Ranadheera CS, Georgousopoulou EN. et al. The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota – A systematic review. *Food Res. Intern.* 2018; 113(11): 277–287. doi:10.1016/j.foodres.2018.07.019.

13. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148:1258–1270. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035.

14. CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable, Diseases Intervention) dietary guide. [Internet]. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2000. Available from: <http://www.euro.who.int/document/e70041.pdf>

15. Hervert-Hernández D, Goñi I. Dietary polyphenols and human gut micro-biota: A review. *Food Rev. Intern.* 2011; 27(2): 154–169. doi:10.1080/87559129.2010.535233.

Для корреспонденции/Corresponding author

Бикбавова Галия Равильевна/Bicbavova Galiya  
galiya1976@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Возможности использования современных препаратов 5-аминосалициловой кислоты в лечении и профилактике язвенного колита

О.Н. Минушкин<sup>1</sup>, А.Ф. Бабаян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва

## The possibility of using 5-aminosalicylic acid modern drugs in the treatment and prevention of ulcerative colitis

H.E. Minushkin, A.F. Babayan

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow,

<sup>2</sup> Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow

### Аннотация

В предложенной статье приводятся информация о распространенности язвенного колита и данные о сложностях его лечения. Анализируются результаты лечения 25 больных с использованием нового современного препарата Мезавант, особенностью которого является пролонгированность освобождения действующего начала по всей длине толстой кишки. Лечение сравнительное (с «привычным» подходом) – контрольную группу составили также 25 человек. Результаты лечения не уступили результатам «контрольной» группы, но превосходили по удобству лечения и приверженности больных к лечению.

**Ключевые слова:** язвенный колит, лечение, Мезавант.

### Abstract

The proposed article provides information on the prevalence of UC and data on the difficulties of its treatment. The results of treatment of 25 patients with the use of a new modern drug Mezavant are analyzed, the feature of which is the prolongation of the release of the active principle along the entire length of the colon. The treatment is comparative (with the “usual” approach) - the control group was also 25 people. The results of the treatment did not yield to the results of the “control” group, but surpassed in terms of convenience of treatment and patient adherence to treatment.

**Key words:** ulcerative colitis, treatment, Mesavant.

*Ссылка для цитирования: Минушкин О.Н., Бабаян А.Ф. Возможности использования современных препаратов 5-аминосалициловой кислоты язвенного колита. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 22-29.*

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением прямой кишки. Воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой, за исключением острого сверхтяжелого (фульминантного) колита, когда воспаление носит диффузный характер [1, 2].

Говоря о лечении, нельзя не остановиться на данных эпидемиологии, при этом заболеваемость в экономически развитых странах составляет 30 человек на 100 000 населения; возрастной пик составляет 20–40 лет; у 50% больных болезнь рецидивирует, у 25% больных ремиссию удается сохранить (3–7 лет); 20% больных переносят колэктомия (в течение 10 лет болезни).

Выбор лечения в мент течения болезни (хирургическое, консервативное) определяется:

- тяжестью атаки;
- протяженностью поражения толстой кишки;
- наличием внекишечных проявлений;
- длительностью заболевания;
- эффективностью и безопасностью предшествующего лечения;
- риском развития и наличием осложнений болезни.

Тактика проведения консервативного лечения определяется следующими положениями:

1. Консервативное лечение эффективными дозами (выбранного препарата, комбинацией препаратов) проводится до стадии ремиссии.
2. По получении ремиссии пациент переводится на поддерживающее лечение (которое проводится минимально эффективными дозами) для пролонгации (сохранения) ремиссии.

3. По-прежнему основной группой препаратов для лечения легких и среднетяжелых форм ЯК остаются препараты 5-АСК, основной механизм действия которых обусловлен.

- ингибированием медиаторов воспаления (производные арахидоновой кислоты; провоспалительные цитокины);
- стимулированием выработки простагландинов

Наиболее современными формами препаратов 5-АСК считаются препараты с пролонгированным освобождением действующего начала и равномерным распределением его по кишке.

Наиболее приемлемой (и эффективной) стратегией лечения (до появления препарата Мезавант) являлась стратегия комбинированного введения препарата внутрь и ректально.

Подводя итоги этой части настоящего исследова-

ния, следует признать, что выбор препарата, его доз и продолжительности лечения до получения стойкой ремиссии зависит: от протяженности поражения кишки и тяжести атаки заболевания. Протяженность поражения определяется Монреальской классификацией [3] (табл. 1), а тяжесть атаки определяется критериями оценки тяжести обострения ЯК, рекомендованными Российской группой по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1] (табл. 2).

Эти критерии соответствуют интенсивности клинико-лабораторных симптомов, согласно которым выделяют: легкую, среднетяжелую и тяжелую степени выраженности обострения ЯК. С одинаковым успехом в отечественных исследованиях используется оценка тяжести атаки и по индексу активности ЯК (по индексу Мейо) [1], при этом шкала оценки состояния слизистой оболочки позволяет определить и эндоскопическую активность ЯК:

- 0 норма или неактивное заболевание;
- 1 (минимальная активность) – гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует;
- 2 (умеренная активность) – выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, наличие контактной ранимости, эрозий;
- 3 (выраженная активность) – спонтанная ранимость, изъязвления.

Рассмотрев основные данные, посвященные язвенному колиту, следует признать, что приоритетным направлением лечения ЯК остается кон-

Таблица 1

**Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения**

Классификация	Протяженность
Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

Таблица 2

**Критерии оценки тяжести (клинической активности) обострения ЯК (рекомендации Российской группы по изучению ВЗК) [1]**

Критерии оценки	Степень тяжести (активности)		
	легкая (низкая)	средняя (умеренная)	тяжелая (высокая)
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка, °С	Отсутствует	< 38	> 38
Тахикардия, уд/мин	Отсутствует	< 90	> 90
Снижение массы тела, %	Отсутствует	< 5	5 и более
Гемоглобин, г/л	> 100	90-100	< 90
СОЭ, мм/ч	Норма	< 30	> 30
Лейкоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ, г/л	Норма	< 10	> 10
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

сервативная терапия, от которой зависят интенсивность прогрессирования, тяжесть атак, длительность ремиссии, осложнения и показания к хирургическому лечению. В последние годы благодаря появлению новых препаратов с инновационным способом доставки действующего вещества в пораженную зону начинают меняться многие устоявшиеся положения, в том числе и тактические. В поисках максимального терапевтического эффекта препараты месалазина непрерывно совершенствовались, появились новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности лечения ЯК [4]. Наиболее современными счита-

ются формы с пролонгированным высвобождением месалазина. К этому группе относятся: Пентаса (таблетки и гранулы), Салофальк (гранулы), Мезавант (таблетки).

Наибольший интерес на сегодняшний день представляет препарат Мезавант (таблетки), который обеспечивает эффект адгезии (прикрепления 5-АСК к стенке толстой кишки) в очагах поражения. Этот эффект обеспечивается ММХ системой доставки (мультиматриксной). Эта система включает:

1. Полимерную рН-зависимую оболочку, устойчивую к среде желудка, которая разрушается при  $pH \geq 6,8$ , т.е. в терминальном отделе подвздошной кишки.

2. Гидрофильную матрицу, которая при взаимодействии с кишечным содержимым формирует гелеобразную массу, обеспечивающую медленное равномерное высвобождение месалазина (рис. 1).

3. Липофильную матрицу, обеспечивающую адгезию месалазина к слизистой оболочке толстой кишки (длительность воздействия) и по всей кишке (рис. 2).

Характеризуя препарат Мезавант, следует констатировать, что лечение препаратом обеспечивает прохождение без потерь через кислую среду желудка, по месту освобождения действующего начала в толстой кишке и равномерность распределения на всем ее протяжении, включая прямую кишку. Препарат принимается 1 раз в сутки в дозе 1200-4800 мг, что обеспечивает лучшую приверженность пациента к лечению не только в период лечения острой атаки, но и в поддерживающем лечении.

### Результаты Российских исследований

А) Характеристика больных

1-я группа (основная) – 25 больных, материалы исследования которых опубликованы разными авторами:

рис 1.

## МЕЗАВАНТ: ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕСАЛАЗИНА – СИСТЕМА ММХ®



**1. Устойчивая к среде желудка полимерная оболочка** начинает растворяться при  $pH \geq 6,8$  в терминальных отделах подвздошной кишки<sup>1</sup>



**2. Гидрофильная матрица** при взаимодействии с кишечным содержимым формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивающую равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки<sup>2</sup>



**3. Липофильная матрица** обеспечивает адгезию месалазина к слизистой кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки<sup>3</sup>

**Адгезия к слизистой<sup>4</sup>!**

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота  
ММХ® (мультиматриксная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited  
1. Tenjarla S, Abinusawa A. Adv Ther. 2011;28:62-72. 2. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 3. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. 4. Белоглова Е.А., Никитина Н.В., Поликова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. // Фармацевт. - № 2 – 2013

рис 2.

## ММХ® ОБЕСПЕЧИВАЕТ РАВНОМЕРНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСАЛАЗИНА НА ВСЁМ ПРОТЯЖЕНИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ






Гамма-сцинтиграфия 1 таблетки Мезаванта 1,2 г.

Мезавант поддерживает высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую

**Результаты исследования:**

- Спустя 330 минут: высвобождение вещества в восходящей или в поперечно ободочной кишке.
- Спустя 390 и 450 минут: «хвост» радиоактивности за таблеткой вследствие постепенного высвобождения вещества из отдельных частиц системы, в результате чего месалазин распределяется по всей кишке.

ММХ® (мультиматриксная система) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited.  
Инструкция по применению: лекарственного препарата для медицинского применения Мезавант от 26.11.2018, РУ ЛП-001297 от 28.11.2011  
<http://www.5-ask.com/ru>  
Brunner et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402. 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота





# Чтобы ЯК\* не мешал

- ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**  
равномерное распределение и адгезия месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую<sup>1,2</sup>
- ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ**  
9 из 10 пациентов в ремиссии в течение года<sup>3</sup>
- УДОБНЫЙ ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ**  
2-4 таблетки однократно<sup>4</sup>
- ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП И ОНЛС**  
с 1 января 2018 года<sup>5</sup>



ОДИН РАЗ В СУТКИ

## МЕЗАВАНТ

месалазин ММХ® 1200мг  
таблетки пролонгированного действия

\* ЯК – язвенный колит

**Мезавант (Mezavant®)**

Регистрационный номер: ЛП-001297. Международное непатентованное наименование: месалазин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит: Действующее вещество: месалазин 1200,0 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство. Код АТХ: А07ЕС02. Фармакологические свойства Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты. Показания к применению Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у пациентов со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом. Поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом. Противопоказания Гиперчувствительность к салicyлатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата. Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Тяжелая печеночная недостаточность. Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов). С осторожностью Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма). Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита. Препарат с осторожностью назначают пациентам, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину. Сопутствующие поражения кожи, такие как атопический дерматит и атопическая экзема, которые предрасполагают к более тяжелым реакциям фотосенсибилизации. Органическая или функциональная обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата. Беременность; период грудного вскармливания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания Беременность Месалазин следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата. Период грудного вскармливания В период грудного вскармливания месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, были описаны случаи спорадической диареи. Фертильность Имеющиеся данные не свидетельствуют о стойком влиянии месалазина на фертильность мужчин. Способ применения и дозы Препарат Мезавант предназначен для приема внутрь 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя раздавливать или разжевывать, их следует глотать целиком. Индукция ремиссии: 2,4 – 4,8 г (2 – 4 таблетки) 1 раз в день. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендуется пациентам, у которых минимальная доза оказалась неэффективной. Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день. Дети и подростки до 18 лет: Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарат Мезавант не рекомендуется применять у детей младше 18 лет. Побочное действие Нарушения со стороны иммунной системы часто: гиперчувствительность (включая сыпь, зуд, крапивницу и отек лица) Нарушения со стороны нервной системы часто: головная боль Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта часто: вздутие живота, боль в животе, колит, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей часто: изменение показателя функциональных проб печени (например, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина) Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани часто: артралгия, боль в спине Общие расстройства и нарушения в месте введения часто: астения, слабость, повышение температуры тела Повышение внутричерепного давления При применении месалазина были зарегистрированы случаи повышения внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (идиопатическая внутричерепная гипертензия или доброкачественная внутричерепная гипертензия). При развитии этого синдрома, по возможности, прием месалазина необходимо прекратить. Несахарный почечный диабет При применении месалазина были отмечены случаи развития сахарного диабета. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка Препарат Мезавант – это аминосалицилат; признаки интоксикации салicyлатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, повышенное потоотделение, гипervентиляцию, рвоту и диарею. Тяжелая интоксикация может приводить к нарушению электролитного баланса и pH крови, гипертонии и обезвоживанию. При острой передозировке необходимо применять стандартные методы лечения интоксикации салicyлатами. Взаимодействие с другими лекарственными средствами Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, в том числе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и азатиоприном, так как при этом может повышаться риск развития неблагоприятных явлений со стороны почек. Рекомендуется с осторожностью принимать месалазин одновременно с азатиоприном или 6-меркаптопурином, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови. Особые указания Почечная или печеночная недостаточность У пациентов с нарушением функции почек необходимо учитывать соотношение пользы и риска терапии месалазином, и препарат следует применять с осторожностью. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и, затем повторять его периодически в ходе лечения. Препарат Мезавант следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью. Тем не менее, при лечении пациентов с аллергией к сульфасалазину следует соблюдать осторожность. Реакции гиперчувствительности со стороны сердца Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к развитию миокардита или перикардита. При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости следует немедленно отменить препарат, содержащий месалазин. Органическая или функциональная непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлять развитие эффекта препарата. У пациентов с такими заболеваниями кожи как атопический дерматит и атопическая экзема были отмечены более тяжелые реакции фотосенсибилизации. Взаимодействие с результатами лабораторных тестов Применение месалазина может приводить к ложному результату анализа, показывающему повышенное содержание норметрафрина в моче. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Однако пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и сонливости на фоне применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности. Условия отпуска Отпускают по рецепту. Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация 119021, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д.11, стр.1, этаж 6, пом. I, ком. 6; 8; 12 Тел.: +7 (495) 787-04-77 Факс: +7 (495) 787-04-78

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.4) от 18.12.2018 на основании ИМП от 26.11.2018

1. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402.2. Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. \ \ Медицинский совет. - № 15 - 2017.3. Namn MA et al.GutM 2008; 57(7): 893-902.4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мезавант от 26.11.2018, РУ ЛП-001297 от 28.11.2011 <http://www.gfrs.rosminzdrav.ru/> 5. Распоряжение от 23 октября 2017 года №2323-р. <http://government.ru/docs/29758/> 6. Tenjarla S, Abinusawa A. Adv Ther. 2011;28:62-72.7. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840. 8. Renata D'Inca et al, World J Gastroenterol 2013 September 14; 19(34): 5665-5670. 5-АСХ - 5-аминосалициловая кислота. ООО «Шайер Биотех Рус», 119034 г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д.11, стр.1. Телефон: +7 495 787 04 77. Факс: +7 495 787 04 78 [www.takeda.com](http://www.takeda.com) Shire теперь часть биофармацевтической компании Takeda. Материал предназначен только для медицинских работников.

- Минушкин О.Н. и др. (Медицинский совет №14, 2016 г.);
- Князев О.В. и др. (Терапия №1, 2017 г.);
- Шукина О.Б., Харитидис А.М. (Эффективная фармакотерапия №18, 2017 г.);
- Шукина О.Б. – отчет о конференции;
- Шифрин О.С. – отчет о конференции;
- Павлов П.В. (ж. Эффективная фармакотерапия №2, 2017 г.).

2-я группа (контрольная – группа сравнения) – 25 больных ЯК, получавших другие препараты 5-АСК в адекватных дозах.

Изученные группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, активности ЯК. Возраст больных составил от 23 до 54 лет (средний –  $36,5 \pm 2,5$  года). Мужчин было 40%, женщин – 60%. 1-я группа получала Мезавант в суточной дозе 2400–4800 мг 1 раз в сутки. 2-я группа получала другие месалазины (Салофальк, Пентаса, Месакол) в адекватных суточных дозах в 2–3 приема и местно в виде микроклизм, суппозиторий. У всех больных имелась среднетяжелая степень активности (по индексу Мейо [1]). Время наблюдения составило 52 нед.

Б) Результаты исследования

1-я группа (основная)

- Характер течения:
  - хроническое непрерывное – 7 (28%),
  - хроническое рецидивирующее – 18 (72%).
- Распространенность поражения:
  - левосторонний – 8 (32%),
  - тотальный – 17 (58%).
- Активность:
  - индекс Мейо (клинико-эндоскопический до начала терапии) –  $8,1 \pm 0,96$ ,
  - С-реактивный белок (СРБ) –  $21,7 \pm 5,8$  мг/л,
  - фекальный кальпротектин –  $1190 \pm 468,2$  мг/г,
  - гемоглобин –  $108,2 \pm 7,8$  г/л,
  - тромбоциты –  $484,3 \pm 66,5 \cdot 10^9$ /л,
  - по эндоскопическим данным фиксировалась умеренная степень активности процесса.

### Результаты лечения 1-й (основной) группы больных

Использованные тесты:

- 1) Ответ на терапию через 2 нед лечения.
- 2) Достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении полугода и года от получения эффекта.
- 3) Эндоскопическая ремиссия оценивалась по критериям, представленным на рис. 3–7.
- 4) Отсутствие повторных госпитализаций по поводу обострения ЯК и колэктомии в течение года от начала лечения.
- 5) Клиническую ремиссию констатировали при исчезновении крови в стуле, снижении дефекаций до 3 и менее раз в сутки, стойком купировании болей и температуры тела.

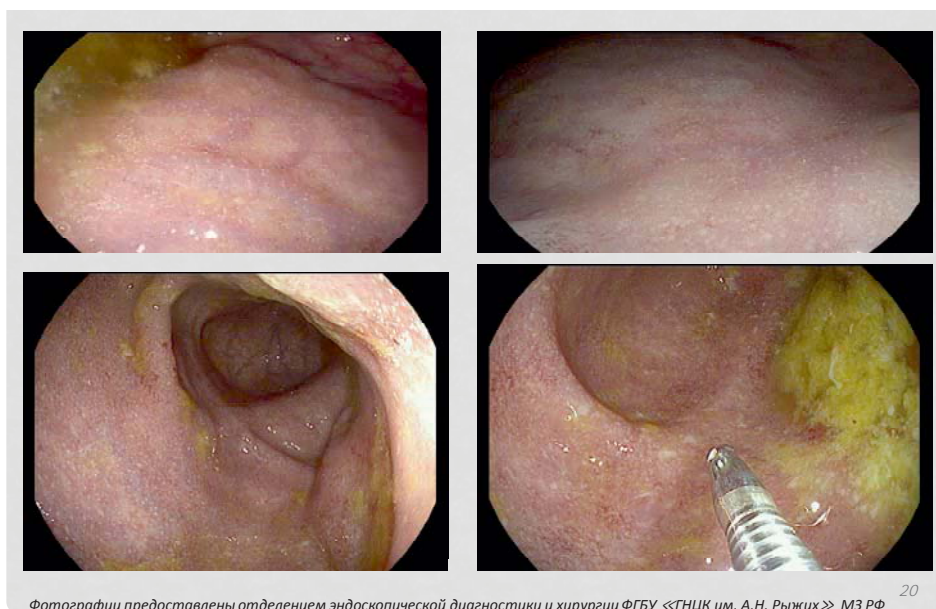


Рис. 3. Язвенный колит – минимальная степень активности.



Рис. 4. Язвенный колит – эндоскопические проявления умеренной активности.



Рис. 5. Язвенный колит – эндоскопические проявления выраженной активности.

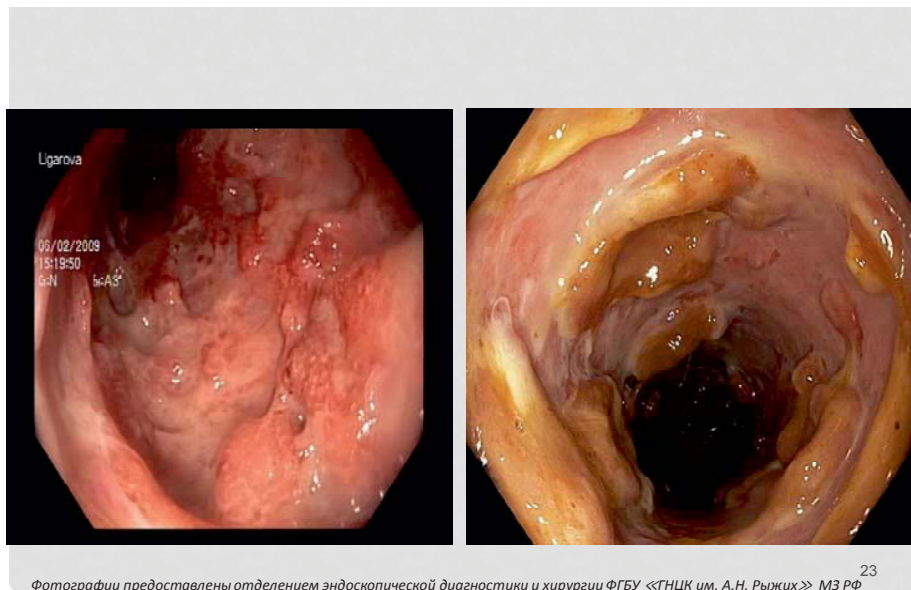


Рис. 6. Язвенный колит – эндоскопические проявления сверхтяжелой формы.

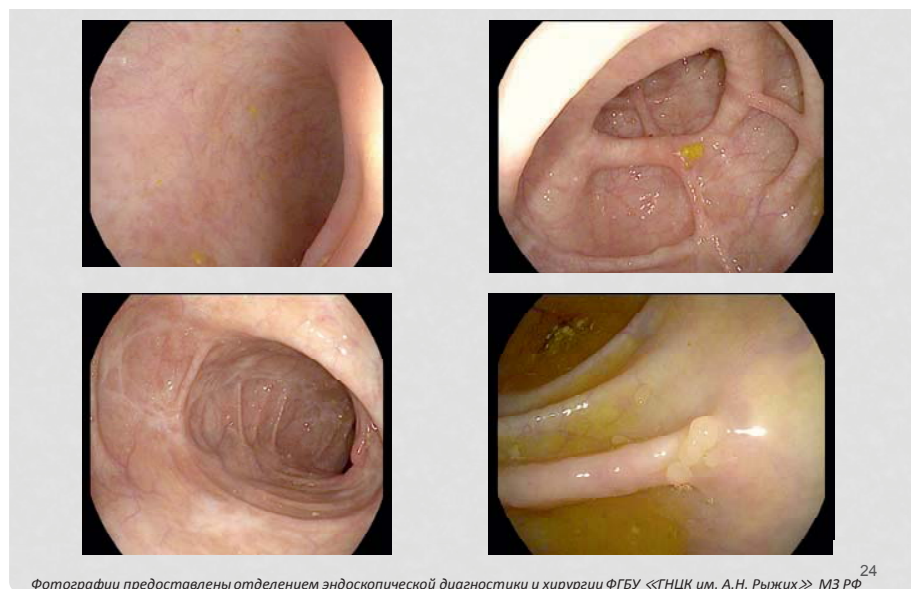


Рис. 6. Язвенный колит – эндоскопическая картина перенесенного ранее воспаления (эндоскопические проявления ремиссии).

б) По динамике лабораторно-инструментальных исследований.

2-я группа (сравнения) – 25 больных ЯК умеренной активности.

Характеристика:

Течение:

- хроническое непрерывное течение – 8 (32%),
- хроническое рецидивирующее течение – 17 (68%).

Распространенность:

- левосторонний – 7 (28%),
- тотальный – 18 (72%).

Активность:

- индекс Мейо –  $8,2 \pm 0,31$ ,
- СРБ –  $22,3 \pm 4,6$  мг/л,
- фекальный кальпротектин –  $1100 \pm 496,2$  мг/л,
- гемоглобин (г/л) –  $106,2 \pm 7,6$  г/л,
- тромбоциты –  $483,4 \pm 60,5 \cdot 10^9$ /л,
- по эндоскопическим данным фиксировалась умеренная степень активности процесса.

В) Результаты лечения

- Среди больных 1-й группы через 2 нед лечения Мезавантом ответ на лечение не получен у 2 больных (8%). У 1 пациента сохранилась исходная симптоматика, и это дало основание увеличить дозу Мезаванта с 3,6 до 4,8 г. У второго больного интенсивность клинических проявлений увеличилась (стул, примесь крови), выросли лабораторные тесты воспаления (СРБ, фекальный кальпротектин); так как данный пациент получал максимальную дозу Мезаванта, ему, согласно российским и международным рекомендациям, были назначены глюкокортикостероиды. Остальным больным было продолжено лечение Мезавантом в той же суточной дозе (в виде монотерапии).

- Среди больных 2-й группы не ответили на лечение 3 пациента (12%), им доза месалазина была увеличена. Вся группа в целом продолжила лечение в тех

же дозах препаратов и сохранилась терапия микроклизмами (свечами).

#### Через 12 нед

• 1-я группа — у 16 больных (64%) достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия.

• 2-я группа — у 15 больных (60%) достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия.

При этом у больных обеих групп индекс Мейо снизился до  $2,3 \pm 0,5$  балла, достоверно снизился уровень фекального кальпротектина, СРБ, повысился уровень гемоглобина (до возрастной нормы), фиксировалось снижение уровня тромбоцитов (что связано с прекращением кровопотери)

#### Через 26 нед

Клинико-эндоскопическая, лабораторная ремиссия достигнута у всех больных, и они были переведены на поддерживающее лечение с проведением клинико-лабораторного контроля каждые 3 мес. В последующем больные наблюдались в течение года (48 нед). За период наблюдения в обеих группах больных с достигнутой ремиссией не отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Имевшее место учащение стула (у отдельных больных) не носило стабильного характера и самостоятельно прекращалось с диетическими ограничениями. Прием Мезаванта хорошо переносился, побочные эффекты не зарегистрированы. Показано, что препарат Мезавант по показателю приверженности и удержания на терапии обладает преимуществом перед другими препаратами группы 5-АСК. Это же положение было установлено и другими исследованиями [5].

Таким образом, Мезавант, обеспечивая равномерное распределение действующего компонента по всей толстой кишке и адгезию к слизистой (в том числе и в прямой), обеспечивает очень важный компонент лечения — «использование его в форме монотерапии и его однократный прием», что очень важно и подчеркнуто всеми исследователями. А это в конечном итоге обеспечивает самое важное положение любой терапии — «приверженность».

Хотелось бы на этот счет привести клинический пример (Бабаян А.Ф. — научный центр им. А.С. Логинова).

Пациент С., 26 лет. В 22-летнем возрасте перенес 1-ю острую атаку ЯК, которая выражалась в частом (до 10 раз) стуле с примесью крови, повышении температуры тела до  $39^{\circ}\text{C}$ . За врачебной помощью не обращался (температура снизилась до субфебрильных цифр, стул оставался учащенным, сохранилась примесь крови, слизь; появилась и значительно нарастала слабость). Через месяц был го-

спитализирован (Калининград), проведена колоноскопия. Эндоскопически и морфологически установлена левосторонняя форма поражения высокой степени активности. Атака была купирована Месаколом 1,6 г местно, гидрокортизоном в микроклизмах. В последующем больной был переведен на прием Месакола внутрь 1,2-1,6 г и местно в микроклизмах. По выписке из стационара больной сначала прекратил лечение микроклизмами, а затем и прием препаратов внутрь. При таком отношении к лечению ЯК принял непрерывную форму прогрессирования. В сентябре 2017 г. в биохимических анализах крови повысился уровень трансаминаз до 5-8 норм; проведена колоноскопия — установлена тотальная форма ЯК, осложненная аутоиммунным гепатитом, анемией; в октябре 2017 г. Установлена портальная гипертензия и констатирован цирроз печени. Больному проведено лечение ГКС в сочетании с препаратом урсодезоксихолевой кислоты, из препаратов 5-АСК — Мезавант в суточной дозе 2,4 г в виде монотерапии. Больной аккуратно принимал препарат и при контрольном обследовании в ноябре 2018 г. (поддерживающая терапия продолжалась год) жалоб не предъявлял, стул оформленный 1-2 раза в сутки без патологических примесей, гемоглобин 133 г/л, лейкоциты  $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 12 мм/ч, СРБ 3 мг/л, альбумин 35 г/л, фекальный кальпротектин 167 мкг/г. УЗИ — эхопризнаки воспаления толстой кишки не определяются. От проведения колоноскопии отказался.

Назначение препарата Мезавант в данном случае оказалось оправданным; больной продемонстрировал лучшую приверженность к лечению (по сравнению с предшествующими вариантами).

#### Обсуждение

Несмотря на то, что в настоящее время существует большое количество препаратов 5-АСК, многие из них имеют недостатки. Так, препараты с ранним высвобождением 5-АСК в тонкой кишке не создают достаточной концентрации действующего начала в толстой кишке. Другая группа препаратов (Пентаса, Месалазин-гранулы), создавая большую концентрацию в толстой кишке, не обеспечивает достаточную концентрацию 5-АСК в дистальных отделах, и только месалазин ММХ (препарат Мезавант) обеспечивает доставку действующего начала по всей кишке, вплоть до дистальных отделов (прямой кишки). Большинство исследований отмечает высокую эффективность препарата Мезавант для купирования обострения (при больших выборках) [6]. Приведенные нами данные подтверждают это положение (84% эффективность; в группе сравнения — 80%) и для поддерживающей терапии для сохранения ремиссии. Препарат безопасен в исполь-

зовании: побочные эффекты встречаются редко и не превышают осложнения при традиционном дозировании [6]. Наши данные подтверждают это положение. Многочисленные обзоры (касающиеся оценки приверженности к лечению) [6] заключают, что применение пероральных форм месалазина, в режиме 1 раз в сутки предпочтительно для пациентов. Доказано что, препарат Мезавант (месалазин ММХ) с режимом приема 1 раз в сутки по показанию приверженности к лечению превосходит препараты, применяемые 2 и более раз в сутки [6,7]. Наши исследования подтверждают это положение.

### Заключение

Появление препаратов 5-АСК привело к изменению характера течения ЯК, значительно уменьшило количество больных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве. Появление препаратов, создающих достаточную концентрацию действующего начала, изменило подходы к лечению больных, стала возможной монотерапия, что существенно улучшило приверженность больных к лечению, значительно облегчило проведение поддерживающей терапии и сохранение ремиссии заболевания.

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. РГА. Москва, 2017 [Ivashkin VT, Shelygin YuA. and

al. *Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. RGA, Moscow. 2017. In Russian]*

2. Халифа И.Л., Шельгина Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение. 2017. Гиппократ; 116 с. [Khalifa IL, Shelygina Yu A. *Inflammatory bowel diseases: diagnosis and treatment. Hippocrates, 2017, 116 p.*]

3. Silverberg MS. et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can. J. Gastroenterol. 2005;19 (Suppl A):5-36.*

4. Князев О.В. и др. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Терапия. 2017; 1: 150-158. [Knyazev O.V. et al. Efficacy of treatment of moderate ulcerative colitis with mesalazine MMX. Therapy. 2017; 1: 150-158].*

5. Lachaine J. et al. «Medication adherence and persistence in the treatment Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database». *BMC gastroenterology. 2013; 13: 23.*

6. М.В. Шапина, И.Л. Халиф. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет. 2017; 15: 2-7 [Shapin MV, Caliph IL. The use of drugs 5-aminosalicylic acid for the treatment of ulcerative colitis in various dosing regimens. Medical advice. 2017; 15: 2-7. In Russian].*

7. Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека. 2013; 2: 1-5 [Belousova EA, Nikitin NV. Treatment of ulcerative colitis of mild and moderate course. Farmateka. 2013; 2: 1-5. In Russian].*

Для корреспонденции/Corresponding author

Минушкин Олег Николаевич/Minushkin Oleg tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника

Т.Б. Топчий, О.Н. Минушкин, В.Е. Бунева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in inflammatory bowel disease

T.B. Topchy, O.N. Minushkin, V.E. Buneva

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

Статья посвящена проблеме синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Авторами проведено исследование, посвященное изучению частоты встречаемости СИБР у больных ВЗК и влияния стандартной терапии месалазином на развитие данного синдрома. Установлено, что СИБР у больных ВЗК диагностируется с частотой 28,6% (чаще у больных язвенным колитом). Лечение месалазином их не влияет на развитие СИБР, но купирует его (у 90% больных).

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, СИБР, месалазин.

### Abstract

The article is devoted to the problem of bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and inflammatory bowel disease (IBD). In this investigation authors study the incidence of SIBO in patients with IBD and the effect of standard mesalazine therapy on SIBO evolution. It has been established that SIBO in patients with IBD is diagnosed in 28.6% of patients (more often in patients with ulcerative colitis). Mesalazine treatment does not affect the development of SIBO, but abate SIBO (90% of patients).

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, SIBO, mesalazine.

*Ссылка для цитирования: Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Бунева В.Е. Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 30-35.*

При любых заболеваниях (состояниях), сопровождающихся нарушением процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты, могут развиваться изменения микрофлоры кишечника, обозначаемые как «синдром избыточного бактериального роста» (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) - патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение либо проксимальных, либо дистальных отделов, либо всей тонкой кишки свыше  $10^4$  м.к. (КОЕ) в 1 мл кишечного содержимого за счет:

- микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей);
- ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки в дистальные отделы тонкой кишки, что сопровождается расстройством стула и мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина  $B_{12}$ ) [1].

Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95% случаев при хронической патологии кишечника.

При СИБР не только увеличивается количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки [2–4]. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к толстой кишке, и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, бактероиды и др. [5]. Общее число видов микроорганизмов, заселяющих кишечник, на настоящий момент колеблется от 600 до 1000 [3, 4, 6]. Нормальной численностью и составом микрофлоры, а также ее функциональной активностью в различных отделах пищеварительного тракта могут быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Межмикробные взаимодействия, нормальная перистальти-

ка, достаточный уровень секреции соляной кислоты желудком, антибактериальный эффект желчи и панкреатического сока, иммунологические факторы и характер питания обеспечивают поддержание барьерной функции ЖКТ [2, 3, 5].

При нарушении такого взаимодействия и возникает дисбаланс, приводящий к изменению микробного состава и возникновению СИБР. Распространенность СИБР в популяции неизвестна [1]. Это связано с тем, что пациенты часто не обращаются к врачу, общепринятые методы обследования не всегда способны выявить данный синдром, к тому же избыточный бактериальный рост часто протекает бессимптомно либо проявляется исключительно неспецифическими симптомами, наличие которых может быть обусловлено основным заболеванием [1, 3].

По данным литературы, СИБР при наличии хронической внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы диагностируется у 40–60% больных [3, 7, 8]; у пациентов с функциональными нарушениями кишечника СИБР встречается у 39–90% больных [9–12]; у больных циррозом печени СИБР выявляется в 49% случаев [13–16]; у больных, длительно принимавших ингибиторы протонной помпы, СИБР развивается у 30–50% пациентов [3, 17–19]. Частота выявления СИБР зависит от возраста больных [1, 17, 20].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что СИБР, как правило, является вторичным, его развитие провоцируется снятием «верхнего» желудочно-кишечного блока и дисфункцией баугинивой заслонки, провоцирующей транслокацию толстокишечной флоры в тонкую кишку.

Наименьшее количество публикаций (иностраных и отечественных) посвящено роли воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита болезни Крона) в формировании СИБР, а знание этого факта важно, так как проявления СИБР могут поддерживать (изменить) клинические проявления и провоцировать (поддерживать) активность самого воспалительного процесса [1, 21–23].

Это явилось основанием к проведению настоящего исследования. Нами была поставлена цель - определить частоту встречаемости СИБР у больных воспалительными заболеваниями кишечника в госпитальной практике и оценить эффект действия месалазина и других препаратов, применяемых в лечении ВЗК, на течение СИБР у данной группы больных.

Задачи исследования: 1. Определить частоту встречаемости СИБР у больных ВЗК в госпитальной практике.

2. Оценить (установить) взаимосвязь развития СИБР с тяжестью атаки (тяжести) и формой воспалительного заболевания кишечника.

3. Оценить влияние основного курса лечения месалазином больных ВЗК на развитие и течение СИБР.

### Материалы и методы

На базе ГКБУЗ № 51 г. Москвы была изучена частота выявления СИБР у больных ВЗК. СИБР устанавливали водородным дыхательным тестом с лактулозой с помощью аппарата Gastro+ Gastrolyzer (Великобритания). В исследование были включены больные с подтвержденным эндоскопически или гистологически диагнозом болезни Крона или язвенного колита. Критериями исключения были: наследственная непереносимость лактулозы, имеющаяся гипогликемия голодания (постпрандиальная гипогликемия), применение антибиотиков в течение 4 нед до проведения исследования, подготовка к проведению колоноскопии или рентгенологические исследования кишечника за последние 4 нед, применение слабительных средств, в частности лактулозы, в последние 4 дня, наличие илеостомы. Всего обследовано 50 больных ВЗК, 8 пациентов были исключены из-за несоответствия критериям включения. Таким образом в исследование включено 42 больных, из них больных ЯК – 35 (83%), болезнью Крона – 7 (17%) (рис. 1). Мужчин – 20, женщин – 22, средний возраст –  $47 \pm 2$  года.

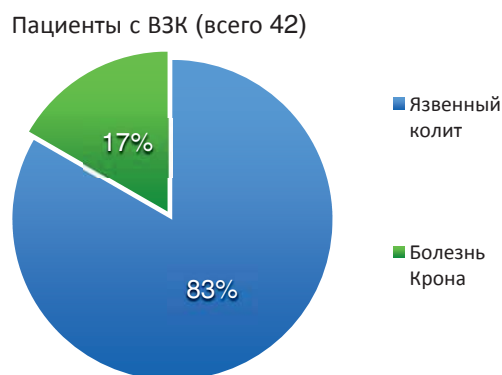


Рис. 1. Распределение больных ВЗК по нозологии.

Всем больным при проведении водородного теста (ВДТ) давали выпить 200 мл воды с 20 мл лактулозы (дюфалака). Пробы воздуха собирали натошак, через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после приема лактулозы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы Statistica 2007 версия 8.0 с использованием непараметрических методов статистики (Хи квадрат Пирсона с кри-

терием Фишера и поправкой Yates для малых чисел).

**Результаты и обсуждение**

**I. Изучение СИБР у больных ВЗК.**

В результате проведенного исследования СИБР диагностирован у 12 (28,5)% больных ВЗК: с ЯК у 10 (29 %) больных, с болезнью Крона у 1 (14%) больного (рис. 2).

Мы проанализировали группу больных ЯК.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в группе больных ЯК с положительным

Таблица 2

**Результаты изучения больных ЯК по локализации болезни**

	СИБР-положительные, N10 (28,6%)	СИБР-отрицательные, N25 (71,4%)
Тотальный (54,3%)	9* (90%), <i>p</i> ≤ 0,03	11 (44%)
Левосторонний (40%)	1 (10%)	13 (52%)
Дистальный (5,7%)	0	(4%)

\*Различия достоверны *p* ≤ 0,05.

Таблица 1

**Результаты изучения больных с СИБР и активностью обострения ЯК**

	СИБР-положительные, N10 (28,6%)	СИБР-отрицательные, N25 (71,4%)
Легкая атака, N16 (45,7%)	3 (30%)	13 (52%)
Средняя степень тяжести атаки, N18 (51,4%)	7* (70%), <i>p</i> = 0,002	11 (44%)
Тяжелая атака, N1 (2,8%)	0	1 (4%)

\*Достоверные данные.

СИБР преобладали больные с атакой средней степени тяжести, а в группе без СИБР – больные с легкой атакой ЯК.

Из данных представленных в таблице № 2 видно, что СИБР наиболее часто (90%) развивается у больных с тотальной формой ЯК.

Заключение: изучение 42 больных ВЗК (ЯК и БК) установило, что СИБР диагностирован у 28,6% больных, наиболее часто (90%) он фиксировался у больных со среднетяжелой атакой ЯК и тотальной формой поражения.

При анализе полученных данных, касающихся времени развития СИБР, мы отметили, что СИБР

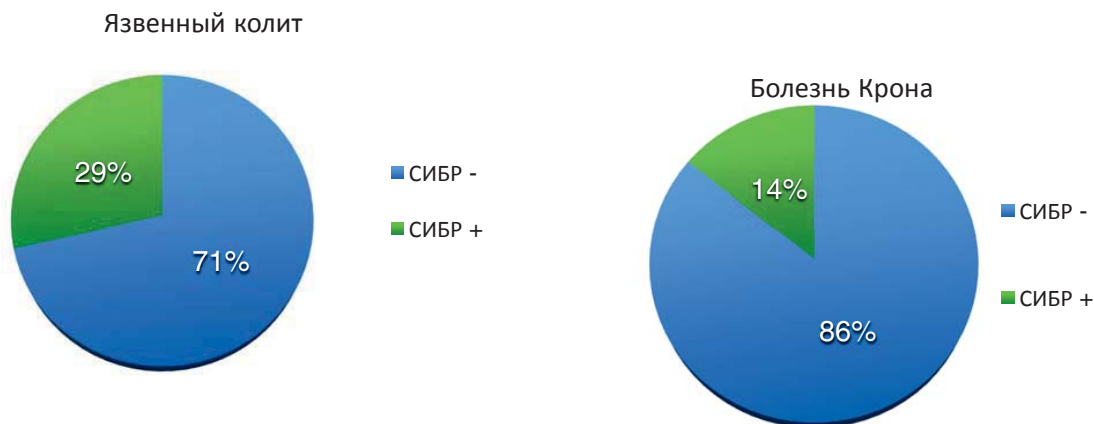


Рис. 2. Результаты ВДТ у больных язвенным колитом и болезнью Крона.

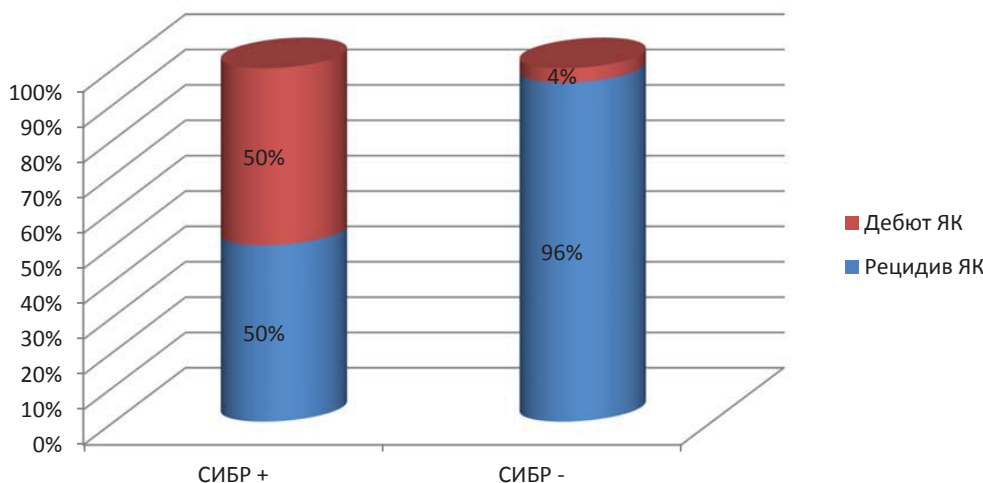


Рис. 3. Соотношение больных ЯК с дебютом заболевания и рецидивом.



у 50% больных был диагностирован в дебюте заболевания. Следовательно, диагноз ЯК был установлен достаточно поздно. Первичная трактовка на амбулаторном этапе (колит неуточненный, СРК, геморрой и т.д) сразу не позволяла диагностировать настоящее заболевание (рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рис. 3, у 50% больных СИБР диагностируется в дебюте заболевания ЯК в основном при тотальном поражении. В группе больных ЯК с отрицательным СИБР дебют заболевания был только у 1 больного (4%) с левосторонней формой поражения кишечника.

**II. Изучение влияния лечения ВЗК на динамику СИБР.**

а). Больные язвенным колитом (*n* - 35).

**Таблица 3**

**Результаты изучения больных ЯК с установленным и неустановленным СИБР в зависимости от характера проводимого лечения**

	СИБР-положительные, N 10 (28,6%)	СИБР-отрицательные, N 25 (71,4%)
Начало терапии (дебют)	5 (50%)	0
Препараты 5-АСК, N= 20 (82,86%)	2 (20%)	18 (72%)
5-АСК + ГКС (11,43%), N=7	1 (10%)	6 (24%)
5-АСК + ГКС + АЗА (5,71%), N= 3	2 (20%)	1 (5%)
Биологическая	0	0

Представленные в табл. 3 данные показывают, что «стандартная» терапия существенного

влияния на формирование СИБР не оказывает. Не получено достоверных различий и по фармакологическим группам препаратов.

В процессе наблюдения за больными, получавшими препараты 5-АСК (месалазин не менее 3 г/сут в течение 8 нед), новых случаев развития СИБР не отмечалось (у 1 больного СИБР сохранился, у 9 больных купирован) (рис. 4).

Причиной сохранения СИБР в данной ситуации (1 больной) могла послужить сопутствующая патология (ГЭРБ) и постоянная терапия ингибиторами протонной помпы, способствующая миграции микробной флоры (в том числе и водородпродуцирующей) в тонкую кишку.

б). Больные болезнью Крона (*n* - 7).

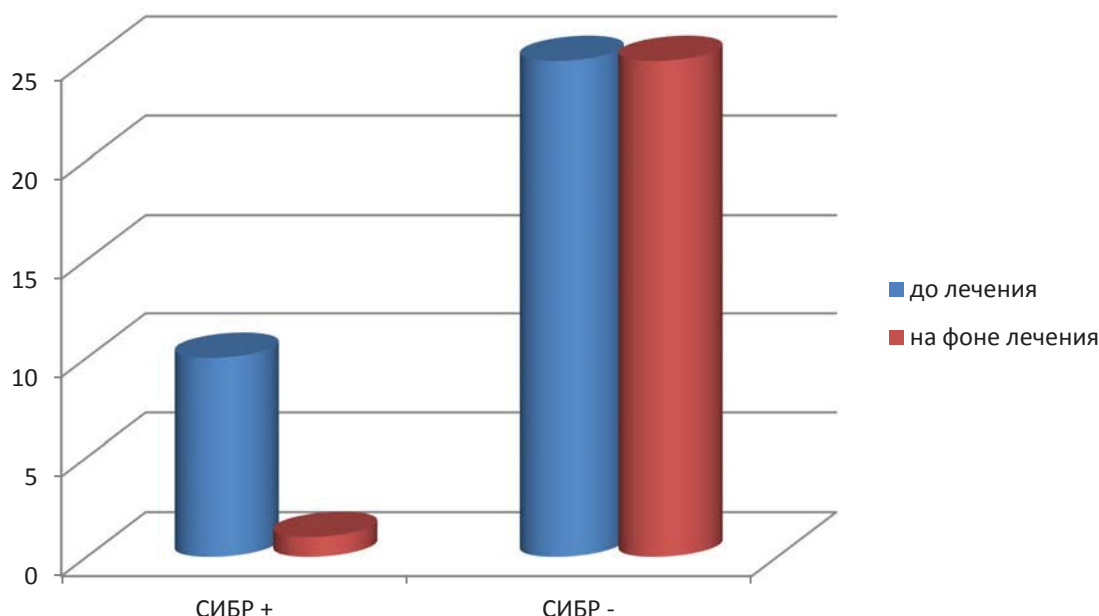
**Таблица 4**

**Характеристика больных с болезнью Крона по проводимой терапии**

	СИБР-положительные (14,29%)	СИБР-отрицательные (85,71%)
Препараты 5-АСК (42,84%)	0	2 (33,3%)
5-АСК + ГКС + АЗА	1 (100%)	3 (50%)
5-АСК + ГКС (14,28%)	0	0
Биологическая (42,84%)	0	1 (16,65%)

Характеристика больных и получаемая ими фармакотерапия представлена в табл. 4.

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что СИБР был диагностирован у 1 (14%) больного. При этом возможна связь с проводимой терапией (больной получал преднизолон и азатио-



**Рис. 4. Динамика течения СИБР до и на фоне лечения больных ЯК препаратами группы месалазина (через 8 нед от начала терапии)**

прин), но эта связь скорее сомнительна, так как подобную терапию (больные без СИБР) получали 3 человека. Окончательного суждения о возможных связях и причинах формирования СИБР у больных БК высказать нельзя, так как изученная группа небольшая (7 больных).

Двум больным с сохраненным СИБР была назначена терапия рифаксиминем в суточной дозе 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней. В результате СИБР был купирован и зафиксирована положительная динамика клинической симптоматики (вздутие, боли, расстройство стула), также по ВДТ не наблюдалось прироста водорода.

### Заключение

Частота диагностики СИБР у больных с воспалительными заболеваниями кишечника составила 28,5%, преимущественно у больных язвенным колитом. Чаше СИБР развивался у больных с тотальной формой поражения и среднетяжелым течением болезни. Пероральный прием Месалазина не влияет на формирование СИБР, но при исходно развившемся синдроме лечение Месалазином купирует СИБР.

В целом, полученные данные нацеливают нас на поиск СИБР у больных ВЗК, так как его формирование изменяет клиническую симптоматику и оценку эффективности проводимой терапии.

### Литература

1. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 139 (3): 71-78 [Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. The bacterial overgrowth syndrome in clinical practice. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2017; 139 (3): 71-78. In Russian].
2. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 6; 86-96 [Ardatskaya M.D. Syndrome of small intestine bacterial overgrowth and disturbance of digestion and absorption; pathogenetic nutritional therapy. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2009; 6; 86-96. In Russian].
3. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consilium Medicum, Гастроэнтерология*. 2012; 2: 45-49 [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Syndrome of small intestine bacterial overgrowth: definition, up-to-date diagnostic methods and approaches to therapeutic correction. *Consilium Medicum, Gastroenterologiya*. 2012; 2: 45-49. In Russian].
4. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. *Медицинский совет*. 2016, 14: 88 - 95 [Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome in small intestine up-to-date diagnostic methods and approaches to therapeutic correction. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 14: 88 - 95. In Russian].
5. Singh, V. V., Toskes, P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* 2004; 7 (1): 19-28.
6. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. *Взгляд на проблему. Фарматека*, 2009; 2: 8-15 [Belousova E.A. Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, in the light of the general concept of intestinal dysbiosis: a look at the problem. *Farmateka*. 2009; 2: 8-15. In Russian].
7. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current. Gastroenterol. Reports*. 2007; 9( 2): 116-122.
8. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2017, 2(8): 13-23 [Minushkin ON, Maslovsky LV, Topchiy TB, Skibina, Yu.S., Evsikov A.E. Approaches to the treatment of patients with the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine, developed in connection with the pathology of the upper gastrointestinal tract. *Attending doctor*. 2017, 2 (8): 13-23. In Russian].
9. Carrara M., Desideri S., Azzurro M. et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2008; 12(3): 197-202.
10. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004; 292(7): 852-8.
11. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M. et al. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16: 40-6.
12. Rana SV, Sharma S, Kaur J. et al. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2012; 85: 243-7.
13. Jun DW, Kim KT, Lee OY. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 1465-71.
14. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29(12): 1273-81.
15. Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 1142-8.
16. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2010; 53: 849-55.
17. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 112: 30 - 36 [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Syndrome of small intestine bacterial overgrowth in patients with the reduced stomach acid secretion: some aspects of the diagnosis. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologia*. 2014; 112: 30-36. In Russian].
18. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8(6): 504-508.
19. Compare D, Pica L, Rocco A. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41: 380-6.
20. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D. et al. Small intestinal

*bacterial overgrowth syndrome. World J. Gastroenterol. WJG. 2010; 16: 2978–2990.*

21. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A. et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J. Clin. Gastroenterol. 2000; 31: 63–66.*

22. Rana SV. et al Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Orocecal Transit Time in Patients of Inflammatory Bowel Disease *Dig Dis Sci. 2013; 58: 2594–2598.*

23. Rana SV. et al, Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients, *J. Crohns. Colitis. 2014; 8: 859–865.*

Для корреспонденции/Corresponding author  
Топчий Татьяна Борисовна/ Topchy Tatyana  
tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

---

# Первый опыт использования метапребиотической терапии в эрадикации *Helicobacter pylori*

О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, О.А. Проценко, И.Ю. Чичерин, И.П. Погорельский  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## The first experience of using meta-prebiotic therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*

O.N. Minushkin, I.V. Zverkov, O.A. Protsenko, I.Yu. Chicherin, I.P. Pogorelsky  
Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В настоящем сообщении оценена эффективность метапребиотика «Стимбифид-плюс» в эрадикации *Helicobacter pylori* (HP) у 30 больных хроническим гастритом, ассоциированным с персистенцией HP. Это подтверждается не только достижением эрадикации HP у 55% и 80% больных, но и эффективностью дозы (3000 мг – 55%; 4500 мг – 80%). Необходимы дальнейшие исследования для уточнения доз и продолжительности лечения метапребиотикам «Стимбифид - плюс».

**Ключевые слова:** метапребиотик, хронический гастрит, эрадикация HP.

### Abstract

In the present report, the effectiveness of metaprebiotics Stim bifid-plus in the eradication of HP in 30 patients with chronic gastritis (CG) associated with the persistence of HP was evaluated. This confirms not only the achievement of HP eradication in 55% and 80% of patients, but also the effectiveness of the dose (3000 mg - 55%; 4500 mg - 80%). Further research is needed to clarify the dosage and duration of treatment for the metaprebiotic "Stim bifid - plus".

**Key words:** metaprebiotic, chronic gastritis, HP eradication.

*Ссылка для цитирования: Минушкин О.Н., Зверков И.В., Проценко О.А., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П. Первый опыт использования метапребиотической терапии в эрадикации Helicobacter pylori. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 36-38.*

В зарубежной и отечественной литературе имеются единичные работы об использовании зарубежного пробиотика Pylopass (*Lactobacillus reuter* DSMZ17648) (в России известен как Хелинорм) в эрадикационном лечении HP у больных хроническим гастритом (ХГ) в течение 28 сут, при этом успешная эрадикация отмечена у 56% больных [1–3], хотя другие авторы предлагают их включать в стандартные эрадикационные схемы для снижения побочных эффектов от антибиотиков [4, 5]. В последнее время появились данные (диплом №503 на открытие, 2017 г. – Чичерин И.Ю. и соавт.) о влиянии метапребиотиков на флору желудочно-кишечного тракта, оказывающих бактерицидное действие, затрудняющее рост и размножение возбудителей кишечной инфекции. Наряду с вышеуказанными данными это дало нам основание использовать метапребиотик «Стимбифид - плюс» в эрадикации HP у больных ХГ.

В связи с этим в настоящей работе была поставлена задача – оценить эффективность мета-

пребиотика «Стимбифид-плюс» в эрадикационной терапии больных ХГ, ассоциированным с HP.

### Материалы и методы

В исследование было включено 30 больных ХГ, ассоциированным с HP - инфекцией. Исходно и в динамике исследования больным были проведены ЭГДС со взятием 2 биоптатов из слизистой оболочки (СО) пилорического отдела желудка (ПЖ) с последующими окрасками по Гимзе без дифференцировки и быстрым уреазным тестом (БУТ) для определения HP-инфекции, уреазный дыхательный тест (УДТ), опрос (согласно протоколу исследования).

Критерии включения: больные ХГ, ассоциированным с HP, в фазе обострения: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 80 лет; критерии исключения: язвенная болезнь желудка, сочетанные язвы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; декомпенсированные заболевания сердца, легких, печени, почек и опухоли,

наркомания, применение эрадикационной терапии менее чем за 4 нед до исследования.

Больные были рандомизированы на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 20 больных, получавших терапию «Стимбифид-плюс» в дозе 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки за 30 мин до еды (3000 мг/сут) в течение 14 дней, 2-я подгруппа – 10 больных, получавших терапию «Стимбифид-плюс» в дозе 3 таблетки (1500 мг) 3 раза в сутки за 30 мин до еды (4500 мг/сут) в течение 14 дней. Исследование проводилось как открытое контролируемое.

**Химическая структура «Стимбифид-плюс»:** метапребиотик является инновационной разработкой российских ученых научного общества «Микробиота» и состоит из двух компонентов – пребиотического и метабиотического. Узконаправленный пребиотический компонент – природные фруктоолигосахариды (ФОС) и фруктополисахариды (ФПС) с оптимизированным соотношением коротких (GFn, n = 2-8) и длинных (GFn, n=2-60) цепочек, что обеспечивает снабжение бифидобактерий питанием по всей длине толстой кишки. Метабиотический компонент – лактат кальция – является мощным стимулятором роста и размножения нормобиоты (патенты РФ). Сочетание в «Стимбифид-плюс» одновременно метабиотика и пребиотика с различными механизмами действия способствует безопасно и эффективно восстановлению собственной микробиоты кишечника, повышению колонизационной резистентности слизистой оболочки ЖКТ, что является предпосылкой успешной эрадикации НР-инфекции.

**Критериями эффективности лечения** были:

а) эндоскопические данные (снижение, купирование воспаления в желудке);

б) эффективность эрадикации НР -оценивали через 4-6 нед от начала лечения в 2 биоптатах из ПЖ (в 1-м биоптате – БУТ и во 2-м биоптате- морфологическое исследование с окраской по Гимзе без дифференцировки);

в) степень обсемененности НР в СОЖ исходно оценивалась по критериям, предложенным Л.И.Аруином и соавт. (1995), при этом выделяли: слабую степень обсемененности - до 20 микробов в поле зрения (п/з) (+), умеренную степень - от 20 до 50 микробов в п/з (++) и выраженную степень - 50 микробов и более в п/з (+++);

г) активность уреазы оценивали с помощью БУТ в биоптате из ПЖ по изменению цвета раствора из желтого в малиновый: до 1 ч реакция считалось выраженной (+++), от 1 до 3 ч – умеренной (++) и от 3 до 24 ч – слабой (+);

д) УДТ исходно и через 4-6 нед от начала лечения;

е) оценивалась безопасность и переносимость лечения по фиксации побочных эффектов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Stats Graphics 2000. Применялся метод анализа таблиц сопряженных признаков с вычислением критерия согласия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для сравнения цифровых данных двух выборок пользовались  $t$  – критерием Стьюдента и методом Фишера, считая достоверные различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ , для определения средней ошибки целых чисел применяли таблицы В.С.Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле  $M \pm 2\sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое показателя в контрольной группе,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение.

### Результаты исследования

Полученные результаты исследования больных 1-й подгруппы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Больные 1-й подгруппы, получавшие метапребиотик «Стимбифид-плюс» в дозе 3000 мг/сут

Методы и показатели	Исходно (%)		После терапии (%)	
<b>УДТ на НР-инфекцию</b>				
Отрицательный	0	0	11	55±11%*
Положительный	20	100%	9	45±11%*
<b>БУТ на НР в ПЖ</b>				
Отрицательный	0	0	11	55±11%*
Слабая реакция (+)	13	65±11%	3	15±8%*
Умеренная реакция (++)	5	25±10%	4	20±9%
Выраженная реакция (+++)	2	10±7%	2	10±7%
<b>ПЖ, обсемененность НР</b>				
Отрицательный	0	0	11	55±11%*
Слабая (+)	13	65±11%	3	15±8%*
Умеренная (++)	5	25±10%	4	20±9%
Выраженная (+++)	2	10±7%	2	10±7%

Примечание: \* достоверные различия по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным, после терапии эрадикация была достигнута у 11 пациентов (55%) и у 1 больного уменьшилась степень обсемененности с ++ до + в ПЖ, у остальных 8 пациентов умеренная (++) и выраженная (+++) степени обсемененности НР остались без изменений; ЭГДС в ТЖ показала, что число пациентов с поверхностным гастритом осталось прежним, а в ПЖ диффузный поверхностный гастрит у 7 па-

циентов (33%) – принял очаговую форму.

Таким образом, эрадикация НР показала, что метапребиотик «Стимбифид-плюс» в дозе 3000 мг оказался эффективным в достижении эрадикации у 55% больных при 14-дневном лечении: исходно у них степень обсемененности НР (+) была у 13 человек, (++) - у 5 человек и (+++) – у 2 человек. Эрадикация НР не была достигнута у 45% больных, при этом у 1 больного зафиксировано уменьшение активности воспаления и интенсивности обсеменения НР СОЖ с (++) до (+), что свидетельствует об эффективности эрадикации, но требует, по всей вероятности, большей продолжительности лечения.

Результаты исследования больных 2-й подгруппы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Больные 2-й группы, получавшие метапребиотик «Стимбифид-плюс» в дозе 4500 мг/сут

Методы и показатели	Исходно (%)		После терапии (%)	
<b>УДТ на НР - инфекцию</b>				
Отрицательный	0	0	8	80±13%*
Положительный	10	100%	2	20±13%*
<b>БУТ на НР в ПЖ</b>				
Отрицательный	0	0	8	80±13%*
Слабая реакция (+)	8	80±13%	2	20±13%*
Умеренная реакция (++)	2	20±13%	2	0
Выраженная реакция (+++)	0	0	0	0
<b>ПЖ, обсемененность НР</b>				
Отрицательный	0	0	8	80±13%*
Слабая (+)	8	80±13%	2	20±13%*
Умеренная (++)	2	20±13%	0	0
Выраженная (+++)	0	0	0	0

Примечание: \* достоверные различия по сравнению с исходным (p<0.05).

Как следует из табл. 2, исходно у больных 2-й подгруппы имелось в основном слабая степень обсемененности НР (+, 8 человек) и умеренная степень обсемененности НР (++, 2 человека); после терапии слабая степень обсемененности НР (+) сохранилась только у 2 человек. После терапии ЭГДС в ТЖ показала, что число пациентов с поверхностным гастритом осталось прежним, а в ПЖ диффузный поверхностный гастрит у 7 пациентов (70%) принял очаговую форму.

Таким образом, метапребиотик «Стимбифид-плюс» в дозе 4500 мг оказался эффективным в достижении эрадикации НР у 80% больных при 14-дневном лечении ХГ: исходно у них степень

обсемененности НР (+) была у 8 человек) и (++) - у 2 человек. Эрадикация НР не была достигнута в 20% случаев (2 человека), при этом у них частота обсемененности НР СОЖ не изменилась и составляла (+). По всей вероятности, для достижения эрадикации требуется более продолжительное лечение.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что метапребиотик «Стимбифид-плюс» эффективен в эрадикации НР у больных ХГ. Это подтверждается не только достижением эрадикации НР у 55 и 80% больных, но и эффективностью дозы (3000 мг – 55%; 4500 мг – 80%). Для окончательного суждения о возможности использования метапробиотика «Стимбифид-плюс» в эрадикации НР у больных с персистенцией НР-инфекции необходимы дальнейшие исследования (с оценкой суточной и курсовой доз препарата, продолжительности лечения).

### Литература

- Holz C. et al Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Reports. *Gut*. 2017; 11: 1128.
- Бордин Д.С. и др. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач*. 2016; 5: 106–110 [ Bordin DS et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in *Helicobacter pylori*. *Attending doctor*. 2016; 5: 106–110. In Russian].
- Mehling H, Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans. *Nutrients*. 2013; 5: 3062–3073.
- Минушкин О.Н, Зверков И.В, Ардатская М.Д. и др. Применение нормазе в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007; 5: 32–36 [ Minushkin ON, Zverkov IV, Ardatskaya MD et al. The use of normase in the complex treatment of duodenal ulcer associated with HP. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2007; 5: 32–36. In Russian].
- Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Факторы, влияющие на чувствительность уреазного теста при диагностике хеликобактерной инфекции. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2003; 3 (приложение): 20–21 [Khomeriki NM, Khomeriki SG. Factors affecting the sensitivity of the urease test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2003; 3 (suppl): 20–21. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author  
Зверков Игорь Владимирович/ Zverkov Igor  
prof.igor.zverkov@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Особенности терапии эрозивного эзофагита у пациентов с ишемической болезнью сердца

К.А. Бондарева, А.Г. Шулешова, Д.В. Данилов

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Features of treatment of erosive esophagitis in patients with coronary heart disease

K.A. Bondareva, A.G. Shuleshov, D.V. Danilov

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлены результаты лечения эрозивного рефлюкс-эзофагита, формируемого кислым и смешанным рефлюксом у пациентов с ИБС.

В исследование включены 238 пациентов с эрозивным эзофагитом, 126 из которых с ИБС. По результатам 24-часовой рН-импедансометрии пациентов основной группы с ИБС и контрольной группы без ИБС разделили на две подгруппы – с рефлюксом кислого болюса (176 пациентов) и со смешанным характером рефлюксата (62 пациента). В качестве препарата для проведения основного и поддерживающего лечения у пациентов с кислым рефлюксом использовался ИПП (Пантопразол). В период основного лечения пациенты обеих групп получали Пантопразол 80 мг/сут, а в период поддерживающей терапии – 40 мг/сут. Оценивалась динамика клинических симптомов и эндоскопической картины.

Пациенты со смешанным характером рефлюксата в период основного курса лечения получали ИПП (Пантопразол) 80 мг/сут и УДХК в дозировке 15 мг/кг/сут в течение 12 нед. В период поддерживающей терапии пациенты обеих групп принимали ИПП (Пантопразол) 40 мг/сут и УДХК в дозировке 5 мг/кг/сут.

По результатам исследования полная эпителизация дефектов слизистой оболочки пищевода наступила у 100% пациентов: у больных ИБС к 84-му дню терапии, у пациентов контрольной группы к 56-му дню основного курса терапии.

**Ключевые слова:** эрозивный эзофагит, кислый рефлюкс, смешанный рефлюкс, ишемическая болезнь сердца, Пантопразол, УДХК.

### Abstract

The article presents the results of the treatment of erosive reflux esophagitis, formed by "sour" and "mixed" refluxate in patients with coronary artery disease.

The study included 238 patients with erosive esophagitis, 126 of whom with CHD. According to the results of 24-hour pH-impedancemetry of patients of the main group (MG) with IHD and the control group (CG) without IHD, they were divided into two subgroups - with a "sour" bolus reflux (176 patients) and with a "mixed" refluxate nature (62 patients). IPP (Pantoprazole) was used as a drug for the primary and maintenance treatment of patients with "acidic" reflux. During the period of primary treatment, patients of both groups received Pantoprazole 80 mg / day, and during the period of maintenance therapy - 40 mg / day. The dynamics of clinical symptoms and endoscopic picture was evaluated.

Patients with a "mixed" nature of refluxate during the main course of treatment received IPP (Pantoprazole) 80 mg / day and UDCA at a dosage of 15 mg / kg / day for 12 weeks. In the period of maintenance therapy, patients of both groups took IPP (Pantoprazole) 40 mg / day and UDCA at a dosage of 5 mg / kg / day.

According to the results of the study, complete epithelialization of defects of esophageal mucosa occurred in 100% of patients.

In patients with coronary artery disease by the 84th day of therapy, in CG patients, this indicator was achieved by the 56th day of the main course of therapy.

**Key words:** erosive esophagitis, acid reflux, mixed reflux, coronary heart disease, pantoprazole, UDCA.

*Ссылка для цитирования: Бондарева К.А., Шулешова А.Г., Данилов Д.В. Особенности терапии эрозивного эзофагита у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 39-46.*

По распространенности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) выходит на лидирующие позиции среди других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и встречается у 20-40% населения. Частота встречаемости ГЭРБ в России составляет 11,6-23,6% [1].

Сочетание заболеваний сердечно-сосудистой

системы и органов ЖКТ довольно часто встречается в клинической практике. По данным литературы, от 35 до 50% пациентов с ИБС имеют рефлюкс-эзофагит той или иной степени выраженности, тогда как у 62,7% гастроэнтерологических больных встречаются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [3,18].

ГЭРБ нередко протекает с кардиальным синдромом, в связи с чем клиницистам зачастую приходится проводить дифференциальную диагностику между ИБС и патологией органов ЖКТ [2].

Учитывая близкое анатомическое положение и общность иннервации, загрудинную боль ишемической этиологии трудно дифференцировать с болью, обусловленной заболеваниями пищевода. Однако около 30% пациентов с жалобами на боли в области сердца имеют неизменные коронарные артерии. Некоронарогенные боли за грудиной могут быть вызваны психологическим стрессом, висцеральной гиперчувствительностью и гастроэзофагеальным рефлюксом [4]. Однако, не совсем понятно, почему воздействие кислоты на слизистую оболочку пищевода (СОП) ощущается одними пациентами как изжога, а другими – как ретростеральная боль, причем у части больных эти жалобы могут возникать одновременно или чередоваться. Сложно оценить степень влияния ГЭРБ на течение сердечно-сосудистой патологии, так как развитие болезни на соматически отягощенном фоне затрудняет диагностику и ведение данной группы пациентов и делает актуальным исследование, посвященное изучению течения данных заболеваний [5].

С патофизиологической точки зрения эрозивная рефлюксная болезнь является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта [6]. Избыточное желудочное кислотообразование способствует, с одной стороны, манифестации клинических проявлений ГЭРБ, развитию более тяжелых форм ГЭРБ, а с другой – высокой частоте рецидивов после прекращения лечения. В свою очередь, гастроэзофагеальный рефлюкс может провоцировать развитие коронарораспазма и нарушение ритма сердца, возникновение приступа стенокардии а также, усугублять течение ИБС.

В ряде исследований (Алексеева О.П. и соавт., 2006; Roman С. et al., 2014) было показано, что дополнительное назначение ИПП пациентам с ГЭРБ и ИБС оказалось эффективным в плане снижения частоты приступов фибрилляции предсердий и снижения потребности в нитратах. Однако на сегодняшний день общая частота случаев клинической неэффективности антисекреторной терапии больных с ГЭРБ составляет до 40%. Одной из наиболее вероятных причин неэффективности ИПП считается заброс щелочного кишечного содержимого [7]. Наличие желчных рефлюксов может быть потенциальной причиной сохранения симптомов

у больных с ГЭРБ, получающих ИПП. Повышение дозы ИПП в данном случае не дает должного эффекта, несмотря на снижение продукции соляной кислоты, уменьшение общего объема желудочного секрета и, как следствие, объема рефлюктата [19]. Конъюгированные желчные кислоты усиливают цитотоксическое воздействие на СОП в условиях кислого рН, потенцируя разрушающее действие соляной кислоты [14]. Для ослабления повреждающего действия компонентов желчи показано добавление к антисекреторной терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [11, 19].

Применение современных методов диагностики, в частности 24-часовой рН-импедансометрии, позволяет выявить наличие патологических рефлюксов у пациентов с ИБС и подобрать соответствующую терапию [8, 9, 15, 17]. Преимуществами суточной комбинированной рН-импедансометрии является уточнение диагноза ГЭРБ у больных с внепищеводными проявлениями, а также возможность оказания дифференцированной помощи больным с преобладанием различных видов рефлюксов.

Цель исследования: оценить эффективность терапии эрозивного эзофагита у пациентов с ИБС в зависимости от характера рефлюктата.

#### Материалы и методы

В наше исследование были включены 238 пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в возрасте от 18 до 89 лет, из которых 126 пациентов с ИБС. Среди включенных в исследование пациентов были 92 – женщины (средний возраст составил  $62,2 \pm 9,8$  года) и 146 мужчин (средний возраст –  $61,3 \pm 4,9$  года).

Эндоскопическое исследование проводилось на видеосистеме «OLYMPUS EVIS EXERA II» (Япония) с осмотром в режимах NBI+ZOOM и с биопсией слизистой оболочки пищевода для морфологического исследования.

По результатам 24-часовой рН-импедансометрии, выполненной всем пациентам на первом этапе исследования, выявлено 176 пациентов с патологическим рефлюксом кислого болюса и 62 пациента со смешанным характером рефлюктата. Для решения поставленных задач и для оценки эффективности курсового и поддерживающего лечения пациенты с кислым рефлюктатом разделены на две группы: основную группу (ОГ) – 92 пациента с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) и ИБС, и контрольную группу (КГ) – 84 пациента с ЭЭ без ИБС. Пациенты обеих групп принимали ИПП (Пантопразол) в дозировке 40 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в течение всего кур-



сового лечения (минимальные сроки составляли 56 дней). При достижении полной эпителизации СОП пациентов обеих групп переводили на поддерживающую терапию ИПП (Пантопразол) в дозе 40 мг\сут за 30 мин до еды сроком не менее 2 мес.

Пациенты со смешанным рефлюктом были также разделены на две группы: ОГ – 34 пациента, страдающих эрозивным рефлюкс-эзофагитом и ИБС, и КГ – 28 пациентов с ЭЭ без ИБС. Для курсовой терапии использовали комбинацию препаратов ИПП (Пантопразол) в дозе 40 мг 2 раза в день за 30 мин до еды и УДХК 15 мг/кг/сут на протяжении всего курсового лечения (минимальные сроки составляли 84 дня). При достижении эпителизации дефектов СОП пациентов ОГ и КГ переводили на поддерживающую терапию ИПП (Пантопразол) в дозе 40 мг 1 раз в день за 30 мин до еды, а также УДХК в дозе 5 мг/кг/сут на срок не менее 8 нед. Эндоскопическая оценка проводилась на 28-й и 56-й дни основного курса лечения и поддерживающей терапии с использованием Лос-Анджелесской классификации.

#### Результаты собственных исследований

Эндоскопическая оценка степени тяжести эрозивного эзофагита (ЭЭ) проводилась с помощью Лос-Анджелесской классификации. Повторные визиты совершались пациентами каждые 28 дней основного курса лечения и курса поддерживающей терапии для регистрации жалоб и проведения контрольной ЭГДС.

Среди пациентов в группе с патологическим рефлюксом кислого болюса степень А ЭЭ выявлена у 34,8% пациентов ОГ и у 40,5% пациентов КГ. Степень В ЭЭ зафиксирована у 38 и 34,5% пациентов ОГ и КГ соответственно. Реже встречалась степень С ЭЭ – у 15,2% пациентов ОГ и 13,1% пациентов КГ. В обеих группах с равной частотой фиксировалась степень D ЭЭ – у 12 и 11,9% пациентов ОГ и КГ соответственно (табл. 1).

В группе со смешанным рефлюктом среди пациентов ОГ степень А эрозивного эзофагита

диагностирована у 38,2% пациентов, степень В ЭЭ – у 41,2% пациентов. У пациентов КГ степень А ЭЭ выявлена у 42,9% пациентов, степень В эрозивного эзофагита – в 28,6% случаев. В обеих группах практически с равной частотой фиксировалась степень С ЭЭ (ОГ- 14,7%, КГ – 14,3%), реже встречалась степень D ЭЭ – у 5,9% пациентов ОГ и у 3,5% пациентов КГ (табл.2).

Таблица 2

Распределение пациентов с патологическим рефлюксом смешанного болюса в зависимости от степени тяжести ЭЭ согласно Лос-Анджелесской классификации (n=62)

Степень ЭЭ	ОГ (n=34)	КГ (n=28)
A	13 (38,2%)	12 (42,9%)
B	14 (41,2%)	11 (39,3%)
C	5 (14,7%)	4 (14,3%)
D	2 (5,9%)	1 (3,5%)

В табл. 1 и 2 показано, что пациенты ОГ и КГ сопоставимы по частоте встречаемости различных степеней тяжести эрозивного рефлюкс-эзофагита согласно Лос-Анджелесской классификации.

#### Результаты терапии эрозивного эзофагита, формируемого «кислым» рефлюктом

Пациенты, имеющие кислый характер рефлюктата, для решения поставленных задач были разделены на две равные, сопоставимые по предъявляемым жалобам группы – с ЭЭ и ИБС, и с эрозивным рефлюкс-эзофагитом без ИБС (табл. 3). Наиболее распространенными жалобами среди пациентов обеих групп были изжога, боли за грудиной, отрыжка. Жалобы на ощущение горечи во рту отсутствовали в обеих группах.

К 28-му дню основного курса лечения наблюдалось уменьшение степени выраженности основных жалоб - изжога сохранялась у 48,9% пациентов ОГ, что достоверно ниже по сравнению с исходными показателями и достоверно выше, чем в КГ ( $p < 0,05$ ). Боли за грудиной и перебои в работе сердца регистрировались у 53,4 и 35,9% пациентов ОГ соответственно, что достоверно выше по сравнению с показателями КГ ( $p < 0,05$ ). С увеличением сроков лечения было отмечено дальнейшее уменьшение выраженности данных симптомов. К 56-му дню среди пациентов ОГ изжога регистрировалась у 11,9% больных, периодически возникающие боли за грудиной - у 12%, ощущение кислоты во рту - у 7,6% пациентов, что достоверно выше по сравнению с показателями КГ ( $p < 0,05$ ). У пациентов КГ симптомы изжоги, так же, как и дисфагии, ощущение

Таблица 1

Распределение пациентов с патологическим рефлюксом кислого болюса в зависимости от степени тяжести ЭЭ согласно и Лос-Анджелесской классификации (n=176)

Степень ЭЭ	ОГ (n=92)	КГ (n=84)
A	32 (34,8%)	34 (40,5%)
B	35 (38%)	29 (34,5%)
C	14 (15,2%)	11 (13,1%)
D	11 (12%)	10 (11,9%)

Динамика клинических симптомов на фоне курсовой терапии у пациентов исследуемых групп (n=176)

Симптомы	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)
Изжога	89 (96,7%)	70 (83,3%)	45*, ****(8,9%)	22 (26,1%)	11**, + (11,9%)	0	0***	0
Регургитация	27 (29,3%)	20 (23,8%)	19 (20,6%)	11 (13%)	8 (8,7%)	2 (2,4%)	7 (7,6%)	2(2,4%)
Отрыжка	49 (53,2%)	44 (52,3%)	25* (27,1%)	18 (21,4%)	14 +(15,2%)	7 (8,3%)	10(10,7%)	2(2,4%)
Дисфагия	25 (27,1%)	17 (20,2%)	14 (14,9%)	8 (9,5%)	4 (4,3%)	0	0	0
Ощущение кислоты во рту	49 (53,2%)	18 (21,4%)	31**** (33,7%)	11 (13%)	7 + (7,6%)	0	0***	0
Ощущение горечи во рту	0	0	0	0	0	0	0	0
Ком в горле	13 (14,1%)	7 (8,4%)	1 (1,08%)	1 (1,1%)	0	0	0	0
Боль за грудиной	87 (94,6%)	63 (75%)	51*, ****(53,4%)	28 (33,3%)	11**, +(12%)	0	7 (7,6%)	0
Сердцебиение, перебои	65 (70,6%)	19 (22,6%)	33* , ****(35,9%)	3 (3,6%)	9 **, +(9,7%)	0	3 (3,3%)	0

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 28-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 28-й и 56-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 56-й и 84-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 28-й день курсовой терапии ( $p<0,05$ ); + - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии ( $p<0,05$ ).

Таблица 4

Динамика результатов эндоскопического исследования у пациентов исследуемых групп на фоне курсового лечения (n=176)

Степень ЭЭ	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день
	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)
Дефектов СОП не выявлено	0	0	36****(39,1%)	64(76,2%)	69**, + (75%)	84(100%)	92***, ++ (100%)
A	32 (34,8%)	34 (40,5%)	22* (23,9%)	8 (9,5%)	10 (10,9%)	0	0
B	35 (38%)	29 (34,5%)	18 (19,6%)	6 (7,1%)	8 (8,7%)	0	0
C	14 (15,2%)	11 (13,1%)	9 (9,8%)	3 (3,6%)	3 (3,3%)	0	0
D	11 (12%)	10 (11,9%)	7 (7,6%)	3 (3,6%)	2 (2,1%)	0	0

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 28-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 28-й и 56-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 56-й и 84-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 28-й день курсовой терапии ( $p<0,05$ ); + - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии ( $p<0,05$ ); ++ - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 84-й день курсовой терапии ( $p<0,05$ ).

ния кислоты во рту, боли за грудиной и ощущение перебоев в работе сердца полностью регрессировали. По завершении курса основной терапии, к 84-му дню, пациентов ОГ изжога не беспокоила, исчезло ощущение кислоты во рту, что достоверно выше по сравнению с показателями на момент начала лечения ( $p<0,05$ ). Периодически возникающие боли за грудиной и перебои в работе сердца регистрировались в 7,6 и 3,3% случаев соответственно.

Анализ динамики результатов эндоскопического исследования показало, что полной эпителизации дефектов СОП удалось достигнуть к 56-му дню основного курса лечения у 100% пациентов КГ и к 84-му дню у всех пациентов ОГ (табл.4).

Поддерживающая терапия в обеих группах продолжалась 56 дней. К 28-му дню терапии пациентов ОГ перестала беспокоить боль за грудиной, перебои в работе сердца сохранялись у 3,3% пациентов до окончания лечения. Жалобы на регургитацию снизились до 3,3% в ОГ и 2,4% в КГ и периодически возникали до окончания лечения. Среди пациентов ОГ и КГ рецидивов жалоб на изжогу и боли за грудиной не отмечено. Динамика клинических проявлений представлена в табл. 5.

В результате курса основной терапии наступила полная эпителизация дефектов СОП. При оценке динамики эндоскопической картины в обеих группах достоверных различий получить не удалось ( $p>0,05$ ).

Динамика клинических симптомов на фоне поддерживающей терапии у пациентов исследуемых групп (n=176)

Симптомы	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)	ОГ (n=92)	КГ (n=84)
Изжога	0	0	0	0	0	0
Регургитация	7 (7,6%)	2 (2,4%)	3 (3,3%)	2 (2,4%)	3 (3,3%)	2 (2,4%)
Отрыжка	10 (10,7%)	2 (2,4%)	5 (5,4%)	2 (2,4%)	4 (4,3%)	2 (2,4%)
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Ощущение кислоты во рту	0	0	0	0	0	0
Ощущение горечи во рту	0	0	0	0	0	0
Ком в горле	0	0	0	0	0	0
Боль за грудиной	7 (7,6%)	0	0	0	0	0
Сердцебиение, перебои	3 (3,3%)	0	3 (3,3%)	0	3 (3,3%)	0

### Результаты терапии эрозивного эзофагита, формируемого смешанным рефлюктом

Для оценки эффективности основной терапии в лечении эрозивного эзофагита, формируемого смешанным рефлюктом, пациентов также разделили на две равные, сопоставимые по предъявляемым жалобам группы (табл. 6).

Как видно из табл. 6, к 28-му дню курсовой терапии количество пациентов в ОГ с жалобами на изжогу снизилось до 67,6%, что достоверно выше, чем у пациентов КГ (32,3%), а с жалобами на боли за грудиной и перебоями в работе сердца - до 35,3 и 38,2% соответственно, что также достоверно выше показателей КГ ( $p < 0,05$ ). На фоне проводимой терапии комбинацией препаратов ИПП и УДХК наблюдалось дальнейшее

уменьшение выраженности отмеченных симптомов. К 84-му дню среди пациентов ОГ изжога регистрировалась достоверно реже (14,7% случаев) по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Жалобы на горечь во рту и боли за грудиной периодически предъявляли 8,8% пациентов ОГ, что достоверно меньше по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

Эндоскопическое исследование на 28-й день основной терапии показало положительную динамику в обеих группах (табл. 7).

Как видно из табл. 7, у 3% пациентов ОГ наступила полная эпителизация эрозий СОП, к 56-му дню этот показатель составил 35,3%, что достоверно выше по сравнению с показателями на момент начала лечения и ниже ( $p < 0,05$ ) по срав-

Таблица 6

Динамика клинических симптомов на фоне курсовой терапии у пациентов исследуемых групп (n=62)

Симптомы	Исходно		28 день		56 день		84 день	
	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)
Изжога	28 (82,3%)	21 (75%)	23*** (67,6%)	11 (32,3%)	11* (32,3%)	4 (14,3%)	5** (14,7%)	0
Регургитация	13 (38,2%)	10 (35,7%)	10 (29,4%)	6 (21,4%)	7 (20,6%)	4 (14,3%)	4 (11,8%)	2 (7,1%)
Отрыжка	20 (58,8%)	19 (67,8%)	18 (52,9%)	12 (42,8%)	7 (20,6%)	6 (21,4%)	5** (8,8%)	3 (10,7%)
Дисфагия	9 (26,4%)	5 (17,8%)	4 (11,7%)	2 (7,1%)	1 (2,9%)	0	0	0
Ощущение кислоты во рту	16 (47%)	3 (10,7%)	7*** (20,9%)	0	0*	0	0**	0
Ощущение горечи во рту	21 (61,7%)	10 (35,7%)	10 (29,4%)	5 (17,8%)	8 (23,5%)	3 (10,7%)	3** (8,8%)	0
Ком в горле	3 (8,8%)	2 (7,1%)	1 (2,9%)	0	0	0	0	0
Боль за грудиной	25 (73,5%)	12 (42,8%)	12*** (35,3%)	3 (10,7%)	7**** (20,6%)	0	3** (8,8%)	0
Сердцебиение, перебои	25 (73,5%)	11 (39,3%)	13*** (38,2%)	3 (10,7%)	5* (14,7%)	0	2** (5,8%)	0

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 56-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 84-й дни курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 28-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии ( $p < 0,05$ ).

Динамика результатов эндоскопического исследования у пациентов исследуемых групп на фоне курсового лечения (n=62)

Степень ЭЭ	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)
Дефектов СОП не	0	0	1 (3%)	3 (10,7%)		28 (100%)	34**(100%)	28 (100%)
A	13 (38,2%)	12 (42,9%)	18 (52,9%)	19 (67,9%)	15 (44,1%)	0	0	0
B	14 (41,2%)	11 (39,3%)	10 (29,4%)	4 (14,3%)	5 (14,7%)	0	0	0
C	5 (14,7%)	4 (14,3%)	3 (8,8%)	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0	0	0
D	2 (5,9%)	1 (3,5%)	2 (5,8%)	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0	0	0

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 56-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ на 0-й и 84-й дни курсовой терапии ( $p<0,05$ ); \*\*\* - различия достоверны при сравнении количества пациентов ОГ и КГ на 56-й день курсовой терапии ( $p<0,05$ ).

нению с показателями КГ (100%). В ходе дальнейшего лечения к 84-му дню у всех пациентов ОГ наступила полная эпителизация дефектов СОП, что позволило перейти к поддерживающей терапии.

К поддерживающей терапии приступили все пациенты ОГ и КГ. В начале курса поддерживающей терапии изжога регистрировалась у 14,7% пациентов ОГ и полностью отсутствовала у пациентов КГ, при этом рецидивировала в течение всего курса поддерживающей терапии. В ОГ количество пациентов с ощущением горечи во рту с 8,8% снизилось до 2,9% к 28-му дню поддерживающей терапии, к 56-му дню лечения данный симптом полностью регрессировал, в то время как в КГ эта жалоба отсутствовала. Жалобы на боли за грудиной и перебои в работе сердца регрессировали к 28-му дню терапии у пациентов ОГ, рецидивов не отмечено (табл. 8).

В результате курса основной терапии наступила полная эпителизация эрозий СОП. При

этом анализ динамики эндоскопической картины не выявил статистически значимых различий в обеих группах. Рецидивов эрозий не отмечено.

### Обсуждение

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения как эрозивного эзофагита, так и ИБС, остается очень много неразрешенных вопросов. Наличие общих факторов риска, сходные клинические проявления могут вызывать развитие синдрома взаимного отягощения коронарной патологии и патологии пищевода, что создает трудности в дифференциальной диагностике и своевременной постановке диагноза [12, 13]. ИБС и эрозивная форма ГЭРБ, как и многие хронические заболевания, требуют длительной и постоянной терапии с применением нескольких препаратов, зачастую вступающих в лекарственное взаимодействие друг с другом. Односторонний подход к лечению эрозивного эзофагита у пациентов с ИБС, который в классическом представ-

Таблица 8

Динамика клинических симптомов на фоне поддерживающей терапии у пациентов исследуемых групп (n=62)

Симптомы	Исходно		28 день		56 день	
	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)	ОГ (n=34)	КГ (n=28)
Изжога	5 (14,7%)	0	0	0	0	0
Регургитация	4 (11,8%)	2 (7,1%)	1 (2,9%)	0	0	0
Отрыжка	5 (8,8%)	3 (10,7%)	2 (5,8%)	0	0	0
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Ощущение кислоты во	0	0	0	0	0	0
Ощущение горечи во рту	3 (8,8%)	0	1 (2,9%)	0	0	0
Ком в горле	0	0	0	0	0	0
Боль за грудиной	3 (8,8%)	0	0	0	0	0
Сердцебиение, перебои	2 (5,8%)	0	0	0	0	0

лении связан с забросом кислого содержимого в пищевод, недостаточно эффективен. С внедрением в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии стало ясно, что характер патологического рефлюктата у пациентов с симптомами ГЭРБ может быть не только кислым, но также желчным и смешанным, что может объяснить неэффективность лечения с использованием только ИПП. Конъюгированные желчные кислоты и лизолецитин оказывают более выраженное повреждающее действие на слизистую пищевода при кислом рН, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита [16]. Основными направлениями в профилактике и лечении неких гастрозофагеальных рефлюксов являются нормализация эзофагогастродуоденальной моторики, функции желчевыводящей системы и антисекреторная терапия. В терапии эрозивного эзофагита со смешанным характером рефлюктата для уменьшения агрессивности билиарного рефлюктата рекомендуется, кроме ингибиторов протонной помпы, назначать препараты УДХК. Это обосновано тем, что происходит вытеснение пула гидрофобных желчных кислот, а также встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточных мембран, за счет чего реализуется цитопротективный эффект. Включение препарата УДХК в комплекс терапии больных с сердечно-сосудистой патологией, помимо всего, может иметь патогенетическое значение в отношении коррекции гиперлипидемии и целесообразно в комплексной терапии со статинами у пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [20].

В случае выявления патологического рефлюкса кислого болюса назначение ИПП (Пантопразола) является обоснованным, так как приводит к нормализации внутрипищеводного рН, улучшает клиническое течение заболевания и повышает качество жизни пациентов с ИБС за счет снижения количества и продолжительности приступов ретростеральных болей. Выбор пантопразола в терапии ЭЭ у пациентов с ИБС обусловлен минимальными рисками межлекарственного взаимодействия и возможностью длительного безопасного приема препарата [13].

В нашем исследовании в лечении эрозивного эзофагита, формируемого кислым рефлюктатом, у пациентов с ИБС показана эффективность назначения в качестве основной терапии Пантопразола в дозе 80 мг/сут, что привело к достоверному снижению частоты и интенсивности основных симптомов заболевания (изжоги, ретростеральных болей) и полной эпителизации эрозий СОП к 84-му дню основного курса лечения. Более длитель-

ная регрессия клинических симптомов и эпителизация эрозивно-язвенных дефектов СОП, возможно, связана с несколькими факторами агрессии – забросом кислого рефлюктата, а также приемом антиангинальных препаратов, дезагрегантов пациентами с ИБС, усугубляющих пищеводный заброс и отягощающих течение ГЭРБ.

Пациентам со смешанным рефлюксом показано назначение комбинации препаратов ИПП и УДХК. Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности комбинации препаратов ИПП (Пантопразол) в дозе 80 мг/сут и УДХК 15мг/кг/сут, приведшей к полной эпителизации дефектов СОП к 84-му дню основной терапии, а поддерживающая терапия в течение 56 дней (ИПП Пантопразол) в суточной дозе 40 мг и УДХК 5мг/кг/сут позволила сохранить эффект, достигнутый в ходе курсового лечения.

### Выводы

1. В терапии эрозивного эзофагита, формируемого кислым рефлюктатом, у пациентов с ИБС показано назначение ИПП (Пантопразол) в дозировке 80 мг/сут в период основного курса лечения, на срок не менее 56 дней; курс поддерживающей терапии в дозировке 40 мг/сут составляет не менее 2 мес.

2. В лечении эрозивного эзофагита, формируемого смешанным рефлюктатом, у пациентов с ИБС, показана комбинация препаратов ИПП (Пантопразол) в дозе 80мг/сут и УДХК 15мг/кг/сут в качестве основного курса терапии длительностью не менее 84 дней. Для поддерживающей терапии, оправдано применение комбинации ИПП (Пантопразол) в суточной дозе 40 мг и УДХК в дозе 5мг/кг/сут сроком не менее 2 мес.

### Литература

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ»). *Терапевтический архив*. 2011; 1: 45–50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS et al. Results of multicenter trial «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» («MEGRE»). *Ther. Archive* 2011; 1: 45–50. In Russian].
2. Асадуллаев С.Х., Бадалова С.А., Шамсиддин Ихаб, Олимов Ф.Т., Одинаев Ш.Ф. Факторы риска и клинические проявления гастроэзофагеальной болезни на фоне соматической патологии. *Вестник Авиценны*. 2013; 1: 74–78 [Asadullayev SH, Badalova SA, Shamsiddin Ihab, Alimov FT, Odinaev ShF. Risk factors and clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease due to somatic diseases. «Avicenna». 2013; 1: 74–78. In Russian].
3. Звенигородская Л.А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2006; 2: 45–48 [Zvenigorodskaya LA. Features of the course of gastroesophageal reflux disease in elderly patients with concomitant coronary heart disease. *Ther. Archive*. 2006; 2: 45–48. In Russian].

4. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Лучкова А.Э., Машарова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у людей пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2007; 13(1): 38-49 [Lazebnik LB, Vasiliev YV, Lychkova AE, Masharova AA. Gastroesophageal reflux disease in elderly people. *Clinical gerontology*. 2007; 13(1): 38-49. In Russian].

5. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л. Боли в области сердца, не связанные с кардиальной патологией. Причины, механизмы и тактика врача. *Consilium medicum*. 2011; 13(1): 80-84 [Maev IV, Kazulin AN, Yurenev GL. Pain in the heart, not associated with cardiac pathology. Causes, mechanisms and tactics of the doctor. *Consilium medicum*. 2011; 13(1): 80-84. In Russian].

6. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии ГЭРБ. *Медицинский совет*. Заболевания пищевода и желудка. 2017; 15: 28-35 [Trukhan DI, Grishchikina IA. Actual aspects of anti-secretor therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinsky совет*. Diseases of the esophagus and stomach. 2017; 15: 28-35. In Russian]. doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-28-35.

7. Данилов Д.В., Шулепова А.Г., Зверков И.В., Бондарева К.А. Комбинированная терапия эрозивной формы ГЭРБ у пациентов, имеющих смешанный характер рефлюксата. *Медицинский совет*. 2017; 15: 23-26 [Danilov DV, Shuleshova AG, Zverkov IV, Bondareva KA. Combination therapy of erosive form of GERD in patients with the mixed character of refluatate. *Meditsinsky совет*. 2017; 15: 23-26. In Russian]. doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-23-26.

8. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д. Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017; 89(2): 76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Kucheryavy YuA, Andreev DN. Possibilities of pH-impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic archive*. 2017; 89(2): 76-83. In Russian]. doi 10.17116/terarkh201789276-83.

9. Aky z F, Uyan kogu A, Ermis F. et al. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: An esophageal impedance-pH study. *World J Gastroenterol.*, 2015; 21(10): 3030-4. doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.3030.

10. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010; 2: 53-58 [Bordin DS. How to choose a proton pump inhibitor for a patient with GERD? *Experimental and clinical gastroenterology*, 2010; 2: 53-58. In Russian].

11. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н.С. Некоторые подходы к лечению больных с рефлюкс-эзофагитом, перенесших резекцию желудка. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014; 4: 18-24 [Minushkin ON, Maslovsky LV, Shuleshova AG, Nazarov NS. Some approaches to the treatment of patients with reflux esophagitis after gastric resection. *Kremlin Medicine Journal*. 2014; 4: 18-24. In Russian].

12. Johnson D. A. I., Chilton R., Liker H. R. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med*. 2014, 126 (3): 239–245. Doi:10.3810/pgm.2014.05.2772.

13. Лазебник Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Гастроэнтерология*. 2018; 7(151): 58-59 [Lazebnik L. B. Gastroesophageal reflux disease in patients with cardiovascular diseases. *Gastroenterology*. 2018; 7(151): 58-59. In Russian].

14. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes A. M. Proton Pump Inhibitor Use May Not Prevent High-grade Dysplasia and Oesophageal Adenocarcinoma in Barrett's Oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2014, 39(9): 984-991. Doi:10.1111/apt.12693.

15. Кайбышева В.О., Шаповальянц С.Г. Роль функциональных методов исследования в диагностике и выборе лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 3: 9-18 [Kaibysheva VO, Shapovalyants SG. The role of functional study methods in diagnostics and choice of treatment of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Evidence-based gastroenterology*. 2017; 3: 9-18. In Russian]. DOI: 10.17116/dokgastro2017639-18.

16. Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии. *РМЖ*. 2017; 10: 707–710 [Trukhmanov AS., Evsyutina YuV. Heartburn in gastroesophageal reflux disease – the mechanism of development and approaches to therapy. *RMJ*. 2017; 10: 707-710. In Russian].

17. Данилов Д.В., Шулепова А.Г., Бондарева К.А. Современные возможности лечения эрозивного эзофагита. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 6(1): 26-30 [Danilov DV, Shuleshova AG, Bondareva KA. The current state of the art in the treatment of erosive esophagitis. *Evidence-based gastroenterology*. 2017; 6(1): 26-30. In Russian]. Doi: 10.17116/dokgastro20176126-30.

18. Шулепова А.Г., Голикова З.Н., Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Старостенко А.В. Профилактика кровотечений из эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных патологией сердечно-сосудистой системы. *Медицинский вестник МВД*. 2013; 6(67): 21-25 [Shuleshova AG, Golikova ZN, Minushkin ON, Maslovsky LV, Starostenko AV. Prophylaxis of bleeding from erosive and ulcerative lesions of upper gastrointestinal tract in patients with cardiovascular pathology. *MVD Inform*. 2013; 6(67): 21-25. In Russian].

19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018; 8:4-12 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Rumyantsev DE. Modern achievements in the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease// *Therapeutic archive*. 2018; 8:4-12. In Russian]. Doi.org/10.26442/terarkh20189084-12.

20. Вирясова О.В., Дементьева Р.Е. Новые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в кардиологии. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2015; 3(11): 123-127 [Viryasova OV, Dementieva RE. New aspects of the use of ursodeoxycholic acid in cardiology. *Journal of Penza state University*. 2015; 3(11): 123-127. In Russian].

#### Для корреспонденции/Corresponding author

Бондарева Кристина Александровна/ Bondareva Kristina Sport891@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Сравнительная характеристика эффективности и переносимости 10 и 14 дневных курсов эрадикационной терапии пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

М.А. Бутов, Т.В. Жесткова, Л.И. Карпова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

## Comparative characteristics of the efficacy and tolerability of 10 and 14 day courses of eradication therapy of patients with diseases associated with *Helicobacter pylori*

M.A. Butov, T.V. Zhestkova, L.I. Karpova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

### Аннотация

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость 10- и 14-дневных курсов четырехкомпонентной эрадикационной терапии на основе кларитромицина, амоксициллина, висмута трикалия дицитрата и ИПП у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Пациентам с наличием показаний к эрадикации *H. pylori* проводили стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалием дицитратом, продолжительностью 10 или 14 дней. Оценивали переносимость и эффективность лечения. Эффективность эрадикации оценивали не ранее чем через 4 нед после окончания курса быстрым уреазным тестом и/или определением антигена *H. pylori* в кале. Пролечено 50 лиц (средний возраст  $49,6 \pm 2,0$  года). 10-дневную терапию прошли 24 пациента, 14-дневную – 26 больных. Нежелательные побочные реакции в ходе 10- и 14-дневного лечения были соответственно у 25 и 19,2% лиц ( $p=0,62$ ). Успешная эрадикация без учета продолжительности лечения достигнута у 43 пациентов (90,7%). Из 19 лиц, получавших 10-дневную терапию, эрадикация была эффективна у 17 пациентов (89,5%). Из 24 больных, получавших 14-дневное лечение, эрадикация достигнута у 22 пациентов (91,7%). Достоверных различий эффективности 10- и 14-дневных курсов эрадикации нет ( $p=0,81$ ).

Переносимость 10- и 14-дневных курсов четырехкомпонентной эрадикационной терапии на основе кларитромицина, амоксициллина, висмута трикалия дицитрата и ИПП у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями не имеет достоверных различий по количеству нежелательных побочных реакций (у 25 и 19,2% пациентов соответственно,  $p=0,62$ ).

Стандартная тройная эрадикационная терапия, усиленная висмутом трикалием дицитратом, длительностью 10 и 14 дней одинаково эффективна, соответственно у 89,5 и 91,7% лиц ( $p=0,81$ ).

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эффективность, переносимость, эрадикационная терапия.

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy and tolerability of 10 and 14 - day courses of four-component eradication therapy based on clarithromycin, amoxicillin, bismuth trical dicitrate and PPI in patients with *H. pylori* – associated diseases. **Materials and Methods.** Patients with indications for *H. pylori* eradication were treated with standard triple therapy reinforced bismuth- tricalcium dicitrate with in duration of 10 or 14 days. Tolerability and effectiveness of treatment were evaluated. The efficacy of eradication was assessed no earlier than 4 weeks after the end of the course by rapid urease test and/or determination of *H. pylori* antigen in feces. **Results.** 50 persons aged  $49.6 \pm 2.0$  years were treated. 24 patients received 10 - day therapy and 26 patients received 14 - day therapy. Undesirable adverse reactions during 10 and 14 - day treatment were respectively in 25% and 19.2% of persons ( $p=0,62$ ).

Successful eradication excluding duration was achieved in 43 patients (90.7%). Of the 19 patients treated with 10 - day therapy, 17 persons (89.5%) had effective eradication. Of the 24 patients that received a 14 - day course of treatment, eradication was achieved in 22 patients (91.7%). There are no significant differences in the effectiveness of the 10 and 14 - day courses of eradication ( $p=0,81$ ).

**Conclusion:** 1. The tolerability of the 10 and 14-day courses of four-component eradication therapy based on clarithromycin, amoxicillin, bismuth trical dicitrate and PPI in patients with *H. pylori* – associated diseases has no significant differences in the number of adverse reactions (respectively in 25% and 19.2% of patients,  $p=0,62$ ).

2. Standard triple eradication therapy reinforced bismuth dicitrate tricalcium within duration of the 10 and 14 days are equally effective respectively with 89.5% and 91.7% ( $p=0,81$ ).

**Key words:** *Helicobacter pylori*, efficacy, tolerability, eradication therapy.

*Ссылка для цитирования: Бутов М.А., Жесткова Т.В., Карпова Л.И. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости 10 и 14 дневных курсов эрадикационной терапии пациентов с заболеваниями, ассоциированными с Helicobacter pylori. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 47-50.*

Медико-социальные проблемы, связанные с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), являются актуальной темой современных научных изысканий. Эрадикация *H. pylori*, направленная на лечение и профилактику индуцированных инфекцией заболеваний, приносит клинические и экономические выгоды [1,2]. Данные российских исследований указывают на высокую инфицированность населения хеликобактериозом, что актуально и для Рязанского региона, где распространенность инфекции *H. pylori* в 2017 - 2018 гг. составила 65,6% [3]. Несмотря на имеющиеся клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, анализ применения схем эрадикационного лечения в реальной клинической практике выявил значимые отступления от некоторых положений документа [4-6]. Неоднозначные результаты оценки эффективности эрадикационной терапии при различной длительности ее проведения ставят вопрос о целесообразности назначения 14-дневного режима [5-7]. Данная ситуация осложняется опасениями практикующих врачей по поводу ухудшения переносимости длительно назначаемой комбинации препаратов, которые не закреплены в имеющихся инструкциях к применению. Поэтому изучение переносимости и эффективности различных схем эрадикации является актуальной и востребованной темой современных исследований.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость 10- и 14-дневных курсов четырехкомпонентной эрадикационной терапии на основе кларитромицина, амоксициллина, висмута трикалия дицитрата и ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты прошедшие лечение в амбулаторных или стационарных условиях по поводу *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Для первичного выявления инфекции *H. pylori* были использованы один или более диагностических тестов: определение антител к *H. pylori* методом ИФА – у 53,7%, быстрый уреазный тест – у 33,3%, определение антигена *H. pylori* в кале методом ИФА – у 11,1%, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка – у 1,85%, аммиачный дыхательный тест – у 1,85%. Доля неинвазивных методов исследования составила 64,8%.

Показанием к проведению эрадикации у инфицированных *H. pylori* пациентов были язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной киш-

ки, хронический гастрит, синдром диспепсии, полип желудка.

Объем инструментальных и лабораторных исследований определялся в соответствии с существующими нозологическими стандартами ведения пациентов. Лечебные мероприятия включали стандартную тройную эрадикационную терапию, усиленную висмутом трикалием дицитратом. Дозу и кратность приема лекарственных препаратов назначали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых [4]. Продолжительность лечения в 10- или 14-дневных режимах устанавливалась в соответствии с инструкцией применения лекарственных препаратов, принятой клинической практикой, и на основе достигнутого комплаенса между врачом и пациентом [5, 6].

В ходе исследования оценивались: динамика клинических симптомов, переносимость и эффективность эрадикационной терапии. У пациентов проводился сбор жалоб на всех этапах лечения в ходе стационарного наблюдения или посредством опроса при амбулаторных визитах на момент назначения и после завершения эрадикационной терапии; фиксировались все возникающие нежелательные реакции, при необходимости в схему лечения включались пробиотические препараты.

Успешность элиминации *H. pylori* оценивалась не ранее чем через 4 нед после окончания терапии с помощью быстрого уреазного теста и/или определения антигена *H. pylori* в кале методом ИФА.

Критерии включения: лица 18 лет и старше, инфицированные *H. pylori*, с наличием показаний к эрадикационной терапии имеющих заболевания и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: анамнестические данные о непереносимости какого-либо из назначаемых препаратов, предусмотренных в исследовании.

Статистическая обработка материала: количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего. Для анализа различий частот переменных в группах использовался критерий Пирсона  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследование было включено 50 пациентов, из них 15 мужчин (30%) и 35 женщин (70%). Сред-



ний возраст участников исследования составлял  $49,6 \pm 2,0$  года. Показанием к эрадикационной терапии хеликобактериоза у 26 пациентов (52%) был хронический гастрит, у 13 лиц (26%) - язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, у 10 больных (20%) - синдром диспепсии и у 1 пациента (2%) - полип тела желудка.

В группу с 10-дневной продолжительностью лечения вошли 24 пациента, а в группу с 14-дневной продолжительностью терапии – 26 больных.

При первичном осмотре 42% пациентов жаловались на боль в эпигастрии. Явления диспепсии, выражающиеся в ощущении тяжести и/или переполнения в подложечной области после еды, отмечали 52% участников исследования. Изжога беспокоила 40% пациентов. Изжога наиболее характерна для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, не являющейся прямым показанием для эрадикационного лечения. Тем не менее известно, что эндоскопические признаки поражения пищевода (дистальный катаральный и эрозивный эзофагит, пищевод Барретта, язва пищевода) встречаются у 38,9% пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [6]. Таким образом, у 96% лиц, включенных в исследование, перед началом эрадикации регистрировались симптомы нарушенного пищеварения.

На момент завершения эрадикационной терапии отмечалась положительная динамика имевшихся у пациентов жалоб: боль в эпигастрии сохранялась у 4% лиц, синдром диспепсии и изжога регистрировались соответственно у 26 и 2% пациентов. Таким образом, на момент завершения эрадикации жалобы оставались у 28% лиц, при этом диспепсия была наиболее стойко сохраняющимся симптомом.

На фоне лечения у 11 пациентов (22%) отмечались нежелательные побочные реакции: тошнота, нарушение вкуса, диарея, боль в животе (см. таблицу). Регистрируемые нежелательные побочные реакции были слабо или умерен-

но выраженными, не повлекли преждевременного прекращения лечения и полностью разрешились после окончания эрадикации. У 2 пациентов в связи с возникновением диареи были назначены пробиотики, на фоне которых стул нормализовался к 3-4-му дню лечения.

Таким образом, нежелательные побочные реакции на фоне курсового эрадикационного лечения в течение 10 и 14 дней наблюдались соответственно у 25 и 19,2% участников исследования. Достоверных различий в переносимости стандартной тройной эрадикационной терапии усиленной висмутом трикалием дицитратом, при длительности 10 и 14 дней получено не обнаружено ( $p=0,62$ ).

Контроль эффективности антихеликобактерной терапии был проведен у 43 пациентов, поскольку 7 участников наблюдения по различным причинам выбыли из исследования (5 и 2 пациента соответственно из групп с 10- и 14-дневной продолжительностью лечения). Эффективность стандартной тройной эрадикационной терапии, усиленной висмутом трикалием дицитратом, без учета продолжительности лечения составила 90,7%.

Из 19 пациентов, получавших 10-дневный курс лечения, у 17 лиц (89,5%) было достигнуто излечение инфекции *H. pylori*. Из 24 больных, получавших 14-дневную терапию, успешным лечением было у 22 пациентов (91,7%).

Статистический анализ не выявил достоверных различий эффективности 10- и 14-дневных курсов четырехкомпонентной эрадикационной терапии на основе кларитромицина, амоксициллина, висмута трикалия дицитрата и ИПП ( $p=0,81$ ). Таким образом, более высокая результативность двухнедельного эрадикационного курса лечения по сравнению с 10-дневным курсом терапии не была установлена. Полученные данные не противоречат ряду российских и зарубежных исследований [5, 6, 8, 9].

Таблица

**Частота нежелательных побочных реакций при проведении 10- и 14-дневных курсов четырехкомпонентной эрадикационной терапии**

Нежелательные побочные реакции	Количество пациентов, абс. (%)	
	10-дневный курс эрадикации (n=24)	14-дневный курс эрадикации (n=26)
Тошнота	2 (8,3%)	1 (3,8%)
Нарушение вкуса	2 (8,3%)	2 (7,7%)
Диарея	1 (4,2%)	1 (3,8%)
Боль в животе	-	1 (3,8%)
Тошнота, боль в животе	1 (4,2%)	-
Итого ...	6 (25,0%)	5 (19,2%)

## Выводы

1. Переносимость 10- и 14-дневных курсов четырехкомпонентной эрадикационной терапии на основе кларитромицина, амоксициллина, висмута трикалия дицитрата и ИПП у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями не имеет достоверных различий по количеству нежелательных побочных реакций (у 25 и 19,2% пациентов соответственно,  $p=0,62$ ).

2. Стандартная тройная эрадикационная терапия, усиленная висмутом трикалием дицитратом, длительностью 10 и 14 дней одинаково эффективна, соответственно у 89,5 и 91,7% лиц ( $p=0,81$ ).

## Литература

1. Старостин Б.Д. Лечение *Helicobacter pylori* инфекции – Мaaстрихтский V/Флорентийский консенсусный отчет (перевод с комментариями). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; 1: 2-22 [Starostin BD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht V/Florentine consensus report (translation with commentary). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017; 1: 2-22. In Russian].

2. Минушкин О.Н., Осокина А.П., Шулепова А.Г., Шиндина Т.С., Бурдина Е.Г. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012; 1: 123-126 [Minushkin ON, Osokina AP, Shulepova AG, Shindina TS, Burdina EG. Long-term results of successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with duodenal ulcer. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2012; 1: 123-126. In Russian].

3. Жесткова Т.В., Бутов М.А., Лымарь Ю.Ю., Папков С.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей Рязанского региона. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019; 27(1): 35-40 [Zhestkova TV, Butov MA, Lyumar YuYu, Papkov SV. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among population of Ryazan region. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019; 27(1): 35-40. In Russian]. doi:10.23888/PAVLOVJ 201927135-40

4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(1): 55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya Ye.K et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskij žurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(1): 55-70. In Russian].

5. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Ведение пациентов с *Helicobacter pylori* ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 5: 93-101 [Lazebnik LB, Bordin DS. Management of patients with *Helicobacter pylori*-related illness in the ordinary clinical practice. Intermediate results of monitoring program. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; 5: 93-101. In Russian].

6. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН». *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 15: 12-23 [Lazebnik LB, Bordin DS. Diagnostics and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Russia: Results of Prospective Observational Program. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 15: 12-23. In Russian].

7. Прищепова Е.А. Оценка эффективности и переносимости 7- и 10-дневных режимов стандартной тройной антигеликобактерной терапии у пациентов с заболеваниями, индуцированными *Helicobacter pylori*. *Смоленский медицинский альманах*. 2017; 1: 291-294 [Prishepova E. Evaluation of the efficacy and tolerability of 7-and 10-day standard triple therapy for patients with diseases induced by *H. pylori*. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2017; 1: 291-294. In Russian].

8. Zullo A, Fiorini G, Scaccianoce G. et al. Sequential therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: 10- or 14-day regimen? *J. Gastrointest. Liver Dis*. 2019; 28(1): 11-14. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.hpy.

9. Ennkaа A, Shaath N, Salam A, Mohammad RM. Comparison of 10 and 14 days of triple therapy versus 10 days of sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018; 29(5): 549-554. doi: 10.5152/tjg.2018.17707.

## Для корреспонденции/Corresponding author

Бутов Михаил Александрович/ Butov Michail butov-m@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

Авторы выражают благодарность врачам ГБУ РО ГКБ № 4, Рязань А.П. Алебастрову, И.Ю. Ворначевой, М.В. Дмитриенко, Х.М. Евлоевой, Т.Н. Назаровой, Е.В. Перегудовой, Н.А. Судаковой за оказанную помощь в подборе пациентов для исследования.

## Диагностика и тактика ведения пациентов с полипами желудка (литературный обзор)

Н.Н. Голубев, Е.Г. Бурдина

ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, Москва

## Diagnostics and tactics of management of patients with gastric polyps (literature review)

N.N. Golubev, E.G. Burdina

FGBU «Poliklinika №3», Moscow, Russia

### Аннотация

В обзоре представлены современные данные по основным видам полипов желудка. Большое внимание уделено клинико-эндоскопическим аспектам их диагностики. Рассмотрена классификация неэпителиальных и эпителиальных полипов желудка. Обсуждается тактика ведения пациентов с различными типами полипов.

**Ключевые слова:** полипы желудка, *H. pylori*, «полипозные синдромы», гамартомы, гиперпластические полипы, фундальные железистые полипы, аденоматозные полипы

### Abstract

The review presents current data on the main types of gastric polyps. Much attention is paid to the clinical and endoscopic aspects of their diagnosis. The classification of non-epithelial and epithelial gastric polyps was considered. Discusses the management tactics of patients with different types of polyps and polyposis syndromes.

**Key words:** gastric polyps, *H. pylori*, polyposis syndromes, hamartomas, hyperplastic polyps, fundal gland polyps, adenomatous polyps.

*Ссылка для цитирования: Голубев Н.Н., Бурдина Е.Г. Диагностика и тактика ведения пациентов с полипами желудка (литературный обзор). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 51-58.*

В настоящее время полипы желудка остаются диагностической находкой при эндоскопическом исследовании верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) они выявляются примерно у 2% пациентов [1,2].

Полипом называют любое образование на слизистой оболочке, выступающее в просвет органа. Данный термин отражает лишь определенные макроскопические изменения, выявляемые при ЭГДС, и не обозначает самостоятельную нозологическую единицу. Природу полипа можно установить только после морфологического исследования, хотя некоторые эндоскопические признаки ориентировочно указывают на предположительный характер полипа.

На сегодняшний день отсутствует общепринятая классификация полипов желудка. В зависимости от количества образований выделяют

одиночные и множественные полипы. При обнаружении более 20 полипов говорят о полипозе желудка.

Эндоскопическая классификация, предложенная S. Yamada в 1966 г., выделяет четыре типа полипов [3]:

- I тип – плоский, приподнятый, с нечеткими границами;
- II тип – выступающий, полукруглый, с достаточно четкими границами;
- III тип – четко выступающий, округлый, с втянутым основанием;
- IV тип – на ножке.

Помимо формы, необходимо оценить и характер поверхности полипа, которая может быть гладкой, дольчатой или ворсинчатой (папилломатозной).

С клинической точки зрения крайне важна морфологическая классификация полипов же-

лудка, так как гистологическое строение во многом определяет дальнейшую тактику ведения. В соответствии с классификацией гастроинтестинальных опухолей ВОЗ полипы желудка подразделяются на эпителиальные и неэпителиальные. В каждой из этих категорий выделяют опухоли и опухолеподобные изменения [4].

#### 1. Эпителиальные полипы:

- Аденоматозные полипы (аденомы),
- Фундальные железистые полипы,
- Гиперпластические полипы,
- Гамартомы:
  - Ювенильный полип,
  - Синдром Пейтца-Егерса (Peutz-Jeghers),
  - Синдром Коудена (Cowden),
  - Ювенильный полипоз.
- Полипозные синдромы (не гамартомы):
  - Семейный аденоматозный полипоз,
  - Синдром Кронкайта-Канады (Cronkhite-Canada).

#### 2. Неэпителиальные интрамуральные полипы:

- Воспалительные фиброидные полипы,
- Ксантома (ксантелазма),
- Гетеротопия ткани поджелудочной железы,
- Липома.

Из эпителиальных полипов к опухолям относят только аденоматозные полипы (аденомы), тогда как остальные полипы данной категории по гистологическому строению истинными неоплазиями не являются и представляют собой опухолеподобные изменения. Из неэпителиальных полипов к опухолям причисляют гастроинтестинальные стромальные опухоли, лейомиомы, липомы, фибромы и фибромиомы, нейрогенные и сосудистые неоплазии, в то время как фиброидные полипы, ксантомы и гетеротопия ткани поджелудочной железы относятся к опухолеподобным изменениям.

При эндоскопическом исследовании форму полипов могут иметь аденокарцинома желудка, MALT-лимфома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, карциноид и метастазы в желудок опухолей другой локализации.

#### Аденоматозные полипы (аденомы)

Аденоматозные полипы представляют собой образования, состоящие из папиллярных и тубулярных структур, выстланных диспластическим эпителием. Большое клиническое значение данного типа полипов определяется высоким риском малигнизации, что позволяет отнести их к предраковым заболеваниям слизистой оболочки желудка [4].

В западных странах доля аденом среди других полипов желудка составляет от 0,5 до 3,75%. В

регионах с высокой распространенностью аденокарциномы желудка этот показатель значительно выше и составляет 9-20%. Соотношение мужчин и женщин составляет 2/1 [1].

Макроскопически аденоматозные полипы характеризуются как единичные (примерно в 80% случаев) образования на ножке или широком основании с бархатистой дольчатой поверхностью. Их размер обычно составляет менее 2 см. Однако встречаются и значительно более крупные аденомы. Поверхность полипов может быть изъязвлена. Аденомы наиболее часто локализуются в антральном отделе. В большинстве случаев данный тип полипов развивается на фоне атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* [1].

Как правило, аденоматозные полипы не имеют клинической симптоматики. У некоторых пациентов изъязвление их поверхности вызывает желудочное кровотечение, которое редко бывает выраженным. В ряде случаев хроническая скрытая кровопотеря ведет к развитию железодефицитной анемии. Крупные полипы могут стать причиной обструкции пилорического канала желудка.

Классификация ВОЗ выделяет три основных типа аденом:

- Папиллярная (ворсинчатая) аденома,
- Тубулярная аденома,
- Папилло-тубулярная аденома.

Папиллярная аденома состоит из узких или широких пальцевидных выростов различной формы, основу которых составляет собственная пластинка слизистой оболочки. Тубулярная аденома образована разветвленными железами, заключенными в ткань собственной пластинки слизистой оболочки. Папилло-тубулярная аденома характеризуется промежуточным морфологическим строением. Поверхность аденоматозных полипов покрыта эпителием, всегда имеющим признаки дисплазии [5].

На основании морфологических и гистохимических признаков могут быть выделены два основных фенотипа:

а) кишечного типа (эпителий представлен энтероцитами, бокаловидными клетками и клетками Панета);

б) желудочного типа (состоят из поверхностно-ямочного эпителия тела желудка (фовеолярная аденома) или клеток пилорических желудочных желез (пилорическая аденома), которая чаще встречается у женщин пожилого возраста и локализуется преимущественно в теле желудка.

По некоторым данным, в 26% случаев в ткани пилорических аденом имеются фокусы аденокарциномы [1, 6, 7].

Аденоматозные полипы возникают спорадически или могут быть ассоциированы с семейным аденоматозным полипозом. Папиллярные аденомы, как правило, являются спорадическими, а тубулярные чаще встречаются при семейном полипозе.

Большинство спорадических аденом формируются на фоне хронического атрофического хеликобактерного гастрита с очагами кишечной метаплазии. Риск их развития увеличивается с возрастом. Данные полипы являются одним из этапов канцерогенеза, ведущим к развитию рака желудка. Особенно опасны в плане высокого риска неопластической прогрессии образования размером более 2 см. При гистологическом исследовании тканей таких аденоматозных полипов фокусы аденокарциномы выявляются в 50% случаев [2, 4, 8].

У 30% пациентов на момент выявления аденоматозных полипов гистологические признаки злокачественного новообразования регистрируются в других участках слизистой оболочки. Таким образом, аденоматозные полипы являются маркерами высокого риска развития аденокарциномы в окружающей слизистой оболочке желудка [2, 4, 8].

Все аденоматозные полипы, независимо от размеров и гистологического строения, подлежат удалению с применением методов эндоскопической полипэктомии или эндоскопической резекции слизистой оболочки.

Все пациенты после удаления аденом нуждаются в регулярном наблюдении с целью выявления новых или ранее не обнаруженных полипов и раннего рака желудка. Рецидив аденом наблюдается не более чем в 5% случаев. У 1,3% пациентов с аденоматозными полипами в дальнейшем выявляется рак желудка [9].

Первое контрольное эндоскопическое исследование необходимо провести через год после полипэктомии. При нормальных результатах интервал обследования можно увеличить до 3-5 лет. Если гистологическое исследование ткани полипов показало наличие дисплазии высокой степени, то наблюдение должно быть индивидуализировано, а первую контрольную гастроскопию необходимо провести не позже чем через 6 мес [4, 9].

### Фундальные железистые полипы

Фундальные железистые полипы относятся к наиболее часто встречающимся полипам желудка. Их доля составляет от 13 до 77% [4].

Фундальные железистые полипы представляют собой хорошо ограниченные, округлые, гладкие, блестящие образования бледно-розового

цвета небольших размеров (менее 1 см) на широком основании. Как правило, они множественные и локализируются на слизистой оболочке дна и верхней части тела желудка. Описаны случаи гигантских полипов, достигающих размеров 3-8 см. Окружающая слизистая оболочка обычно не изменена [2, 10, 11].

Гистологически фундальные железистые полипы представляют собой значительно расширенные в виде кист главные железы тела желудка, просвет которых выстлан уплощенными мукоцитами, париетальными и главными клетками [1].

Фундальные железистые полипы могут возникать спорадически, либо быть ассоциированы с приемом ИПП и наследственным аденоматозным полипозом [12].

Спорадические полипы часто одиночны или немногочисленны (менее 10). Они выявляются преимущественно у *H. pylori*-негативных лиц без атрофического гастрита. По некоторым данным, хеликобактериоз оказывает протективное действие в отношении развития этих полипов. При гистологическом исследовании ткани спорадических фундальных полипов, участки дисплазии эпителия выявляются менее чем в 1% случаев [1].

Связь фундальных железистых полипов с приемом ИПП остается предметом дискуссий. По данным исследований данный тип полипов встречался у 36% пациентов, принимавших антисекреторные средства более 1 года, и лишь у 12% лиц, не получавших кислотосупрессивную терапию (увеличение риска в 4 раза). Средний период приема ИПП, необходимый для формирования полипов, составляет 32,5 мес, а регрессия этих образований отмечалась спустя 3 мес после отмены кислотосупрессивной терапии. У пациентов, получающих ИПП, фундальные железистые полипы, как правило, более многочисленны в сравнении со спорадическими случаями [13,14].

Причины формирования полипов на фоне приема ИПП не ясны. Одна из теорий предполагает важную роль гипергастринемии. Гастрин вызывает гиперплазию и протрузию в просвет главных желез париетальных клеток, что в свою очередь ведет к их расширению и формированию кист. В дальнейшем, при еще большем увеличении этих кист в размерах возникают фундальные железистые полипы [15].

В то же время этиологическая взаимосвязь между ИПП и данным видом полипов нуждается в подтверждении в проспективных исследованиях, так как в ряде работ такой ассоциации не выявлено [4].

Фундальные железистые полипы обнаруживаются у 53-88% пациентов с семейным аденоматоз-

ным полипозом. В этой ситуации полипы всегда множественные и могут покрывать всю поверхность тела желудка. При гистологическом исследовании, в отличие от спорадических фундальных полипов, дисплазия выявляется в 25-41% случаев. В частности, в исследовании L.K. Bianchi и соавт. у 38% пациентов была выявлена дисплазия низкой, а у 3% обследованных больных дисплазия высокой степени [16,17]. Риск ее развития возрастает с увеличением размера полипа [2].

Спорадические фундальные железистые полипы и фундальные полипы, ассоциированные с приемом ИПП, имеют очень низкий риск малигнизации. Показана возможность спонтанной регрессии. При наличии типичной эндоскопической картины и небольших размерах полипов (менее 0,5 см) диагноз устанавливается на основании гистологического исследования одного биоптата. При обнаружении полипов размером 0,5-1 см биоптаты необходимо брать из каждого такого образования. Полипы размером более 1 см должны быть удалены.

Вопрос об отмене ИПП также должен решаться индивидуально. При небольших размерах полипов терапия может быть продолжена, тогда как при полипах размером более 1 см прием антисекреторных препаратов должен быть прекращен [2].

Точно дифференцировать спорадические фундальные железистые полипы и фундальные полипы при семейном аденоматозном полипозе во время проведения ЭГДС невозможно. Для выявления полипоза толстой кишки пациентам до 40 лет с множественными фундальными полипами показано проведение сигмоскопии или колоноскопии. Исследование толстой кишки также необходимо провести при выявлении в биоптатах этих полипов очагов дисплазии. В свою очередь, в комплекс диспансерных мероприятий у больных с аденоматозным полипозом должна обязательно входить ЭГДС.

### Гиперпластические полипы

По частоте встречаемости гиперпластические полипы находятся на втором месте после фундальных железистых полипов. По разным данным, их доля среди всех полипов желудка составляет от 18 до 70%. Они могут развиваться в любом возрасте, но наиболее часто выявляются у лиц старше 60-65 лет.

Наиболее часто гиперпластические полипы локализируются в антральном отделе и теле желудка. В большинстве случаев это единичные образования размером от 0,5 до 1,5 см, однако описаны гигантские полипы размером до 13 см. Дан-

ные образования имеют гладкую поверхность и широкое основание. Более крупные гиперпластические полипы имеют ножку и дольчатую, часто эрозированную поверхность.

В большинстве случаев данный тип полипов развивается на фоне атрофического хеликобактерного гастрита с очагами кишечной метаплазии.

Гиперпластические полипы в большинстве случаев не имеют клинической симптоматики. У пациентов с изъязвлением их поверхности могут фиксироваться желудочное кровотечение и железодефицитная анемия. Описаны случаи обструкции пилорического канала и ампулы фатерова сосочка с развитием вторичного панкреатита [1, 2].

Гистологически гиперпластические полипы характеризуются значительным удлинением и ветвлением выстланных фовеолярным эпителием желудочных ямок, которые в последующем формируют кисты или штопороподобные структуры. Другим характерным признаком служит инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами, мастоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Между ямками могут располагаться пучки гладкомышечных волокон.

В эпителии гиперпластических полипов участки дисплазии встречаются редко (2-3%). Описаны случаи обнаружения фокусов карциномы. Неопластические изменения трудно дифференцировать с регенеративной атипией эпителия и стромы [1].

Причины развития гиперпластических полипов на сегодняшний день не ясны. Как правило, они формируются при избыточной регенерации в ответ на повреждение слизистой оболочки и часто ассоциированы с хроническим хеликобактерным гастритом и пернициозной анемией. Данные образования нередко располагаются рядом с эрозиями, язвами и гастроэнтероанастомозами [1].

Гиперпластические полипы могут как увеличиваться в размерах и числе, так и регрессировать, спонтанно или после проведения эрадикации *H. pylori*. Злокачественная трансформация эпителия полипов редка (0,6-2,1%) и чаще наблюдается при размерах полипов более 2 см. В то же время этот тип полипов ассоциирован с высоким риском развития неоплазии в окружающей слизистой оболочке.

Полного удаления с последующим эндоскопическим наблюдением через несколько месяцев требуют крупные гиперпластические полипы. Необходимость проведения полипэктомии

при небольших размерах образования признается не всеми авторами. В этом случае обоснованной может быть наблюдательная тактика, с проведением повторной ЭГДС через 1 год. Обоснованным является тщательное гистологическое исследование слизистой оболочки желудка на предмет наличия очагов дисплазии и аденокарциномы. Биоптаты берутся из пяти стандартных точек и любых подозрительных участков [4].

Эрадикация *H. pylori* и устранение хронического активного воспаления слизистой оболочки, на фоне которого развиваются гиперпластические полипы, могут способствовать регрессу этих образований в 70% случаев [2, 18].

### Гамартомы

Гамартомы желудка относятся к редким клиническим находкам и представлены ювенильными полипами и полипами при синдромах Пейтца–Егерса и Коудена.

#### Ювенильный полип

Ювенильные полипы представляют собой единичные (не более двух) гамартомы, которые могут выявляться уже в детском возрасте. В отличие от ювенильного полипоза спорадические ювенильные полипы не несут риска развития неоплазии [19].

Небольшие ювенильные полипы имеют округлую форму и широкое основание. Полипы большого размера приобретают дольчатую структуру и ножку. Локализуются преимущественно в антральном отделе желудка. При гистологическом исследовании ювенильные полипы трудно дифференцировать с гиперпластическими. Они состоят из кистозно-расширенных железистых и фовеолярных структур, выстланных нормальным желудочным эпителием и окруженных отечной стромой с элементами воспаления. Гладкомышечные волокна в собственной пластинке слизистой оболочки отсутствуют, что отличает их от полипов Пейтца–Егерса [4].

#### Ювенильный полипоз

Ювенильный полипоз является редким аутосомно-доминантным заболеванием с вариабельной пенетрантностью. Он характеризуется наличием гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта и повышенным риском развития рака желудка (15-20% в течение жизни) и толстой кишки. Выявляется в детском или подростковом возрасте [20].

При ювенильном полипозе имеют место множественные полипы желудка округлой формы, часто с эрозированной поверхностью. Клини-

ческие проявления данного типа полипов могут включать обструкцию привратника, анемию и гипопроотеинемию [1]. Морфологическое исследование выявляет извилистые удлинненные и кистозно-расширенные железы. Прилегающая слизистая оболочка с признаками отека и воспаления [4].

Высокий риск развития рака желудка и толстой кишки диктует необходимость проведения ЭГДС и колоноскопии с интервалом 1-3 года [2, 4].

#### Синдром Пейтца–Егерса

Синдром Пейтца–Егерса является редким аутосомно-доминантным наследуемым заболеванием, для которого характерны наличие гамартомных полипов желудка, тонкой и толстой кишки, пигментных пятен на коже и слизистых оболочках, а также повышенный риск развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, молочной железы, эндометрия, яичников и легких. Риск развития рака желудка в течение жизни при синдроме Пейтца–Егерса составляет около 30%. Однако рак редко развивается собственно в тканях гамартомных полипов [21].

Полипы чаще локализируются в антральном отделе и теле желудка. Они могут располагаться на широкой основе или иметь ножку, поверхность полипов бархатистая или папиллярная. Размер образований обычно не превышает 1 см. Окружающая слизистая оболочка не изменена. При гистологическом исследовании обнаруживают выстланные фовеолярным эпителием гиперплазированные железы, разделенные пучками гладкой мускулатуры, источником которых служит мышечная пластинка слизистой оболочки. Последний морфологический признак позволяет отличить данный тип полипов от полипов при ювенильном полипозе.

Пациентам с синдромом Пейтца–Егерса при наличии полипов желудка показано проведение ЭГДС с частотой 1 раз в 3 года, которое должно являться частью комплексной программы наблюдения. В возрасте 50 лет этот промежуток должен быть сокращен до 1-2 лет. Полипэктомия, видимо, не снижает риск развития рака желудка, и потому может быть рекомендована для устранения осложнений [21].

#### Синдром Коудена

Синдром Коудена является редким наследуемым аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся наличием множественных гамартом и неоплазий кожи, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, щитовидной и молочной желез, мочеполовой системы и мозга.

Заболевание чаще всего диагностируется в детском или юношеском возрасте [22].

Гамартомные полипы желудка или двенадцатиперстной кишки при синдроме Коудена выявляются у 66-100% пациентов. Данный тип полипов имеет, как правило, доброкачественную природу. Злокачественная трансформация наблюдается редко. Прогноз определяется высоким риском развития рака внежелудочной локализации.

При гистологическом исследовании визуализируются удлиненные кистозно расширенные железы с папиллярными складками, между которыми определяются гладкомышечные компоненты. После уточнения диагноза дальнейшее наблюдение полипов желудка у пациентов с синдромом Коудена не требуется [19].

### Полипозные синдромы

#### *Семейный аденоматозный полипоз*

Семейный аденоматозный полипоз представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией в гене *APC* и характеризующееся наличием множественных полипов толстой кишки. Колоректальный рак в течение жизни развивается практически у всех пациентов с семейным аденоматозным полипозом. В 15-20% случаев заболевание развивается «de novo» при неотягощенном наследственном анамнезе [23].

Полипы желудка и двенадцатиперстной кишки регистрируются соответственно у 30-100 и 50-90% пациентов с семейным аденоматозным полипозом. В большинстве случаев полипы желудка представлены фундальными железистыми полипами, и лишь в 5% случаев выявляются аденомы антрального отдела. Дифференциальный диагноз требует обязательного взятия биоптатов из ткани не менее пяти полипов. При наличии аденом и фундальных полипов размером более 1 см показана полипэктомия. Полипы двенадцатиперстной кишки имеют злокачественный потенциал и служат основной причиной смертности после выполнения профилактической колэктомии [4].

Эндоскопическое наблюдение должно проводиться с частотой 1 раз в 1-2 года. У пациентов с крупными множественными полипами двенадцатиперстной кишки, содержащими очаги дисплазии, необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения [4, 24].

#### *Синдром Кронкайта–Канады*

Синдром Кронкайта–Канады – очень редкое не наследственное заболевание неизвестной этиологии, манифестирующее в возрасте 60-70 лет. В мире описано около 400 пациентов с этой па-

тологией. Для данного синдрома характерно наличие полипов желудочно-кишечного тракта и дерматологической триады в составе ониходистрофии, алопеции, гиперпигментации кожи. Полипоз пищеварительной системы часто вызывает диарею, мальабсорбцию, гипопроотеинемия и потерю веса. Пятилетняя выживаемость составляет 55% [24].

Полипы желудка при синдроме Кронкайта–Канады имеют широкое основание и красноватый цвет. Гистологически выявляются гиперплазия ямок и кистозно-расширенные железы, окруженные воспаленной и отеочной стромой. Морфологически данные образования не отличимы от ювенильных и гиперпластических полипов. Некоторым дифференциальным признаком может служить выраженное воспаление окружающей слизистой оболочки, которая остается нормальной при других гамартомных полипозных синдромах [1].

### Неэпителиальные интрамуральные полипы

#### *Воспалительные фиброидные полипы*

Воспалительные фиброидные полипы относятся к редким образованиям в подслизистой оболочке и составляют не более 1-3% от всех полипов желудка. Данный тип полипов может быть выявлен в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но 80% приходится на антральный отдел желудка. Причины развития остаются неизвестными. Наиболее часто выявляются у женщин в возрасте 50-60 лет. Воспалительные фиброидные полипы нередко ассоциированы с атрофическим гастритом и гипохлоргидрией, однако злокачественного потенциала не имеют [2, 4].

При эндоскопическом исследовании определяются единичные, хорошо отграниченные образования размером 1-5 см, имеющие широкую основу или ножку. Слизистая оболочка, покрывающая полип, не изменена, однако образования больших размеров имеют центральное вдавление или изъязвление [4].

Гистологическое исследование выявляет наличие подслизистых сосудов, окруженных циркулярно расположенными фибробластами и воспалительным инфильтратом, в котором преобладают эозинофилы. Морфология может давать ложноотрицательные результаты, так как образования располагаются в подслизистом слое [4].

Клинические проявления в большинстве случаев отсутствуют, но, как и при любых полипах больших размеров, могут иметь место обструкция привратника, кровотечение и анемия.

При полипах крупных размеров рекомендуется проведение полипэктомии, однако полное



удаление образования может быть затруднено из-за его прорастания в стенку желудка [2].

### ***Ксантома/ксантелазма***

Ксантома слизистой оболочки желудка является доброкачественным образованием, не имеющим самостоятельного клинического значения. Образование ксантом не связано с гиперлипидемией и отражает наличие репаративных процессов. Данные образования выявляются при проведении ЭГДС у 1-7% пациентов [2, 25].

Макроскопически ксантомы характеризуются как небольшие (3-10 мм), имеющие вид узелков или пластинок, плоские образования светло-желтого цвета с четкими границами. Локализуются преимущественно в антральном отделе по малой кривизне, вокруг привратника или рядом с зонами регенерации слизистой оболочки (язвы, эрозии, анастомозы). Часто ассоциируются с хроническим хеликобактерным гастритом и могут быть множественными. Ксантомы состоят из скоплений содержащих холестерин и нейтральный жир макрофагов, локализующихся в собственной пластинке слизистой оболочки.

Ксантома не требует эндоскопического наблюдения, однако для подтверждения диагноза и исключения перстневидно-клеточного рака желудка требуется гистологическое исследование [2].

### ***Гетеротопия поджелудочной железы***

На долю гетеротопии поджелудочной железы приходится менее 1% всех полипов желудка. Как правило, она представляет собой одиночное округлое подслизистое образование диаметром около 10 мм, локализующееся в препилорическом отделе. В центре часто имеется углубление, обозначающее устье панкреатического протока. Окружающая слизистая оболочка не изменена. Гистологически выявляется нормальная ткань поджелудочной железы с ацинарными клетками и протоками. Из-за подслизистого расположения гетеротопии адекватный забор биопсийного материала может быть затруднен. Помощь в диагностике оказывает эндоскопическая ультрасонография, которая может быть дополнена тонкоигльной биопсией и аспирацией [2].

Гетеротопия поджелудочной железы имеет доброкачественное течение и в большинстве случаев не сопровождается клиническими проявлениями. В крайне редких случаях наблюдаются боль в верхней части живота, явления обструкции привратника, панкреатит и аденокарцинома гетеротопированной ткани. В этих ситуациях может потребоваться хирургическая или эндоскопическая резекция [2, 26].

При неосложненном течении лечение или эндоскопическое наблюдение не требуется.

### ***Липома***

Липома желудка выявляется относительно редко. На ее долю приходится около 1-2% всех доброкачественных опухолей. Типичным местом локализации является антральный отдел. В большинстве случаев образование располагается в подслизистом слое.

Эндоскопически липома желудка имеет вид гладкого подслизистого образования, выступающего в просвет органа. Слизистая оболочка над опухолью обычно не изменена, но может наблюдаться изъязвление и углубление в центре. При гистологическом исследовании под слизистой оболочкой обнаруживаются скопления дифференцированных адипоцитов без признаков атипии.

В большинстве случаев липома не имеет клинических проявлений, однако могут наблюдаться боли в эпигастрии, диспепсия, кровотечение, анемия и обструкция привратника [27].

### ***Алгоритм ведения пациентов с полипами желудка***

Большинство полипов желудка не имеют симптомов и выявляются случайно при проведении ЭГДС. В такой ситуации для определения дальнейшей тактики критически важным является получение эндоскопистом максимального объема диагностической информации. Это позволит избежать обременительного для пациента повторного эндоскопического исследования.

В протоколе ЭГДС необходимо подробно описать локализацию, количество, форму, поверхность и размеры полипов, а также состояние окружающей слизистой оболочки желудка. При наличии технических возможностей к протоколу должны быть приложены эндофотографии. Данные полноценного эндоскопического заключения часто позволяют сделать предположение о типе полипов еще до получения результатов морфологического исследования.

При обнаружении полипов желудка обязательно выполнение биопсии с последующим гистологическим исследованием образцов. При подозрении на гиперпластические или аденоматозные полипы необходимо получить биоптаты окружающей слизистой оболочки по стандартной схеме (2 биоптата из антрального отдела, 1 из угла желудка, 2 из тела). При подозрении на фундальные железистые полипы биопсия непораженной слизистой оболочки обычно не требуется [2, 28].

Крупные полипы размером более 1 см, полипы с очагами дисплазии, а также полипы, имеющие клиническую симптоматику, требуют проведе-

ния полипэктомии или эндоскопической резекции слизистой оболочки. Выполнение этих манипуляций должно осуществляться в хорошо оснащенных клинических центрах, так как требует медикаментозной подготовки и несет значительный риск развития серьезных осложнений (кровотечение и перфорация). Перед проведением эндоскопического лечения необходима оценка общего состояния пациента, сопутствующих заболеваний и риска развития кровотечения [2, 28].

После удаления аденоматозного или гиперпластического полипа повторная ЭГДС должна быть проведена через год. Наличие в ткани полипа дисплазии высокой степени диктует необходимость более коротких интервалов, которые в первые 2-3 года могут составлять 6 мес. Пациенты с простыми фундальными железистыми полипами и воспалительными фиброидными полипами не нуждаются в дальнейшем наблюдении. При полипозных синдромах мониторинг должен осуществляться в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [2, 28].

### Литература

1. Park DY, Lauwers GY. Gastric Polyps: classification and management. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132(4): 633-640. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[633:GPCAM]2.0.CO;2.
2. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathologybased guide for gastroenterologists. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6(6): 331-341. doi: 10.1038/nrgastro.2009.70.
3. Yamada S, Ichikawa H. Endoscopic characteristics of epithelial gastric polyps. *J. Gastroenterol.* 1966; 6(5): 132-654.
4. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM. et al. British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. *Gut.* 2010; 59(9): 1270-1276. doi: 10.1136/gut.2009.182089.
5. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998, 496 с. [Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishchnika. M.: «Triada-H», 1998, 496 s. In Russian].
6. Hiroyoshi O, Riddell R. Gastric Adenoma: Reclassification based on phenotypes and its clinical and diagnostic significance. *Pathol. case rev.* 2008; 13(5): 189-198. doi: 10.1097/PCR.0b013e318186ac12.
7. Vieth M, Kushima R, Borchard F, Stolte M. Pyloric gland adenoma: a clinicopathological analysis of 90 cases. *Virchows Arch.* 2003; 442(4): 317-321. doi: 10.1007/s00428-002-0750-6
8. Abraham SC, Park SJ, Mugartegui L. et al. Sporadic fundic gland polyps with epithelial dysplasia: evidence for preferential targeting for mutations in the adenomatous polyposis coli gene. *Am. J. Pathol.* 2002; 161(5): 1735-1742. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64450-1.
9. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG. et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63(4): 570-580. doi: 10.1016/j.gie.2006.02.004
10. El Hajj II, Hawchar M, Soweid A. et al. Giant sporadic fundic gland polyp: endoscopic and endosonographic features and management. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(42): 6593-6595. doi: 10.3748/wjg.14.6593
11. Spiegel A, Stein P, Patel M. et al. Report of gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology & Hepatology.* 2010; 6(1): 45-48.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886442/pdf/GH-06-45.pdf>

12. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the longterm use of proton-pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 2(suppl. 1): 55-63. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02611.x.
13. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J. et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(9): 1341-1348. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03127.x.
14. Choudhry U, Boyce HW, Coppola JrD. Proton pump inhibitor associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 110(5): 615-621.
15. Cats A, Schenk BE, Bloemena E. et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum. Pathol.* 2000; 31(6): 684-690. doi: <https://doi.org/10.1053/hupa.2000.7637>.
16. Burt R. Clinical management of gastric fundal gland polyps. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1462-1469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.017>.
17. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE. et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6(2): 180-185. doi: 10.1016/j.cgh.2007.11.018.
18. Liu WZ, Xie Y, Cheng H. et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J. Dig. Dis.* 2013; 14(6): 211-221. doi: 10.1111/1751-2980.12034.
19. Lam-Himlin D, Arnold CA, De Petris G. Gastric polyps and polyposis syndromes. *Diagnostic Histopathology* 2013; 2 (20): 1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2013.12.002>.
20. Hizawa K, Iida M, Yao T. et al. Juvenile polyposis of the stomach: clinicopathological features and its malignant potential. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50(9): 771-774. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC500176/>
21. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010; 59(7): 975-986. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
22. Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP. Cowden disease: a review. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 645-652. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.00896.x.
23. Vasen HF, Moslein G, Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008; 57(5): 704-713. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
24. Samoha S, Arber N. Cronkhite-Canada syndrome. *Digestion.* 2005; 71(4): 199-200. doi: 10.1159/000086134.
25. Yi SY. Dyslipidemia and H. pylori in gastric xanthomatosis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(34): 4598-4601. doi: 10.3748/wjg.v13.i34.4598.
26. Ormarsson OT, Gudmundsdottir I, Marvik R. Diagnosis and treatment of gastric heterotopic pancreas. *World J. Surg.* 2006; 30(9): 1682-1689. doi: 10.1007/s00268-005-0669-6.
27. Alberti D, Grazioli L, Orizio P. et al. Asymptomatic giant gastric lipoma: What to do? *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94(12): 3634-3637. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01391.x
28. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. *Clin gastroenterol hepatol.* 2013; 11(11): 1374-1384. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.019.

Для корреспонденции/Corresponding author

Бурдина Елена Григорьевна/ Burdina Elena  
bourd@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Лекарственная терапия неалкогольного стеатогепатита – настоящее и будущее

Л.В. Масловский

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Drug therapy of non-alcoholic steatohepatitis - present and future

L.V. Maslovsky

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлены современные данные по патогенезу и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Освещены механизмы действия и клиническая эффективность новых препаратов (обетихоловая кислота, элафибранор, селонсертиб, сеникриворок), созданных для терапии неалкогольного стеатогепатита, находящихся в III фазе клинических испытаний. Приведены результаты последних исследований, посвященных изучению эффективности препаратов полиенилфосфатидилхолина (в том числе изготовленных по усовершенствованной технологии) в лечении неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, лечение, препараты полиенилфосфатидилхолина.

### Abstract

The article presents current data on the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. The mechanisms of action and clinical efficacy of new drugs (obeticholic acid, Elafibranor, Seloncertib, senicoriks) aimed at the therapy of non-alcoholic steatohepatitis, which are in phase III clinical trials, are highlighted. The results of recent studies on the efficacy of polyenylphosphatidylcholine preparations (including those made according to improved technology) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease are shown.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, treatment, polyenylphosphatidylcholine.

*Ссылка для цитирования: Масловский Л.В. Лекарственная терапия неалкогольного стеатогепатита – настоящее и будущее. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 59-65.*

На сегодняшний день наибольшей эффективностью в лечении неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) обладают нелекарственные способы воздействия: снижение веса и модификация образа жизни (нормализация питания, активизация физической активности). Снижение веса на 5% приводит к уменьшению стеатоза, потеря 7-10% способствует улучшению гистологических показателей воспаления по шкале NAS (NASH Activity Score), уменьшение веса  $\geq 10\%$  сопровождается разрешением НАСГ в 90% и регрессией фиброза в 45% случаев [1-3]. Однако количество пациентов, способных достичь такого снижения веса, составляет около 10%, поэтому основной массе больных требуется медикаментозное лечение.

Фармакотерапия показана: больным с прогрессирующим течением НАСГ (стадия фиброза F2 и выше); больным на начальных стадиях НАСГ при высоком риске прогрессирования фиброза (возраст старше 50 лет, сахарный диабет, метаболический синдром, повышение АЛТ); больным с активным НАСГ с высокой некро-

спалительной активностью. Основные цели лечения: уменьшение смертности, связанной с НАСГ, предупреждение развития цирроза печени и ГЦК. Необходимыми условиями являются безопасность и переносимость терапии, так как обширная сопутствующая патология ассоциирована с полипрагмазией и высоким риском развития лекарственных повреждений печени [4,5].

Препаратов, официально одобренных для проведения фармакотерапии НАСГ, в настоящее время нет. Допускается использование агониста PPAR $\gamma$  – пиоглитазона или витамина E или их комбинации [4,5]. Обоснование для применения данных препаратов было получено в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании PIVENS (Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis). Было рандомизировано 247 больных с гистологически подтвержденным диагнозом НАСГ [4-5 баллов по шкале NAS (nonalcoholic fatty liver disease activity score)]. Проводилась терапия пиогли-

зоном 30 мг/день (80 больных), витамином Е 800 МЕ/день (84 больных) или плацебо (83 пациента) в течение 96 нед. Первичной конечной точкой в данном исследовании было улучшение гистологических данных (уменьшение на 1 и более баллов по шкале баллонной дистрофии гепатоцитов; отсутствие увеличения по шкале фиброза; снижение общего балла по NAS до 3 и менее). Вторичные конечные точки включали изучение динамики: индивидуальных компонентов стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза; уровня трансаминаз, инсулинорезистентности (ИР) и антропометрических показателей. Результаты исследования показали, что терапия витамином Е превосходила плацебо по динамике гистологических показателей (43% против 19%,  $p = 0,001$ ), в то время как улучшение при лечении пиоглитазоном было недостоверным (34% против 19%,  $p = 0,04$ ). Уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз достоверно снижались при лечении витамином Е и пиоглитазоном по сравнению с плацебо. Терапия обеими препаратами приводила к уменьшению стеатоза ( $p = 0,005$  для витамина Е и  $p < 0,001$  для пиоглитазона) и лобулярного воспаления ( $p = 0,02$  для витамина Е и  $P = 0,004$  для пиоглитазона), но не влияла на выраженность фиброза. Наблюдалось достоверное уменьшение ИР и прибавка веса у пациентов, получавших пиоглитазон. Через 24 нед после окончания терапии наблюдали возвращение уровней трансаминаз к исходным значениям, что можно расценивать как рецидив заболевания [6].

Таким образом, терапия была эффективна у 43% больных, получавших витамин Е, и 34%, получавших пиоглитазон. Так как прекращение двухгодичного лечения сопровождалось рецидивом НАСГ, терапия, видимо, должна быть перманентной. Частота побочных эффектов в настоящем исследовании была незначительной и одинаковой в трех группах. Однако известно, что применение витамина Е повышает риск кровотечения, особенно в дозах выше 400 МЕ/день; увеличивает риск развития рака простаты (РП) у пожилых и геморрагического инсульта (ГИ) [7-9]. По этим причинам нецелесообразно использование витамина Е у больных с семейным и индивидуальным анамнезом, отягощенным по РП и ГИ, при неконтролируемой артериальной гипертензии (риск-фактор ГИ). При проведении терапии пиоглитазоном необходимы мониторинг и профилактика прибавки веса - модификация образа жизни, активизация физической активности, диета.

Активно проводится разработка новых лекарственных препаратов, целенаправленно воздействующих на конкретные патофизиологические

процессы через те или иные рецепторы, транспортеры или ферменты. В зависимости от стадии НАЖБП предпринимаются попытки влияния на инсулинорезистентность, метаболизм липидов, оксидативный стресс, воспаление, фиброз (табл. 1). Основными критериями эффективности в проводимых клинических испытани-

Таблица 1

**Патофизиологические процессы как мишени для терапевтического воздействия**

Патофизиологический механизм	Точка приложения	Препарат
Инсулинорезистентность/ метаболизм липидов	PPAR $\gamma$ GLP-1	Пиоглитазон Лируглутид, семаглутид
	ACC	GS-0976, PF-05221304
	SCD1	Арамхол
	SGLT1/2	ЛИК066
	FGF21	BMS-986036
	THR- $\beta$	MGL-3196
Липотоксичность / оксидативный стресс	PPAR $\alpha/\delta$	Элафибранор
	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$	IVA337
	PPAR $\alpha/\gamma$	Сароглитазар
	mTOT	MSDC-0602K
	FXR	OCA, GS-9674, LJN-452, LMB-763
	TGR5	INT-767, INT-777
	ASBT	Воликсibat
	FGF19	NGM282
Воспаление/активация иммунной системы	CCR2/5	Сеникриворок
	AOC3	BI 1467335
	TLR4	ЖКВ-121
Апоптоз/некроз	ASK1	Селонсертиб
	Каспазы	Эмрикасан
Фиброгенез	LOXL2	Симтузимаб
	Галектин	GR-MD-02

PPARs – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом; ACC – ацетил коэнзим А карбоксилаза; SCD – stearyl CoA desaturase - ингибитор липогенеза de novo; GLP – Glucagon-like peptide 1- повышает выработку и чувствительность к инсулину; FGF-21, FGF-19 – фиброзирующий фактор роста (пептидные гормоны, повышающие чувствительность к инсулину, снижающие липогенез de novo); GHRH – growth hormone-releasing hormone; lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) - фермент, ответственный за образование поперечных связей коллагеновых волокон; Галектин-3 (Galectin-3) – белок, который экспрессируется в основном иммунными клетками и связывается с остатками галактозы гликопротеинов и играет важную роль в фиброзообразовании в печени; ASBT – апикальный натрийзависимый транспортер желчных кислот; FXR – фарнезойный X рецептор; TGR5 – Такеда G-протеин-сцепленный рецептор 5; ASK – апоптоз сигналирующая киназа; mTOT – митохондриальная мишень тиазолидиндиона; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; CCR2/5 – хемокиновый рецептор; AOC – медьсодержащая аминоксидаза; OCA – обетихоловая кислота.

Препараты, находящиеся в III фазе клинических испытаний

Препарат	Обетихоловая кислота	Элафибранор	Селонсертиб	Сеникривирок
Механизм действия	Агонист FXR	Агонист PPAR $\alpha/\delta$ :	Ингибитор ASK1	Ингибитор CCR2/5
Исследование	REGENERATE	RESOLVE IT	STELLAR3 STELLAR4	AURORA TANDEM
Исследуемая популяция	НАСГ с F1-F3	НАСГ с F1-F3	НАСГ с F1-F3 НАСГ с компенсированным циррозом	НАСГ с F2 и F3
Критерии эффективности	Уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ, разрешение НАСГ без усиления выраженности фиброза, общая смертность, смертность, связанная с патологией печени	Разрешение НАСГ без усиления выраженности фиброза, общая смертность, смертность, связанная с патологией печени	Уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ	Уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ, общая смертность, смертность, связанная с патологией печени
Данные по эффективности (II фаза) Разрешение НАСГ	Нет (22% против 13%, $P = 0.08$ ).	Да (19% против 12%, $P = 0.045$ ).	Нет	Нет (16% против 19%, $P = 0.5$ ).
Уменьшение степени фиброза	Да (35% против 19%, $P = 0.002$ ).	Нет	Да (НД) (43/30% против 20%).	Да (20% против 10%, $P = 0.02$ ).

ях являются: разрешение НАСГ без усиления выраженности фиброза, уменьшение выраженности фиброза без ухудшения НАСГ.

Несколько препаратов с разными механизмами действия (обетихоловая кислота, элафибранор, селонсертиб, сеникривирок) в настоящее время проходят III фазу клинических испытаний (табл. 2).

Модуляция метаболических путей, ориентированных на текущие потребности организма требует координированной работы по индукции или репрессии разных генов. Во многих случаях такая координация осуществляется ядерными рецепторами. Ядерные рецепторы — это внутриклеточные рецепторы, локализованные в ядре или в цитозоле. После активации лигандом они связываются в ядре с генами-мишенями и изменяют их экспрессию, обеспечивая тот или иной эффект [10]. Ядерные рецепторы подразделяются на 7 подсемейств NR0-NR6, из которых наибольшее значение в патогенезе НАЖБП отводится подсемейству NR 1. В него входят: рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPARs), фарнезоидный X рецептор (FXR), прегнановый X рецептор (PXR), ретиноидный X рецептор (RXR), конститутивный андростанпрегановый рецептор (CAR), печеночный X рецептор (LXR) и др. Лигандами этих рецепторов выступают желчные и жирные кислоты, продукты метаболизма липидов, лекарства (фибраты, тиазолидиндионы), ретиноиды и другие природные и синтетические субстанции.

FXR активируется желчными кислотами, играет центральную роль в их метаболизме. При этом его активация приводит к регуляции генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы, липидов и липопротеинов. Печеночный FXR ингибирует синтез и захват жирных кислот, глюконеогенез, увеличивает  $\beta$ -окисление и чувствительность к инсулину. Лечение больных НАЖБП агонистом FXR — обетихоловой кислотой приводило к снижению стеатоза и ожирения, уменьшению инсулинорезистентности [15]. Активация кишечных FXR способствует снижению веса, уровня циркулирующих триглицеридов, продукции глюкозы печенью, уменьшает инсулинорезистентность, стеатоз, воспаление и фиброз. Частично эти эффекты опосредованы фактором роста фибробластов FGF19 (fibroblast growth factor-19), который ингибирует CYP7A1, приводя к снижению синтеза желчных кислот и усилению окисления жирных кислот [11].

PPARs имеют три изоформы: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$ . PPAR $\alpha$  представлены в основном в печени, а также в сердце, почках, скелетных мышцах. Лигандами PPAR $\alpha$  являются жирные кислоты и простагландины. PPAR $\alpha$  регулируют  $\beta$ -окисление и удаление холестерина, контролируя продукцию наиболее важных ферментов митохондриального окисления ЖК. При НАЖБП сниженная экспрессия PPAR $\alpha$  способствует развитию стеатоза. В экспериментальных моделях применение активаторов PPAR $\alpha$  улуч-

шает течение стеатоза и препятствует развитию НАСГ. Агонисты PPAR $\alpha$  — фибраты — уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы, что свидетельствует о противовоспалительной активности. Протективный эффект  $\omega$ -3-ЖК коррелирует с активацией PPAR $\alpha$ . PPAR $\gamma$  наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, обнаружены также в скелетной и сердечной мышце, печени и почках. PPAR $\gamma$  стимулируют образование новых адипоцитов, переводя избыток ЖК в подкожную, метаболически мало активную жировую ткань и снижая содержание ЖК в мышечной ткани. При этом уменьшается липотоксичность и восстанавливается чувствительность к инсулину. PPAR $\gamma$  регулируют метаболизм жиров, повышая выработку адипонектина, и угнетают продукцию провоспалительных цитокинов жировой тканью и макрофагами, ингибируя NF- $\kappa$ B. Тиазолидиноны - агонисты PPAR $\gamma$ , обладают противовоспалительной и антифибротической активностью. PPAR $\beta/\delta$  широко представлены в мышечной ткани, где обеспечивают утилизацию СЖК мышцами. Они также играют важную роль в метаболизме жирных кис-

лот, активизация PPAR $\beta/\delta$  приводит к уменьшению стеатоза.

Элафибранор является агонистом PPAR $\alpha/\delta$  рецепторов, способствует улучшению гомеостаза глюкозы и инсулина, уменьшает воспаление. Результаты исследований IIb фазы показали, что препарат в дозе 120 мг/день достоверно чаще способствует разрешению НАСГ без ухудшения фиброза по сравнению с плацебо (19% ротивс 12%,  $P=0,045$ ) [14].

При повреждении гепатоцитов развивается воспалительный ответ с активацией макрофагов, моноцитов, купферовских (КК) и звездчатых клеток (ЗК). КК, моноциты и ЗК экспрессируют хемокиновые рецепторы 2-го и 5-го типов (CCR2 и CCR5), активация которых способствует усилению воспаления при повреждении печени. Антагонист данных рецепторов — сеникривирок — был использован для лечения НАСГ. Достоверного улучшения гистологических параметров воспаления не наблюдали, однако было обнаружено уменьшение выраженности фиброза [12,13].

Апоптоз сигналрегулирующая киназа 1 (ASK1) представитель семейства митогенакти-

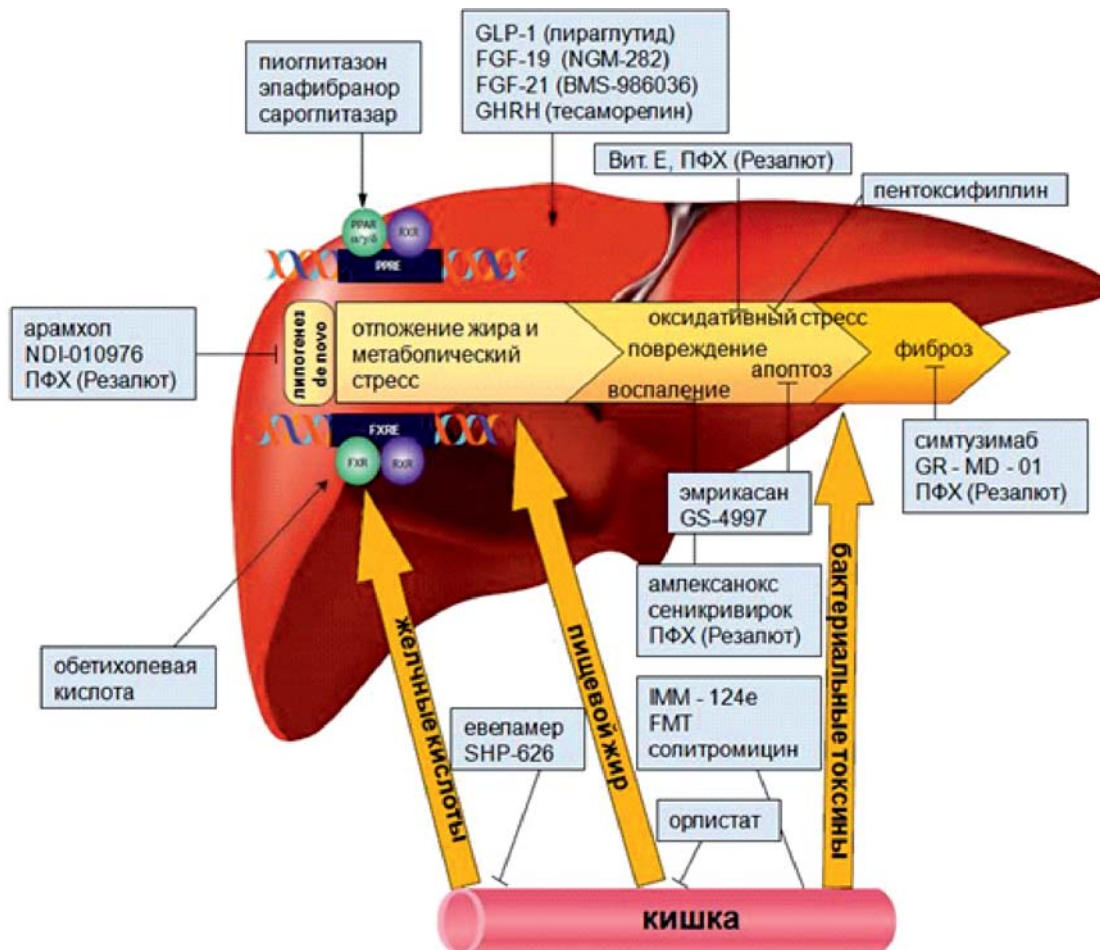


Рисунок. Основные группы лекарственных препаратов в зависимости от направленности их действия (адаптировано из [17] с изменениями).

вируемых протеиновых киназ - играет важную роль в ответе на стресс [16]. Активация ASK1 при оксидативном стрессе приводит к воспалению, апоптозу и фиброзу печени [17]. Терапевтический эффект селонсертиба - селективного ингибитора ASK1 - в дозах 6 или 18 мг/день был исследован в клинических испытаниях II фазы в виде монотерапии или комбинации с симтузумабом 125 мг/нед у больных НАСГ с фиброзом в течение 24 нед. Симтузумаб, как было показано ранее, оказался неэффективен в терапии фиброза и был использован как плацебо. Уменьшение фиброза наблюдали у 43 и 30% больных, получавших 18 или 6 мг селонсертиба, по сравнению с 20% в группе симтузумаба (плацебо) [18].

В патогенезе НАСГ задействованы **многие** механизмы. Разработка новых препаратов ориентирована на создание вещества, которое будет воздействовать на какой-то **один** субстрат (рецептор, фермент, цитокин и пр.). Достаточно скромные результаты клинических испытаний новых препаратов может свидетельствовать о том, что такая стратегия может оказаться неэффективной в терапии заболевания с комплексным и сложным патогенезом. Одним из вариантов преодоления недостаточной эффективности может быть анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей для выявления предикторов эффективности/неэффективности планируемой терапии. Другим подходом может быть применение комбинированной терапии, воздействующей на разные патогенетические звенья, схематично представленные на рисунке.

Рекомендации РОПИП/РГА (2016) допускают использование различных препаратов (витамина Е, ниоглитазона, гепатопротекторов) для лечения НАСГ [21]. Заслуживают внимания препараты полиенилфосфатидилхолина (ПФХ), которые широко используются при различной патологии печени [19,20].

Они повышают уровень ферментов антиоксидантной защиты и снижают маркеры перекисного окисления липидов, т.е. обладают доказанным антиоксидантным и противовоспалительным действием [28]. Препараты ПФХ замедляют синтез коллагена I типа, предупреждают трансформацию звездчатых клеток - оказывают антифибротическое действие [20].

Изучение клинической эффективности препаратов ПФХ при НАЖБП проводилось в различных, в том числе и плацебо-контролируемых, исследованиях. Применение ПФХ в дозе 1,8 г/день у больных ожирением и НАЖБП в течение 3 мес сопровождалось достоверным уменьшением уровня общего холестерина (ХС) на 10% и три-

глицеридов (ТГ) на 9%, нормализацией трансаминаз у 87,5% больных, достоверным улучшением плотностных характеристик [по данным компьютерной томографии (КТ)] при отсутствии положительной динамики в группе, получавшей плацебо [22]. При лечении больных НАЖБП с сахарным диабетом препаратами ПФХ в дозе 1,8 г/день в течение 6 мес наблюдали достоверное уменьшение размеров печени, снижение уровней гамма-ГТ и глюкозы, с улучшением гистологических параметров более чем у 50 % больных. При этом в группе пациентов, получавших плацебо, отметили уменьшение уровня глюкозы и улучшение гистологической картины у 1 больного [23]. В другое исследование были включены 215 больных НАСГ с сахарным диабетом, из них 189 пациентов были доступны для последующего наблюдения. 152 больных получали базисную терапию (диета, физические упражнения и метформин 1,0 г/день) и 1,8 г ПФХ в течение 6 мес. Группа сравнения (37 пациентов) - только базисную терапию. Наблюдали достоверное уменьшение уровней трансаминаз, гамма-ГТ. Улучшение ультразвуковой картины печени отметили у 101 из 152 пациентов. У 114 больных основной группы продолжили терапию до 7 лет с улучшением ультразвуковых параметров у 93, и более эффективным контролем диабета у 98 пациентов (достоверное снижение гликированного гемоглобина). По сравнению с контрольной группой отмечено достоверное замедление прогрессии фиброза печени и уменьшение стеатоза [24].

Усовершенствование технологии производства препаратов ПФХ привело к созданию качественно нового препарата, получившего название «Резалют Про». Использование в производстве препарата жидкого азота вместо активного кислорода позволило избежать образования потенциально опасных гидроперекисей. Содержание фосфотидилхолина составляет 76%, что соответствует его содержанию в других европейских коммерческих препаратах на основе ПФХ и обеспечивает его гепатопротективное действие. Оптимизировано соотношение омега-6 / омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, что потенцирует его гипохолестеринемический эффект, поэтому возможно использование данного препарата по показаниям (гиперлипидемия) на стадии стеатоза. Проведен ряд исследований эффективности данного препарата в терапии дислипидемий, метаболического синдрома, НАЖБП.

В многоцентровое проспективное открытое наблюдательное когортное исследование «RESALUT-01» для оценки изменений липидного профиля, активности печеночных ферментов,

состояния здоровья, безопасности на фоне терапии препаратом Резалют Про в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 3 мес были включены 602 пациента. Группу А (78%) составили пациенты с гиперхолестеринемией, ассоциированной с НАЖБП и другими заболеваниями внутренних органов. В группу В вошли пациенты с различной патологией печени, включая ХГС, АБП, лекарственно-индуцированные поражения печени. Результаты исследования показали наличие у препарата отчетливого гипохолестеринемического и гепатопротективного эффектов, а также его хорошую переносимость [25]. Нормализация показателей «печеночных проб», снижение маркеров холестаза, нормализация липидных фракций крови наблюдалось у 42 пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП после месячного курса терапии Резалютом [27]. 82 пациента с артериальной гипертензией и дислипидемиями были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала аторвастатин в дозе 10 мг/день, 2-я группа - аторвастатин 10 мг/день и Резалют® 2 капсулы 3 раза в день в течение 3 мес. Отмечено более выраженное снижение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций во 2-й группе [26]. Терапия данным препаратом 24 пациентов с алкогольным стеатогепатитом легкой и средней степени тяжести в течение месяца приводила к достоверному уменьшению маркеров цитолиза (уровень «печеночных проб») и холестаза (ГГТ, ЩФ) [29].

Резалют можно использовать для лечения больных АБП, НАЖБП в стадии стеатоза и гепатита, в комплексном лечении больных с ИБС и метаболическим синдромом (как гиполипидемический препарат, в том числе при возникновении цитолитического синдрома на фоне терапии статинами) [25].

Модификация образа жизни (диета, активизация физической активности) в настоящее время является наиболее эффективной стратегией лечения больных НАЖБП. Общепринятого стандарта медикаментозного лечения больных НАЖБП нет. Патогенетически обосновано применение препаратов ПФХ (Резалют Про), которые обладают гиполипидемическим, антистеатозным, антиоксидантным и антифибротическим действием. Они могут использоваться в стадии стеатоза с продолжением лечения и на стадии НАСГ.

Перспективы фармакотерапии НАСГ состоят в создании препарата эффективно воздействующего (прямо или опосредованно) на разные патогенетические звенья заболевания или разработке рациональной комбинированной терапии.

## Литература

1. Patel NS. et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15: 463-464.
2. Promrat K. et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology.* 2010; 51: 121-129.
3. Vilar-Gomez E. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 367-378.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016, 64 (1): 388-402.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2017; 7/11: 1-88.
6. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(18): 1675-1685.
7. Miller ER III. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 37-46.
8. Klein E.A. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J.A.M.A.* 2011; 306: 1549-1556.
9. Schürks M. et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ.* 2010;341:c 5702
10. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 1-я. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2010; 3: 4-8 [Ivashkin VT. Nuclear receptors and liver pathology. Part 1. *РЖГГК* 2010; 3: 4-8. In Russian].
11. Arab J. P., Karpen S. J., Dawson P. A. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65:350-362
12. Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, et al. Antifibrotic effects of the dual CCR2/CCR5 antagonist cenicriviroc in animal models of liver and kidney fibrosis. *PLoS ONE.* 2016;11:e0158156.
13. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA et al. A randomized, placebocontrolled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*; doi:10.1002/hep.29477.
14. Ratziu V, Harrison SA, Francque S. et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1147-1159.e5.
15. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2015; 385: 956-965.
16. Hayakawa R, Hayakawa T, Takeda K. et al. Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signaling pathways. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2012; 88: 434-453.
17. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017; 66: 180-190.
18. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS. et al The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. *Hepatology.* 2018; 67: 549-559.
19. Kuntz E, Kuntz HD, editors. *Hepatology.* 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2008: 894-896.
20. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.* 2011; 63(3): 643-659.
21. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкоголь-



- ной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016; 2: 24-42 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov Ch S et al. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *РЖГГК*. 2016; 2: 24-42. In Russian].
22. Li JH, Chen XY, Zhong CF, Min J. A randomized controlled study of essential phospholipids (Essentiale capsules) in the treatment of fatty liver. *Infect Dis Info*. 2000; 13(4): 180–181. Chinese.
23. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann KJ, Johannes KJ. Randomised placebo-controlled double blind trial on “essential” phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig*. 1988; 17(1): 61–65.
24. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study [abstract]. *J Hepatol*. 2013; 58: S549.
25. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. *Российские медицинские вестни*. 2012; XVII ( 1): 43-51 [Bakulin IG, Sandler YuG. Lipid-lowering therapy and liver. *Russian Medical News*. 2012; 17 ( 1): 43-51. In Russian].
26. Драккина О.М., Зятенкова Е.В., Корнеева О.Н. Влияние полиненасыщенных фосфолипидов на показатели микроциркуляции, функцию эндотелия сосудов и липидный спектр у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и дислипидемией. *Российские медицинские вестни*. 2013; 18(1): 47-55 [Drapkina OM, Zyatenkova EV, Korneyeva ON. Effect of polyunsaturated phospholipids on microcirculation, endothelial function and lipid spectrum in patients with high risk arterial hypertension and dyslipidemia. *Russian Medical News*. 2013; 18(1): 47-55. In Russian].
27. Балуква Е.В., Успенский Ю.П. Плейотропные эффекты эссенциальных фосфолипидов у больных с метаболическим синдромом. *Consilium medicum, гастроэнтерология*. 2011; 2: 12-16 [Balukova EV, Uspensky YuP. Pleiotropic effects of essential phospholipids in patients with metabolic syndrome. *Consilium medicum, gastroenterology*. 2011; 2: 12-16. In Russian].
28. Мязин П.Г. Неалкогольная болезнь печени: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2014; 13: 18-20. [Myazin RG. Non-alcoholic liver disease: new treatment options. *Medical Council*. 2014; 13: 18-20. In Russian].
29. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 41(4): 38-46 [Minushkin ON, Maslovsky LV. Treatment of fatty liver disease of varied etiology: current guidelines. *Effective pharmacotherapy*. 2013; 41(4): 38-46. In Russian].

**Для корреспонденции/Corresponding author**

Масловский Леонид Витальевич/Maslovsky Leonid lemas3@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Синдром Кароли: клинический случай

Т.С. Шиндина<sup>1</sup>, Ю.Н. Лощина<sup>2</sup>, О.Н. Минушкин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №5», Москва,

<sup>2</sup>ФБУЗ ЛРЦ Минэкономразвития, Москва,

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Caroli syndrome: a clinical case

T.S. Shindina<sup>1</sup>, Y.N. Loschinina<sup>2</sup>, O.N. Minushkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FGBU «Polyclinic № 5», Moscow, Russia,

<sup>2</sup>FBUZ LRTS Ministry of Economic Development, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В настоящем сообщении приводится случай редкого, наследственно-обусловленного заболевания «синдром Кароли». Опубликование этого случая важно, так как это показывает, что редкие болезни встречаются, их необходимо диагностировать и лечить на всех этапах обслуживания больных. При этом важно знать, что диагностика и лечение данной патологии осуществляется по государственной программе «Редкие болезни».

**Ключевые слова:** болезнь и синдром Кароли, аномалия внутрипеченочных желчных протоков, цирроз печени, первичный билиарный цирроз печени, поликистозное заболевание, рецидивирующий гнойный холангит.

### Abstract

This report presents a case of a rare, hereditary disease Caroli Syndrome. The publication of this case is important because it shows that rare diseases occur, must be diagnosed and treated at all stages of patient care. It is important to know that this pathology is diagnosed and treated according to the state program - "Rare diseases".

**Key words:** Caroli disease and syndrome, intrahepatic bile duct anomaly, liver cirrhosis, primary biliary cirrhosis, polycystic disease, recurrent purulent cholangitis.

*Ссылка для цитирования: Шиндина Т.С. Лощина Ю.Н. Минушкин О.Н. Синдром Кароли: клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 66-69.*

Болезнь и синдром Кароли — заболевание печени, относящееся к группе редких болезней.

Терминология (определение):

а) «Врожденное сегментарное, мешотчатое расширение внутрипеченочных протоков без других гистологических изменений печени» — болезнь Кароли.

б) Болезнь Кароли часто сочетается с врожденным «фиброзом печени» — тогда это состояние называется «синдром Кароли».

Оба заболевания развиваются вследствие сходных нарушений формирования эмбриональной протоковой пластинки на разных уровнях билиарного дерева. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Обусловлено врожденной аномалией внутрипеченочных желчных протоков. Симптомы заболевания не-

специфичны и обусловлены прогрессированием поражения печени.

В настоящем сообщении представлен клинический случай синдрома Кароли с быстрым прогрессированием заболевания, который наблюдался в ФГБУ «Поликлиника №5» УД ПРФ.

Болезнь Кароли (БК, Caroli's disease, CD) — редкая врожденная аномалия внутрипеченочных желчных протоков, характеризующаяся их эктазией и дилатацией, которая может включать желчный тракт в локализованной или мультифокальной форме [1, 2, 3]. Чаще встречается у лиц мужского пола. Манифестировать может в любом возрасте, но более характерно в детском и подростковом периоде жизни. В настоящее время эта патология включена в 5-ю группу по классификации Todani заболеваний желчного

пузыря и желчевыводящих путей и впервые была описана французскими гастроэнтерологами Жак Кароли и др. в 1958 г. [1,4].

В настоящее время описывается два типа БК. Тип I, или простой, состоит из изолированных кистозных дилатаций внутривнутрипеченочных желчных протоков. Тип II (комплексный), известный как синдром Кароли (т.е. БК с врожденным фиброзом печени), связан с фиброзом или циррозом печени, портальной гипертензией [5–7]. БК II типа может сопровождаться холангиокарциномой, камнями во внутривнутрипеченочных протоках, холангитом, кистами поджелудочной железы, кистозным заболеванием почек [8].

Клинические проявления заболевания неспецифичны и могут проявляться:

- тяжестью в правом подреберье,
- кожным зудом,
- желтухой,
- рецидивирующими приступами холангита,
- при прогрессировании заболевания на фоне развития цирроза печени формируется асцит, болезнь может осложниться кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода.

Клинические проявления зависят от выраженности поражения печени.

Диагностика БК и синдрома Кароли (СК) осуществляется с помощью:

- 1) холангиографии («золотой стандарт»),
- 2) МРХПГ,
- 3) КТ,
- 4) УЗИ,
- 5) ядерной сцинтиграфии [1,3,7,8].

Дифференциальная диагностика БК и СК проводится с такими заболеваниями, как:

- первичный склерозирующий холангит;
- рецидивирующий гнойный холангит;
- поликистозное заболевание;
- первичный билиарный цирроз печени [1,3,7,8].

Лечение:

1. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) - лечение и предотвращение возможных эпизодов первичного гепатиколитиаза и холангита.

2. Эндоскопическое лечение (редкий вариант лечения, ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией и с установкой стента в сочетании с приемом УДХК; используется при развитии холедохолитиаза).

3. Хирургическая резекция (частичная гепатэктомия, лобэктомия) - остается предпочтительным выбором для больных с сегментарным или односторонним поражением печени при болезни Кароли без риска иммуносупрессии, связанной с трансплантацией печени.

4. Трансплантация печени (единственный способ лечения, доступный для пациентов с БК, которая не ограничена одним сегментом или долей печени) [1,4,7–9].

#### Клинический случай

*Пациентка К.*, 50 лет. Впервые, в 46 лет, при диспансерном обследовании в поликлинике предъявила жалобы на дискомфорт в правом подреберье, общую слабость, быструю утомляемость, легкий зуд кожи. Проведено обследование: состояние оценено как удовлетворительное. Осмотр: кожные покровы и склеры иктеричны, живот мягкий, безболезненный, печень + 13-15 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась, стул, диурез в норме.

#### Лабораторно-инструментальное обследование

Общий анализ крови: гемоглобин 118 г/л, СОЭ34. Биохимический анализ крови: общий билирубин 65,8 мкмоль/л, прямой билирубин 20,1 мкмоль/л, ЩФ 1210 Е/л. УЗИ брюшной полости (впервые): гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, множественные кисты печени, взвесь в желчном пузыре. С учетом данных осмотра, лабораторно-инструментальных исследований окончательного диагностического заключения высказано не было, и пациентка была госпитализирована в стационар для дообследования и лечения.

При дообследовании в стационаре поставлен диагноз: первичный билиарный цирроз печени, серонегативный. Портальная, гипертензия. Спленомегалия. Поликистоз печени. Назначен курс инфузионной терапии, урсодезоксихолевой кислоты из расчета 20 мг на кг (1750 мг в сутки). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение общего состояния: уменьшился кожный зуд, снизилась СОЭ, снизились показатели общего и прямого билирубина, ГГТП и ЩФ.

Далее пациентка регулярно наблюдалась в поликлинике с контролем анализов крови и УЗИ, постоянно принимала УДХК 1750 мг в сутки, проходила стационарное лечение с положительной динамикой.

Контрольное обследование через 3 года: при УЗИ впервые установлены киста поджелудочной железы и множественные кисты почек, анемия (умеренная) продолжала сохраняться; появились лейкопения и тромбоцитопения; биохимия крови – сохранялся умеренный цитолиз и холестаза. Продолжался прием УДХК 1750 мг в сутки.

Через 4 года от начала заболевания отмечалось резкое прогрессирование заболевания: нарастание общей слабости, быстрая утомляе-

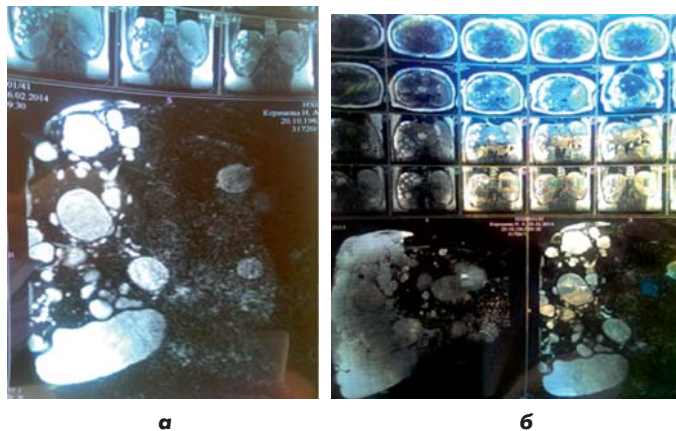
мость, усиление кожного зуда, снижение диуреза. При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы иктеричные, печень увеличена +13-15 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется, отмечаются отеки голеней, диурез отрицательный (-100мл), стул в норме.

При лабораторном исследовании в ОАК гемоглобин 118 г/л, тромбоциты 131, лейкоциты 8,2 е/мл, эритроциты 3,97 е/л, СОЭ 13 мм/ч; биохимический анализ крови: АЛТ 46 Ег/л (норма до 50 Ег/л), АСТ 85,8 Ег/л (норма до 38 Ег/л), общий билирубин 363,25 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л), прямой билирубин 227,56 мкмоль/л (норма менее 5 мкмоль/л), ЩФ 542 Ег/л (норма до 258 Ег/л), ГГТП 59 Ег/л (норма до 61 Ег/л). УЗИ брюшной полости – множественные кисты печени, спленомегалия, расширение селезеночной вены, киста поджелудочной железы, кисты левой почки.

Пациентка госпитализирована в стационар.

При дообследовании в стационаре на КТ множественные кисты печени, максимальные размер до 60 мм, контуры печени ровные, селезенка увеличена 16x60x127 мм, расширение селезеночной вены до 16 мм, в левой почке киста 35x28 мм. ЭГДС – эрозивный гастрит, язва субкардиального отдела желудка, сдавление передней стенки антрального отдела желудка извне (проведен курс терапии, при контроле ЭГДС эрозии эпителизовались, язва зарубцевалась). ФКС – хронический колит. В ОАК сохранялись признаки анемии, тромбоцитопении, в биохимический анализ крови (на фоне инфузионной терапии и 3-дневного редуцированного курса терапии преднизолоном 210 мг в сутки) отмечалось снижение общего билирубина до 228 мкмоль/л, прямого билирубина до 104 мкмоль/л. С учетом отрицательной динамики по данным лабораторных исследований, данных инструментальных исследований, проводилась дифференциальная диагностика между поликистозной болезнью печени и первичным билиарным циррозом печени.

В связи с отсутствием эффекта консервативной терапии пациентка направлена в институт Вишневского для консультации трансплантолога и решения вопроса о трансплантации печени. При дообследовании в институте Вишневского на МТР: МР-картина может соответствовать синдрому Кароли (мешковидное расширение просвета внутрипеченочных желчевыводящих протоков без признаков обструкции, узлов перестройки печени, возможно вследствие явлений фиброза), поликистоз почек, одиночное жидкостное образование хвоста поджелудочной



**Рисунок. МР-картина мешковидного расширения просвета внутрипеченочных желчевыводящих протоков без признаков обструкции**

железы, гепатоспленомегалия, внепеченочная портальная гипертензия, асцит, застойный желчный пузырь (рисунок, а, б).

Врожденный поликистоз печени, почек, кистозное расширение билиарного внутрипеченочного дерева, фиброз печени, портальная гипертензия (увеличение селезенки, расширение селезеночной вены), выраженное прогрессирование болезни с развитием печеночной недостаточности убедили в характере болезни (болезнь-синдром Кароли) и пациентка признана кандидатом на трансплантацию печени, однако, несмотря на проводимую терапию, прогрессивно нарастали признаки печеночной недостаточности. И через 4 года от момента первого выявления патологии пациентка умерла. Проведенное секционное исследование подтвердило диагноз.

### Литература

1. Скворцов В. В., Левитан Б. Н., Луньков М. В., Морозов А. В. Болезнь и синдром Кароли: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 150(2): 115–120 [Skvortsov VV, Levitan BN, Lunikov MV, Morozov AV. Disease and Caroli's syndrome: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 150(2): 115–120. In Russian].
2. Man Mohan Harjai, RK Bal, SK Mohanty et al. Caroli Disease And Caroli Syndrome. *Med. J. Armed. Forces India*. 2017; 55(2): 155–156.
3. Скворцов В.В., Тумаренко А. В. *Клиническая гастроэнтерология: краткий курс Санкт-Петербург: Спецлит; 2015. 183 с.* [Skvortsov VV, Tumarenko AV. *Clinical Gastroenterology: a short course St. Petersburg: Speclit; 2015. 183 p.* In Russian].
4. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. *Руководство для врачей*. М; 2006: 269-270 [Ilichenko AA. *Diseases of the gallbladder and biliary tract. Guidelines for physicians*. М; 2006: 269-270. In Russian].
5. Ko JS, Yi NJ, Suh KS, Seo JK. Pediatric liver transplantation for fibropolycystic liver disease. *Pediatr Transplant*. 2012; 16: 195–200.
6. Eiko Hasegawa, Naoki Sawa, Junichi Hoshino. Recurrent Cholangitis in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and Caroli's Disease. *Intern Med*. 2016 Oct 15; 55(20): 3009–3012.

7. Kozlova I. V., Pahomova A. L. *Prakticheskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachei: uchebnoye posobie dlya sistemi poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachei* / I. V. Kozlova, A. L. Pahomova. Moskva: Drofa, 2010. Tom 2. 345 s.

8. Srinath A, Shneider BL. *Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:580–587.

9. Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, Castaing D, Boudjema K, Létoublon C, et al. *Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome:*

*longterm results of the French Association of Surgery Multicentre Study. Ann Surg.* 2013; 258:713–721.

**Для корреспонденции/Corresponding author**  
Минушкин Олег Николаевич/ Minushkin Oleg  
tantop@mail.ru

*Конфликт интересов отсутствует*

## Описание клинического случая диагностики аскаридоза при гастроскопии

Митюшина С. А.<sup>1</sup>, Бурдина Е.Г.<sup>1</sup>, Свирчев В.В.<sup>1</sup>, Девяткин А.В.<sup>2,3</sup>, Минушкин О.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №3», Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>3</sup>ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва

## Description of the clinical case of diagnosis of ascariasis with gastroscopy

Mitiushina S.A.<sup>1</sup>, Burdina E.G.<sup>1</sup>, Svirchev V.V.<sup>1</sup>, Devyatkin A.V.<sup>2,3</sup>, Minushkin O.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FGBU «Poliklinic №3», Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлены редкий клинический случай диагностики аскаридоза методом эзофагогастродуоденоскопии.

Актуальность рассмотренной в данной статье темы заключается в недостаточной настороженности практикующих врачей в отношении паразитарных заболеваний, диагностика которых требует комплексного обследования с участием инфекциониста.

**Ключевые слова:** паразитарные болезни, аскаридоз.

### Abstract

The article demonstrates a clinical example of a rare diagnosis of ascariasis by the method of esophagogastroduodenoscopy. The relevance of the topic considered in this article is the insufficient alertness of doctors regarding the detection of parasitic diseases, the requirements of the sanitary and hygienic regime are ignored.

**Key words:** parasitic diseases, ascariasis.

*Ссылка для цитирования: Митюшина С. А., Бурдина Е.Г., Свирчев В.В., Девяткин А.В., Минушкин О.Н. Описание клинического случая диагностики аскаридоза при гастроскопии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 70-73.*

По мнению экспертов ВОЗ (2017 г.), паразитарные болезни в настоящее время стали в какой-то мере «забытыми болезнями», в результате чего во всем мире наблюдается недооценка их медико-социальной значимости.

Действительно, паразитарные заболевания в течение последних десятилетий стали редко регистрироваться в развитых странах Европы и Америки и перестали восприниматься медиками как актуальные болезни. Даже в эндемичных по этим заболеваниям странах жаркого климата им стало уделяться меньше внимания как со стороны медицинских работников, так и среди населения. Отсутствует настороженность врачей в отношении выявления паразитарных заболеваний, зачастую игнорируются элементарные требования санитарно-гигиенического режима, что может способствовать заражению.

По оценкам ВОЗ, паразитарными болезнями в мире поражено более 4,5 млрд человек, при

этом каждый четвертый житель Земли инвазирован кишечными гельминтами. Среди гельминтозов человека ведущую роль играет аскаридоз, что связано с биологией возбудителя и его приспособлением к паразитированию исключительно в человеческом организме [1,2]

Аскаридоз - антропонозный геогельминтоз, вызываемый аскаридами - *Ascaris lumbricoides*, которые относятся к классу нематод (круглых червей) и паразитируют в тонкой кишке человека. Ежегодно от 0,8 до 1,2 млрд людей во всем мире болеют аскаридозом. Аскариды имеют вытянутую веретенообразную форму, желтоватозеленый цвет и являются раздельнополами: длина самки аскариды составляет 20-40 см, самца - 15-25 см, ширина - 4-6 мм. Ежедневно после спаривания с самцом половозрелая самка аскариды способна откладывать более 200 тыс. яиц, которые выделяются зараженным человеком с фекалиями во внешнюю среду. Яйца аскарид покрыты

пятью оболочками, поэтому они очень устойчивы к неблагоприятным условиям. Описаны случаи, когда яйца оставались 4-5 лет в формалине, не теряя жизнеспособности. В почве при температуре выше 24 градусов и высокой влажности в течение 12-14 дней происходит созревание яиц до инвазивного состояния, в котором они приобретают способность попадая в организм другого человека - нового хозяина паразита, вырасти в половозрелые особи.

Заражение человека происходит посредством фекально-орального механизма передачи, чаще всего алиментарным путем. Яйца аскарид попадают в организм человека через рот с грязных рук, предметов обихода при несоблюдении мер гигиены, а также при употреблении в пищу загрязненных овощей, ягод и фруктов. Чаще всего заболевают аскаридозом дети, сельскохозяйственные работники и садоводы в тех местах, где нет централизованной канализации, а содержаемое в выгребных ям и фекалии человека используются в качестве удобрения грядок. Сезон высокого риска заражения аскаридозом продолжается с весны по осень.

Дальнейшее развитие паразита в организме нового хозяина включает раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную) фазы аскаридоза. Инвазивные яйца аскарид попадают сначала в желудок, затем в тонкую кишку, где из них выходят микроскопические личинки, которые проникают в венозные сосуды, с током крови попадают в воротную вену и далее по кровеносным сосудам - в капиллярную сеть легких, где задерживаются до 10 дней. Затем личинки проникают в просвет альвеол, по внутренней поверхности бронхов поднимаются в трахею и глотку. Вместе с бронхиальной слизью и слюной они заглатываются и вновь возвращаются в желудок и тонкую кишку, в которой из них развиваются половозрелые особи. Полный цикл развития аскариды из яиц в половозрелые особи составляет около 2,5-3 мес, при этом незрелые личинки могут быть обнаружены в кале уже спустя 2 мес после заражения.

В раннюю фазу аскаридоза происходит sensibilization организма продуктами метаболизма личинок, а также механическим повреждением тканей кишечника, печени, сосудов, бронхолегочной системы. Во время миграции личинок могут наблюдаться аллергические реакции - заложенность носа, кашель, кожный зуд, кожные высыпания. В крови определяется эозинофилия. Иногда бывает субфебрильная температура, поражение легких по типу эозинофильной пневмонии. У пациентов с исходными аллергически-

ми заболеваниями возможно усугубление их течения или возникновение бронхоастматического симптомокомплекса.

В позднюю фазу аскаридоза в тонкой кишке наступает конечный этап развития личинок аскарид во взрослую особь. В этот период заболевания в большей степени выражено токсическое влияние на организм продуктов жизнедеятельности взрослых аскарид, травматизация тонкой кишки, нарушение всасывания питательных веществ, снижение иммунитета. Токсико-аллергические симптомы становятся менее выраженными, присоединяются боли в животе, тошнота, потеря аппетита, снижение работоспособности, вялость, сонливость.

Основным методом диагностики аскаридоза служит трехкратное исследование кала на яйца гельминтов. Из дополнительных лабораторных показателей, имеющих диагностическое значение, учитывается наличие и выраженность эозинофилии.

При лабораторном подтверждении диагноза аскаридоза проводится лечение современными противопаразитарными препаратами с последующим лабораторным контролем (за эффективностью лечения).

Профилактика аскаридоза включает соблюдение элементарных норм гигиены: мытье рук, тщательное промывание под проточной водой ягод, фруктов, овощей перед употреблением в пищу

#### **Пример из собственной практики.**

*Больная Р., 65 лет, с августа 2018 г. отметила появление неприятных ощущений в животе: жалобы на дискомфорт, боль в эпигастрии, изжогу, большие при наклонах, тошноту, периодически на рвоту пищей в утренние часы, вздутие живота, повышение газообразования, склонность к запорам. С этими жалобами обратилась к гастроэнтерологу в октябре 2018 г. При осмотре: состояние больной удовлетворительное, язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствительный в эпигастрии при пальпации.*

*Диагноз предварительный: гастродуоденит (впервые зарегистрированный). Хронический холецистит.*

*Рекомендован прием пантопразола 20 мг 2 раза в день и дообследование - эзофагогастродуоденоскопия.*

*В общеклиническом анализе крови - эритроциты 4,6, гемоглобин 136, тромбоциты 247, лейкоциты 3,8, лимфоциты 40,3, эозинофилы 4,5.*

*Проведена эзофагогастродуоденоскопия: эндоскоп свободно проведен за глоточное кольцо в пищевод, слизистая его розовая, в дистальной трети раздраже-*



Рисунок. Извлеченный из желудка гельминт.

на с линейной полуэпителизированной эрозией 1,5 см, перистальтика активная. Кардия не сомкнута. Желудок не увеличен в размере, натошак содержит много слизи и желчи. Складки слизистой продольные, эластичные, слизистая умеренно гиперемирована, отчетна; угол желудка острый, антрум широкий. В просвете нижней трети тела желудка замечен круглый в поперечнике гельминт белого цвета длиной около 6 см, подвижный (гельминт извлечен, см. рисунок); привратник проходим, заброс желчи, слизистая его розовая. Луковица двенадцатиперстной кишки сформирована правильно, слизистая розовая. Двенадцатиперстная кишка осмотрена до нисходящей ветви, слизистая раздражена.

**Заключение:** гельминтоз неуточненный, эрозивный эзофагит, степень А-В по Лос-Анжелесской классификации, недостаточность кардии 1-2 степени. Поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс

Пациентка направлена на консультацию инфекциониста.

В дополнение к анамнезу установлено, что пациентка проживает в частном благоустроенном доме в Подмосковье, работает на приусадебном участке. В окружении все здоровы. В июле 2018 г. отдыхала в Греции, где употребляла в пищу много овощей и фруктов.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Язык обложен желтоватым налетом, суховат. Лимфоузлы не увеличены, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 72 в минуту, ритмичный. Живот не вздут, при пальпации безболезненный. Симптом Щеткина отрицательный. Печень, селезенка не увеличены. Стул 1 раз в сутки, оформленный, склонность к запорам. Дизурии нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

По данным морфологического исследования удаленного гельминта верифицирована особь *Ascaris lumbricoides*.

Диагноз: аскаридоз.

С целью дегельминтизации назначен альбендазол 400 мг однократно.

При контрольном трехкратном копрологическом исследовании яйца глистов и простейшие не обнаружены.

После проведенной противогельминтной терапии самочувствие улучшилось. Диспепсические симптомы полностью купировались. Констатируется клиническое выздоровление.

При динамическом клиническом наблюдении в январе 2019 г. — самочувствие пациентки удовлетворительное. Жалоб нет. Повторный анализ кала на яйца глистов и простейшие отрицательный.

### Заключение

Представленный случай демонстрирует возможность заражения в наши дни геогельминтозом взрослого человека, проживающего в современных благоустроенных условиях загородного дома, при возможном нарушении санитарно-гигиенических требований. Наиболее вероятным фактором заражения представленной пациентки были пищевые продукты, в частности свежая зелень, овощи, для повышения урожайности которых, вероятнее всего, использовались человеческие испражнения. Заболевание развивалось исподволь и постепенно. Клинические симптомы, характерные для аскаридоза, появились у пациентки в позднюю фазу болезни, после развития из личинок в тонкой кишке взрослых аскарид и их миграции. Аскариды мигрировали в просвете тонкой кишки, попадали в желудок, вызывая боль, дискомфорт, снижение аппетита. В литературе описаны случаи редких осложнений, возникающих преимущественно у детей и у ослабленных пациентов. При большом скоплении аскарид может развиваться динамическая кишечная непроходимость, перфоративный перитонит. При попадании аскарид в желчные пути возможно развитие гнойного холангита, абсцесса пече-



ни, обтурационной желтухи; при проникновении аскарид в панкреатические протоки - острого панкреатита. При миграции взрослых аскарид по пищеводу в глотку и дыхательные пути может наступить асфиксия.

Обнаружение при ЭГДС крупного гельминта в желудке механическое удаление одной особи и ее морфологическая верификация как *Ascaris lumbricoides* позволили оперативно установить окончательный диагноз и назначить высокоэффективное специфическое лечение.

Улучшение клинического состояния пациентки, отсутствие жалоб, улучшение аппетита, нормальные показатели анализов крови и отсутствие яиц паразита в копрологическом материале свидетельствуют об эрадикации глистной инвазии и полном клиническом выздоровлении пациентки.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость обязательного обследования на гельминтозы и другие паразитарные инвазии пациентов с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, особенно выезжавших на отдых в страны теплого климата, и требует повышения настороженности вра-

чей разных специальностей в отношении паразитарных заболеваний.

Для исключения возможных глистных инвазий и других паразитарных заболеваний при диспансерном обследовании, по-видимому, целесообразно проведение их поиска в обязательном порядке.

### Литература

1. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. *Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы)*. Санкт-Петербург. 2016; 373-382 [Sergiyev VP, Lobzina YuV, Kozlov SS. *Parasitic diseases of man (protozoa and helminthiasis)*. St. Petersburg; 2016: 373-382. In Russian].

2. Лысенко А. Я., Владимова М. Г., Кондрашин, А. В., Майори Д. *Клиническая паразитология*. Женева. 2002: Под ред. Лысенко А.Я. [Lysenko A. Ya., Vladimova M. G., Kondrashin, A. V., Majori D. *Clinical Parasitology*. Geneva, 2002. Ed. Lysenko AY. In Russian].

### Для корреспонденции/Corresponding author

Минушкин Олег Николаевич/ Minushkin Oleg tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Хронический кальцифицирующий панкреатит и гельминтоз (клинический случай)

О.В. Аронова, Н.Ю. Гурова, Е.Г. Бурдина  
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, Москва

## Chronic Calcific Pancreatitis and helminthiasis (clinical case)

Aronova O.V., Gurova N.Y., Burdina E.G.  
FGBU «Poliklinic №3», Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлен клинический случай больного с кальцифицирующим панкреатитом, ассоциированным с аскаридозом и токсокарозом. Кальцифицирующий панкреатит является одной из наиболее тяжелых форм хронического панкреатита. Рассмотрены клинические проявления заболевания, изменения в лабораторных и инструментальных методах обследования, тактика ведения больного.

**Ключевые слова:** кальцифицирующий панкреатит, гельминтоз, аскаридоз, токсокароз.

### Abstract

The article presents a clinical case of a patient with calcifying pancreatitis associated with ascariasis and toxocarosis. Calcifying pancreatitis is one of the most severe forms of chronic pancreatitis. Clinical manifestations of the disease, changes in laboratory and instrumental methods of examination, tactics of management of the patient are considered.

**Key words:** calcifying pancreatitis, helminthiasis, ascariasis, toxocarosis.

*Ссылка для цитирования: Брехов Е.И., Калинин В.В., Сычев А.В. Кисты желчных протоков: взгляд на проблему и собственный опыт. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 74-76.*

Кальцифицирующий панкреатит — один из наиболее тяжело протекающих вариантов хронического панкреатита. Данная форма заболевания поджелудочной железы развивается в результате образования камней в протоках поджелудочной железы и в главном панкреатическом протоке под воздействием различных патогенных факторов. Частота наличия камней в поджелудочной железе у больных хроническим панкреатитом колеблется от 0,03 до 7% случаев. Врачебной практикой зафиксированы диаметры камней от 1,5 мм до 3–4 см [1–5].

Процесс образования камней и кальцификатов в поджелудочной железе, увеличение их в размерах обычно происходит постепенно. Существует несколько причин развития кальцифицирующего панкреатита. К наиболее распространенным относятся алкоголизм и заболевания желчного пузыря.

Эти два фактора являются причиной более 80% всех случаев возникновения кальцифицирующего панкреатита. Среди других причин рассматривают гиперпаратиреоз, сахарный диабет

и инфекции. Возможно сочетание нескольких факторов, способствующих появлению и прогрессированию кальцифицирующего хронического панкреатита [4–8].

В настоящем сообщении представляем случай наблюдения пациентки с хроническим кальцифицирующим панкреатитом, развившимся на фоне гельминтоза.

Пациентка П., 62 лет, впервые обратилась в июле 2016 г. с жалобами на ноющие боли и тяжесть в эпигастральной области и в левом подреберье после еды, выраженный метеоризм, отрыжку воздухом.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят около 2 лет. Ранее за медицинской помощью не обращалась, не обследовалась.

**Пациентке были проведены следующие исследования:**

**Эзофагогастродуоденоскопия** — Поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Дуоденит. Папиллит. Двенадцатиперстная кишка осмотрена до нисходящего отдела, слизистая раздражена. БДС округлой формы в виде папу-

лы, из него взята биопсия, при взятии биопсии ткань плотная.

**При гистологическом исследовании** – очаги гиперплазии, выраженная плазмоцитарная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами.

**Колонофиброскопия** – органической патологии толстой кишки не выявлено. Хронический геморрой.

**МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием** – признаки хронического кальцифицирующего панкреатита тела и хвоста поджелудочной железы с обструкцией главного панкреатического протока на уровне тела поджелудочной железы и с расширением его дистальной части. По ходу расширенного главного панкреатического протока прослеживаются множественные конкременты в виде бус – четкообразно, больший из которых до 10-15 мм (рис. 1).

**Лабораторная диагностика:** общеклинический анализ крови – незначительная лейкопения (до  $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Биохимический анализ крови, в т.ч. ферменты печени и поджелудочной железы, включая панкреатическую амилазу и липазу, в норме.

Копрограмма – умеренная стеаторея, незначительная креаторея.

Онкомаркеры – СА 19-9, СА 72-4, АФП, РЭА в пределах нормы.

Учитывая выраженную эозинофильную инфильтрацию при морфологическом исследовании биоптата Фатерова соска, было проведено аллергологическое и паразитологическое обследование:

Иг Е - 129,7. Аллергопанель - без особенностей.

Выявлены антитела к аскаридам и токсокарам в диагностических титрах (выше 1:400)

Из данных анамнеза известно, что пациентка длительное время ухаживает за собаками, дома проживают 3 пса. Также отмечает склонность к употреблению спиртных напитков в виде 1,0-1,5 л вина еженедельно на протяжении последних 5-6 лет.

Таким образом, на основании проведенного обследования пациентке был поставлен диагноз: Хронический кальцифицирующий панкреатит с преимущественным поражением тела и хвоста поджелудочной железы, смешанной этиологии (алиментарный + паразитарный), с обструкцией главного панкреатического протока на уровне тела поджелудочной железы, болевая форма. Аскаридоз, субклиническая форма, легкое течение. Токсокароз, висцеральная форма, легкое течение.

Проводилась консервативная терапия:

- 1) Миотропные спазмолитики – мебеверина гидрохлорид в дозе 200 мг 2р/д
- 2) Ферментные препараты – панкреатин 10 000-20 000 Ед на прием во время еды
- 3) Ингибиторы протонной помпы – рабепразол 20 мг/сут
- 4) Этиотропная терапия гельминтоза – албендазол 400 мг 2р/д сроком на 14 дней (под контролем общеклинического анализа крови)

Учитывая наличие обструкции главного панкреатического протока, пациентке была рекомендована консультация хирурга, от которой она категорически отказалась.

На фоне терапии, через 10-14 дней от начала лечения пациентка отметила значительное уменьшение диспепсических жалоб, а через месяц - снижение интенсивности болевого синдрома. Через 2 мес было зафиксировано значительное снижение титра антител к аскаридам, снижение титров антител к токсокарам зарегистрировано через 4 мес после лечения.

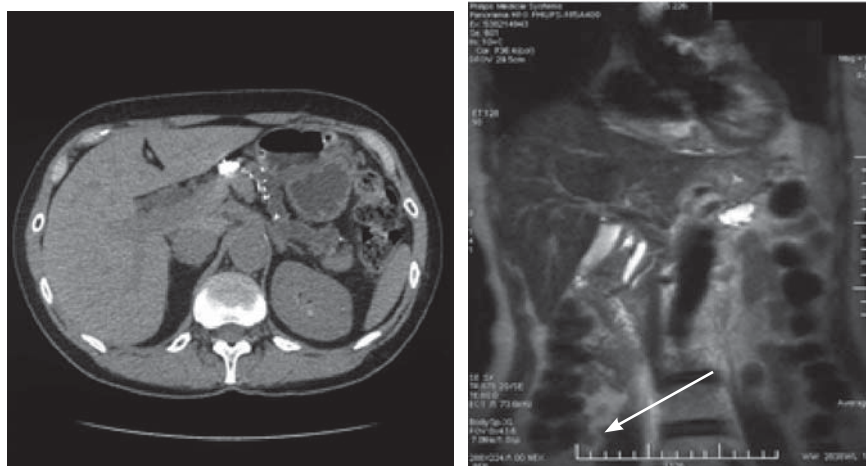


Рис. 1. МСКТ брюшной полости.

При контрольной МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием (через год), отмечалось уменьшение диаметра главного панкреатического протока на 2 мм (8 мм в области тела и хвоста, ранее в 2016 г. — 10 мм). По-прежнему сохранялись множественные конкременты в теле и хвосте поджелудочной железы, самый крупный до 10 мм (ранее 10 x 15 мм), по-прежнему сохранялась обтурация панкреатического протока.

За истекший период (2 года наблюдения) на фоне соблюдения диеты и отказа от приема алкоголя, самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, болевой синдром был минимальным, однако полностью не купировался, диспепсические явления фиксировали только при погрешностях в диете. С пациенткой неоднократно проводились настоятельные беседы о необходимости консультации хирурга.

Обсуждая этиологию и патогенез развития заболевания у данной пациентки, необходимо подчеркнуть значительную роль не только этанола, но и гельминтов в формировании кальцифицирующего панкреатита.

Возбудители паразитарных болезней могут локализоваться практически во всех органах и тканях человека, оказывая как местное, так и общее патогенное действие на организм. Поджелудочная железа — один из органов-мишеней, поражаемых при глистных инвазиях. В патогенезе поражения поджелудочной железы выделяют не только механический, но и аллергический факторы. Наличием последнего, собственно, и объясняется развитие хронического панкреатита даже после санации паразитов. При этом аллергены аскарид принадлежат к наиболее сильным паразитарным аллергенам. Возникают общие и местные реакции гиперчувствительности, что приводит к появлению эозинофильных инфильтратов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что зафиксировано и у нашей больной. Раздраженная слизистая оболочка 12-перстной кишки рефлекторно спазмирует большой дуоденальный сосочек. В результате нарушается отток панкреатического сока, формируется панкреатическая гипертензия, развивается воспалительный процесс.

При миграции аскарид в протоки (чаще в главный панкреатический проток, реже в боковые панкреатические протоки) возникает нарушение оттока панкреатического секрета с развитием обструктивного панкреатита различной степени тяжести. Кроме того, развитие обструктивного панкреатита может быть связано не только с блоком протоков поджелудочной железы взрослыми особями, но и «продуктами» их жизнедея-

тельности. Известны случаи, когда у некоторых пациентов через несколько месяцев и даже лет после атаки острого панкреатита в ходе обследования по поводу рецидивирующего хронического панкреатита обнаруживали причину заболевания — обструкцию главного панкреатического протока или мелких протоков обызвествленными погибшими аскаридами с формированием комплекса кальцификатов [2,4,6].

### Литература

1. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2005; 2: 10-13 [Vasiliev YV. Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment. *Lech.doctor*. 2005; 2: 10-13. In Russian].
2. Васильев Ю.В. Острый панкреатит. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Красноярск. 2008: 178-195 [Vasiliev YV. Acute pancreatitis. Clinical, epidemiological and ethnoecological problems of diseases of the digestive system. Krasnoyarsk. 2008; 178-195. In Russian].
3. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты «Диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 3: 137-149 [Lazebnik LB, Vasilyev YV. Standards "Diagnosis and drug therapy of chronic pancreatitis". *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009; 3: 137-149. In Russian].
4. Камни и кальцификаты поджелудочной железы: Руководство по гастроэнтерологии. *Болезни поджелудочной железы, кишечника, системные заболевания с нарушением функций пищеварительного тракта*. Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева М.: Медицина. 1996; 3: 126-129 [Stones and calcification of the pancreas: Manual of gastroenterology. Diseases of the pancreas, intestines, systemic diseases with dysfunction of the digestive tract. Ed. Komarov FI, Grebeneva AL. M.: Medicine. 1996; 3: 126-129. In Russian].
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы*. 2009 [Maev IV, Kucheryavyy YA. Diseases of the pancreas. 2009. In Russian].
6. Barthelet M., Daniel R., Bernard J. et al. Образование рентгено-негативных камней в поджелудочной железе: стадия, предшествующая кальцификации камней в поджелудочной железе или новый самостоятельный процесс? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1997; 9: 697-701 [Barthelet M, Daniel R, Bernard J.-P. et al. The formation of x-ray negative stones in the pancreas: the stage preceding the calcification of stones in the pancreas or a new independent process? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1997; 9: 697-701. In Russian].
7. Dumonce J.M., Deviere J.D., Moine O. Le et al. Эндоскопическое панкреатическое дренирование при хроническом панкреатите с наличием конкрементов протоков, отдаленные результаты. *Gastrointest. Endosc.* 1996; 43: 547-555 [Dumonce JM, Deviere JD, Moine O. Le et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis with the presence of duct concretions, long-term results. *Gastrointest. Endosc.* 1996; 43: 547-555. In Russian].
8. Kahl S., Zimmtrmann S., Genzl. et al. Risk factors for failure of endoscopic stentag of biliary structures in chronic pancreatitis: prospective follow-up study. *Am. J. Gastroenterol*. 2004; 99: 2448-2453.

Для корреспонденции/Corresponding author

Аронова Ольга Викторовна/Aronova Olga Victorovna  
olga-aronova@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Аномалия развития билиарной системы (клинический случай)

О.В. Аронова<sup>1</sup>, Н.Ю. Гурова<sup>1</sup>, Е.Г. Бурдина<sup>1</sup>, С.Г. Бурков<sup>1</sup>, Л.Н. Анохина<sup>1</sup>, О.Н. Минушкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Anomaly of the biliary system (clinical case)

O.V. Aronova<sup>1</sup>, N.U. Gurova<sup>1</sup>, E.G. Burdina<sup>1</sup>, S.G. Burkov<sup>1</sup>, L.N. Anohina<sup>1</sup>, O.N. Minushkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FGBU «Poliklinik №3», Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of department of President Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлено клиническое наблюдение больного с аномальным впадением общего желчного протока в антральный отдел желудка, приведены результаты инструментальных методов исследований и проводимая фармакотерапия.

**Ключевые слова:** билиарный тракт, аномалия билиарной системы, билиарный сладж, дисфункция желчного пузыря.

### Abstract

The article presents a clinical case of a patient with abnormal loss of the common bile duct in the antral part of the stomach, the results of instrumental methods of research and pharmacotherapy.

**Key words:** biliary tract, anomaly of biliary system, sludge, gallbladder dysfunction.

*Ссылка для цитирования: Аронова О.В., Гурова Н.Ю., Бурдина Е.Г., Бурков С.Г., Анохина Л.Н., Минушкин О.Н. Аномалия развития билиарной системы (клинический случай). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 77-79.*

Заболевания билиарной системы являются одной из ведущих проблем в гастроэнтерологии. Данные литературы свидетельствуют о широкой распространенности и неуклонном росте во всем мире таких заболеваний, как желчнокаменная болезнь, хронический холецистит и дисфункции желчного пузыря. Анализ магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) и морфологических исследований свидетельствует о том, что у больных хроническим бескаменным и калькулезным холециститом наибольшие функциональные и органические изменения фиксируются в области сфинктеров, в том числе в области шеечно-протоковой зоны, что является главной причиной нарушения оттока желчи и хронического воспаления.

По данным разных авторов, отклонения от стандартной билиарной анатомии наблюдаются с частотой от 3 до 50%. Наиболее часто выявляется частичное удвоение общего желчного протока, отдельное впадение общего желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку. Иногда один проток может открываться в пилорический канал, а другой - в антральный отдел желудка. Возможны варианты нормально-

го строения общего желчного протока с аномальным местом впадения [1- 5].

В данной статье представлены результаты собственного опыта диагностики аномалии развития билиарного дерева у пациента.

*Больной М.*, 32 лет, обратился с жалобами на тупые, ноющие боли в правом подреберье после еды, изжогу, отрыжку воздухом, периодически «сосущие» боли в эпигастрии натощак, тошноту и горечь во рту.

Из анамнеза известно, что дискомфорт в правом подреберье после еды беспокоит много лет. Ухудшение самочувствия в виде диспепсических явлений, болей в эпигастриальной области отмечал в течение последних 2-3 мес, которые провоцировались психоэмоциональным напряжением. Обращался за медицинской помощью. Со слов пациента, по данным ранее проведенной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) диагностированы грубая деформацию пилорoduodenальной зоны и стеноз привратника.

Из данных объективного осмотра отмечалась обложенность языка желтовато-белым налетом, болезненность при пальпации в правом подреберье и околопупочной области.

Пациенту было рекомендовано дообследование.

Так, по данным УЗИ органов брюшной полости было установлено наличие умеренных диффузных изменений печени и поджелудочной железы, деформации и неравномерного утолщения стенок желчного пузыря, в полости - замазкообразная взвесь и хлопья (билиарный сладж). Заключение: холестероз желчного пузыря и билиарный сладж

По данным ЭГДС в желудке большое количество желчи, в препилорическом отделе деформация с образованием плоского кармана по передней стенке, над ним визуализировался глубокий узкий проход до 0,4 см, привратник располагался правее, достаточно широкий (до 1,5 см), имелось пролабирование слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки (рис. 1).

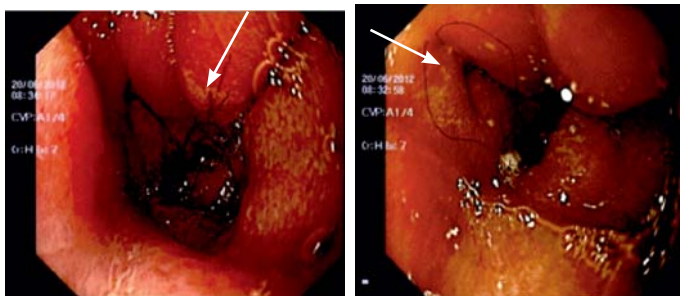


Рис. 1. Эндоскопическая картина впадения общего желчного протока в антральный отдел желудка (стрелки).

Для уточнения характера изменений выполнено рентгенологическое исследование желудка (рис. 2). При тугом заполнении определяется контрастирование бариевой взвесью общего желчного протока (ОЖП), печеночных протоков (вплоть до мельчайших) и пузырного протока (с частичным контрастированием желчного пузыря). Просвет общего желчного протока расширен (до 7-8 мм).

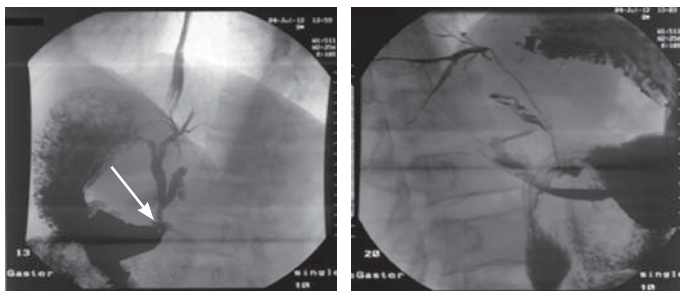
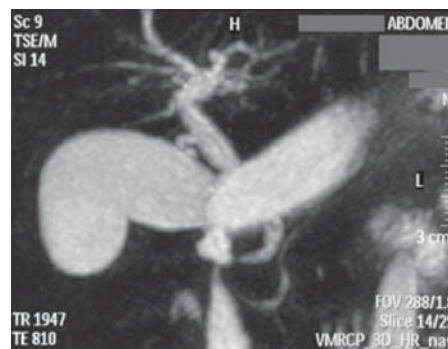


Рис. 2. Рентгенологическое исследование желудка. Бариевая взвесь в общем желчном протоке (стрелки).

По данным МР-холангиопанкреатографии четко визуализируются общий печеночный проток до 6,5 мм и общий желчный проток до 7-8 мм, оба протока не деформированы, конкремен-



а



б

Рис. 3. МР-холангиопанкреатография. Расширение общего печеночного протока и общего желчного протока.

ты не определяются. Область бифуркации ОЖП без особенностей. Пузырный проток прослеживается на всем протяжении, извитой до 9-9,5 мм с множественными тонкими перетяжками, с низким впадением в общий желчный проток (почти на уровне головки поджелудочной железы) (рис. 3, а, б). Поджелудочная железа без видимой патологии. Заключение: расширение общего печеночного протока и общего желчного протока.

Лабораторная диагностика (общеклинический и биохимический анализы крови) существенных отклонений от норм не зафиксировала.

Таким образом, на основании проведенного обследования выявлена аномалия впадения общего желчного протока (место впадения - антральный отдел желудка). В норме проток открывается на задней стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, на 2-10 см ниже привратника.

Рекомендованная пациенту терапия: ингибитор протонной помпы - рабепразол 20 мг в сутки, регулятор моторики - тримебутин 600 мг в сутки, антацид - маалокс по 3-4 пакета в сутки и урсодезоксихолевая кислота 750 мг в сутки.

При контрольном осмотре через 2 нед больной отметил купирование диспепсических жалоб, значительное уменьшение интенсивности боли в правом подреберье после еды. Спустя 1,5 мес от начала лечения полностью купировался и болевой синдром.

Периодически пациент отмечал дискомфорт в верхней половине живота после еды, проходящий при изменении положения тела или в результате дополнительного приема пищи.

Спустя 4 мес после лечения по данным контрольного УЗИ органов брюшной полости сохранялись билиарный сладж, расширение ОЖП, нарушение моторики желчного пузыря (после желчегонного завтрака пузырь сократился на 26%) и признаки нарушения опорожнения желудка. Патологии поджелудочной железы не выявлено.

Таким образом, у пациента с аномалией развития билиарных протоков (аномальное впадение ОЖП) имела место гипофункция желчного пузыря с нарушением пассажа желчи и формированием билиарного сладжа. Изменения стенки желчного пузыря позволяли заподозрить холестероз, у пациента с хроническим антральным гастритом, не ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, дуодено-гастральным рефлюксом.

Наиболее часто аномалия строения билиарного тракта диагностируется интраоперационно, а также при проведении МР-холангиопанкреатографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ).

Хроническое воспаление желчного пузыря при аномалии впадения ОЖП связано с нарушением оттока желчи, желчной гипертензией и формированием билиарного сладжа. Расширение ОЖП может возникать также в результате желудочно-дуоденальной гипертензии из-за нарушения пассажа желчи. Чем шире проток, тем вероятнее его органическое поражение. Так, по данным Центра эндохирургии и литотрипсии (многопрофильной клиники ЦЭЛТ), при диаметре холедоха 9-11 мм патологические изменения в нем были выявлены у 36% пациентов, при диаметре 12-15 мм - у 95,2%, при большем расширении - у 100% больных, в то время как при диаметре до 8 мм изменения в протоке обнаружены лишь у 0,8% больных [6, 7].

Длительно существующая патология желчевыделительной системы способствует развитию нарушений в органах гастродуоденальной зоны. Дуктулярный секрет содержит в основном гидрокарбонат натрия, обладающий щелочной реакцией, в результате чего происходит ощелачивание кислого желудочного содержимого, а постоянный контакт слизистой антрального отдела желудка приводит к формированию антрального гастрита, чем и обусловлены жалобы пациента на изжогу и «сосущие, голодные» боли в эпигастрии натощак.

В дальнейшем соблюдение диеты, режима питания, курсы лечебной физкультуры, прием холеретиков и препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты, значительно улучшили состояние больного, купировался болевой синдром, уменьшились явления застоя желчи.

Следует помнить, что клинические признаки, указывающие на возможность патологии билиарного дерева и желудка, могут быть связаны с редкой (врожденной) патологией. Подтверждением этому может быть отсутствие эффекта от проводимого лечения. В таких случаях должна быть составлена программа обследования, включающая и редкую патологию. При установлении ее характера может потребоваться либо хирургическое лечение, либо адекватная фармакотерапия, что демонстрирует настоящее наблюдение.

### Литература

1. Васильев А.Ю., Ратников В.А. Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. 2006 [Vasiliev AY, Ratnikov VA. Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of diseases of the biliary tract. 2006. In Russian].
2. Кучерявый Ю.А., Овлащенко Е.И. Аномальное панкреатобилиарное соустье. *Consilium Medicum/Гастроэнтерология*. 2006; 1: 28-32 [Kucheryavyu YA, Ovlashenko EI. Anomalous pancreatobiliary anastomosis. *Consilium Medicum/Gastroenterology*. 2006; 1: 28-32. In Russian].
3. Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В. Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта. *Вейновские чтения*. 15-16 февраля 2013 г. [Loranskaya ID, Vishnevskaya VV. Study of motor function of the biliary system and gastroduodenal zone in pathology of the biliary tract. *Wein readings*. 15-16 February 2013. In Russian].
4. Радзиховский А.П., Мендель Н.А., Туманов К.В. Учет анатомических вариаций расположения пузырной артерии и пузырного протока для профилактики осложненной лапароскопической холецистэктомии. *Украинский журнал хирургии*. 2011; 3(12): 101-104 [Radzikhovskiy AP, Mendel NA, Tumanov KV. Accounting for anatomical variations of the location of the cystic artery and cystic duct for the prevention of complications of laparoscopic cholecystectomy. *Ukrainian journal of surgery*. 2011; 3(12): 101-104. In Russian].
5. Healey J.E., Schroy P.C. *Anatomy of the biliary ducts within the human liver*. *Arch Surgical*. 1953; 66: 599-616.
6. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Москва. 2008; 11-20 [Maksimov VA, Chernyshev AL, Tarasov KM, Neronov VA. *Biliary insufficiency*. Moscow. 2008; 11-20. In Russian].
7. Семенов А.В., Бекбауов С.А., Филин А.В., Богданов-Березовский А.А., Ашуба Т.М., Бурмистров Д.С., Ким Э.Ф. Анатомия внутривенечных желчных протоков, вариантность строения. *Хирургия*. 2009; 8: 67-72 [Semenkov AV, Bekbauov SA, Filin AV, Bogdanov-Berezovsky AA, Ashuba TM, Burmistrov DS, Kim, EF. *Anatomy of the intrahepatic bile ducts, the variance structure*. *Surgery*. 2009; 8: 67-72. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author  
Аронова Ольга Викторовна/Aronova Olga  
olga-aronova@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Поликистоз печени – варианты течения

И.О. Иваников, И.А. Чекмазов, Н.Ю. Маркина,  
О.В. Крючкова, О.И. Скалозуб, Н.В. Ефремова, Ю.В. Григорьева  
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

## Polycystic liver - clinical course

I.O. Ivanikov, I.A. Chekmazov, N.Yu. Markina,  
O.V. Kryuchkova, O. I. Skalozub, N.V. Efremova, Yu.V. Grigorieva  
CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье обсуждаются классификации, течение, а также общие принципы диагностики и лечения поликистоза печени, приведены 2 клинических наблюдения - пациенты с осложненным течением поликистоза печени. Клинические примеры иллюстрированы данными ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии в динамике. Особенностью приведенных случаев является тяжесть течения болезни, вследствие чего пациенты были направлены для проведения трансплантации печени.

**Ключевые слова:** печень, поликистоз, диагностика, лечение, трансплантация.

### Abstract

The article discusses classifications, course, and general principles of diagnosis and treatment of polycystic liver given 2 clinical observations - patients with a complicated course of polycystic liver. Clinical examples are illustrated by the data of ultrasound diagnostics and computed tomography in dynamics. The peculiarity of these cases is the severity of the disease, so that patients were sent for liver

**Key words:** liver, polycystic disease, diagnostics, treatment, transplantation transplantation.

*Ссылка для цитирования: Иваников И.О., Чекмазов И.А., Маркина Н.Ю., Крючкова О.В., Скалозуб О.И., Ефремова Н.В., Григорьева Ю.В. Поликистоз печени – варианты течения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 80-87.*

Кистозные заболевания печени - это группа заболеваний [1,2], при которых киста печени представляет собой доброкачественное полостное образование, заполненное жидкостью, изнутри выстланное слоем цилиндрического или кубического эпителия. Чаще всего кисты заполнены прозрачной жидкостью, не имеющей запаха и цвета; реже кисты печени могут содержать желеподобную массу или жидкость коричневатозеленого цвета, состоящую из холестерина, билирубина, муцина, фибрина, эпителиальных клеток. При кровоизлияниях в полость кисты печени содержимое становится геморрагическим, при инфицировании – сливкообразным, гнойным. Кисты печени могут располагаться в различных сегментах, долях и даже связках печени, поверхностно или в глубине; иногда имеют тонкую перемычку (ножку кисты). Диаметр выявляемых кист печени варьирует от нескольких миллиметров до 25 см и более [3].

Частота заболевания 1,8% по данным аутопсий, 1,0-2,3% по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии

(КТ). У женщин кисты печени встречаются в 3 - 5 раз чаще, чем у мужчин. При поликистозе печени в каждом третьем случае отмечается кистозное поражение почек, поджелудочной железы, яичников или головного мозга [2].

Принято считать, что кисты образуются в результате воспалительной гиперплазии желчных путей в период эмбриогенеза и их последующей обструкции. Т.е. во время эмбрионального развития не происходит подключения к системе желчных путей отдельных внутريدольковых и междольковых желчных ходов. Отсутствие инволюции этих ходов («комплексов Meulenbug») является причиной развития кист печени. В результате секреции их эпителия в них постепенно происходит накопление жидкости, и они превращаются в кисту [2]. Рассматривается связь между возникновением кисты печени и приемом гормональных препаратов (эстрогенов, оральных контрацептивов).

Понятие «кисты печени» объединяет различные по происхождению нозологические формы. Прежде всего выделяют истинные и ложные ки-



сты печени. Истинные кисты отличаются от ложных наличием на внутренней поверхности эпителиального покрова из цилиндрического или кубического эпителия (в 94% при поликистозе). Ложные кисты обычно развиваются после травмы. При этом стенка состоит из фибринозно-измененной ткани печени или имеет воспалительный характер (грануляционная ткань). Часто солитарные кисты располагаются в междолевых бороздах печени или по ходу срединной и правой портальной борозды.

Существует несколько типов кист:

I тип - однокамерные с плотной стенкой из коллагеновых волокон, выстланные обычным или несколько уплощенным эпителием типа эпителия желчных протоков, не являются неопластическими по своей природе.

II тип - обычно многокамерные, ограниченные перегородками, состоящими из веретенообразно-клеточной стромы, отдельные камеры содержат папиллярные разрастания. Они рассматриваются как билиарные цистаденомы и обладают злокачественным потенциалом.

III тип - не имеют эпителиальной выстилки. Эти кисты обычно наполнены фибрином или фибринозно-гнойным детритом, имеют стенки из плотных коллагеновых волокон с различным выраженным элементом воспаления.

Истинные кисты являются врожденными по происхождению, имеют внутреннюю эпителиальную выстилку и делятся на простые солитарные кисты, многокамерные цистаденомы, дермоидные кисты, ретенционные кисты.

Ложные кисты носят вторичный, приобретенный характер; чаще образуются после операций, травм, воспалений, в связи с чем стенками их полости служат фибринозно-измененные ткани печени.

По количеству полостей различают одиночные и множественные кисты печени. При выявлении кист в каждом сегменте печени говорят о поликистозе печени: с поражением только печени и с поражением почек и других органов [4].

Поликистоз печени, как правило, начинается беспокоить после тридцати лет. Кисты с самого рождения могут расти и развиваться вместе с самой печенью, совершенно бессимптомно. Небольшие одиночные кисты печени, как правило, не имеют клинических проявлений. Симптоматика чаще развивается при достижении кистой размера 7-8 см, а также при поражении множественными кистами не менее 20% объема печеночной паренхимы. В этом случае отмечается чувство распирания и тяжести в правом подреберье и эпигастрии, которые усиливаются после

еды или нагрузки. На фоне увеличения кисты печени развиваются диспепсические явления: отрыжка, тошнота, рвота, метеоризм, понос. Среди прочих неспецифических симптомов, сопровождающих развитие кисты печени, отмечают слабость, потерю аппетита, повышенную потливость, одышку, субфебрилитет. Гигантские кисты печени вызывают асимметричное увеличение живота, гепатомегалию, похудание, желтуху [3].

Большая часть кист печени обнаруживается случайно при проведении УЗИ брюшной полости [5,6]. По данным эхографии киста печени определяется как ограниченная тонкой стенкой полость овальной или округлой формы с анэхогенным содержимым. При наличии в полости кисты крови или гноя содержимое кисты становится негетерогенным. В ряде случаев УЗИ печени используется для проведения чрескожной пункции кисты с последующим цитологическим и бактериологическим исследованием секрета. Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием (в/в) или магнитно-резонансная томография (МРТ) необходимы для постановки окончательного диагноза [7].

Для исключения паразитарной этиологии кист печени проводятся специфические серологические исследования крови (ИФА, РНГА).

Осложнения кист печени развиваются при кровоизлиянии в ее стенку или полость, нагноении, перфорации, перекруте ножки кисты, злокачественном перерождении. При геморрагии, разрыве кисты или прорыве ее содержимого в прилежащие органы развивается острый приступ абдоминальных болей. В этих случаях высока вероятность кровотечения в брюшную полость, перитонита. При сдавлении расположенных рядом желчных протоков появляется желтуха, а при инфицировании образуется абсцесс печени.

Пациенты с бессимптомными кистами печени, не превышающими 3 см в диаметре, нуждаются в динамическом наблюдении гастроэнтеролога.

С учетом выраженности симптомов заболевания, размеров кист печени, соматического состояния пациентов в хирургическом лечении нуждается около 12-27% из них. При поликистозе доля оперированных увеличивается до 60-70%.

Показаниями к хирургическому лечению кист печени оперативным путем служат осложнения (кровоотечение, разрыв, нагноение и др.); большие и гигантские размеры кисты (до 10 см и более); сдавление желчных путей с нарушением желчеоттока; компрессия системы воротной вены с развитием портальной гипертензии; выраженная клиническая симптоматика, ухудшаю-

щая качество жизни; рецидивы кисты печени после попытки ее пункционной аспирации [8,9].

Все оперативные вмешательства, производимые по поводу кист печени, могут быть радикальными, условно-радикальными и паллиативными. К радикальным способам при солитарной кисте относят резекцию печени, при поликистозе – трансплантацию печени.

Условно-радикальные методы могут включать вылущивание (энуклеацию) кисты или иссечение стенок кисты. При выполнении данных вмешательств широко используется малоинвазивный лапароскопический доступ [10].

Паллиативные вмешательства при кистах печени не подразумевают удаления полостного образования и могут заключаться в прицельной пункционной аспирации содержимого кисты с последующей склерооблитерацией полости; вскрытии, опорожнении и дренировании остаточной полости кисты; марсупиализации кисты; фенестрации кисты; цистоэнтеростомии или цистогастростомии [11, 12].

Стойкий эффект после чрескожной пункционной аспирации кисты и ее склерозирования достигается при относительно небольших размерах (до 5-6 см) полости. Проведение вскрытия и наружного дренирования показано при солитарных посттравматических кистах печени, осложненных разрывом стенки или нагноением. Марсупиализацию (опорожнение кисты с подшиванием ее стенок к краям операционной раны) проводят при центральной локализации кисты в воротах печени, сдавлении желчных путей, наличии портальной гипертензии. К фенестрации – вскрытию и иссечению свободных стенок кист, как правило, прибегают при множественных кистах или поликистозе печени в отсутствие признаков печеночно-почечной недостаточности. При гигантских кистах производится наложение цистогастроанастомоза или цистоэнтероанастомоза, т. е. создается сообщение полости кисты печени с полостью желудка или кишечника [13,14].

После радикального удаления солитарных кист печени прогноз в целом благоприятный. После паллиативных вмешательств в различные отдаленные сроки возможны рецидивы кисты печени, требующие проведения повторных лечебных мероприятий. Вместе с тем, прогрессирующее увеличение нелеченых кист печени может привести к опасным осложнениям, в том числе возможно наступление летального исхода.

#### Клинические примеры:

*Пациент Ж.*, 64 лет (рис. 1), поступил в гастроэнтерологическое отделение ЦКБ с жалоба-



Рис. 1. Внешний вид пациента.

ми на повышение температуры тела до 39° С около недели, боли внизу живота, постоянную икоту, общую слабость.

**Анамнез заболевания:** пациенту около 20 лет, известно о наличии у него поликистоза печени. Неоднократно обследовался, в том числе на паразитозы с отрицательным результатом. Проводилась 5 раз пункция наибольших кист под контролем УЗИ, последняя пункция в 2011 г., с введением склерозирующих препаратов. При посеве содержимого кист бактериального роста не отмечалось. Ранее пациенту предлагалось обсудить вопрос о пересадке печени, однако он относился к данному предложению негативно. За неделю до поступления в стационар отмечено повышение температуры тела до 39° С с ознобом, без катаральных явлений и болей в животе, температура не снижалась на фоне приема парацетамола и кларитромицина. Для дообследования и лечения госпитализирован в ЦКБ.

**Результаты анализов при поступлении и в динамике:**

- Лейкоциты  $17,3 \cdot 10^9$ /л с динамикой до  $9,3 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 125 мм/ч.
- С- реактивный белок 268 мг/л с динамикой до 163 мг/л.
- Прокальцитонин 13,8 нг/мл с динамикой до 0,64 нг/мл
- Белок общий 55,4 г/л с динамикой до 67,9 г/л.
- Альбумин 20 г/л с динамикой до 23,7 г/л.
- АСТ 45 Ед/л с динамикой до 19,1 Ед/л.
- АЛТ 50 Ед/л с динамикой до 12,1 Ед/л.
- Билирубин 53,1 мкмоль/л с динамикой до 13,3 мкмоль/л.
- ЩФ общая 237,9 Ед/л с динамикой до 179 Ед/л.
- ГГТ 218,6 Ед/л с динамикой до 190 Ед/л.

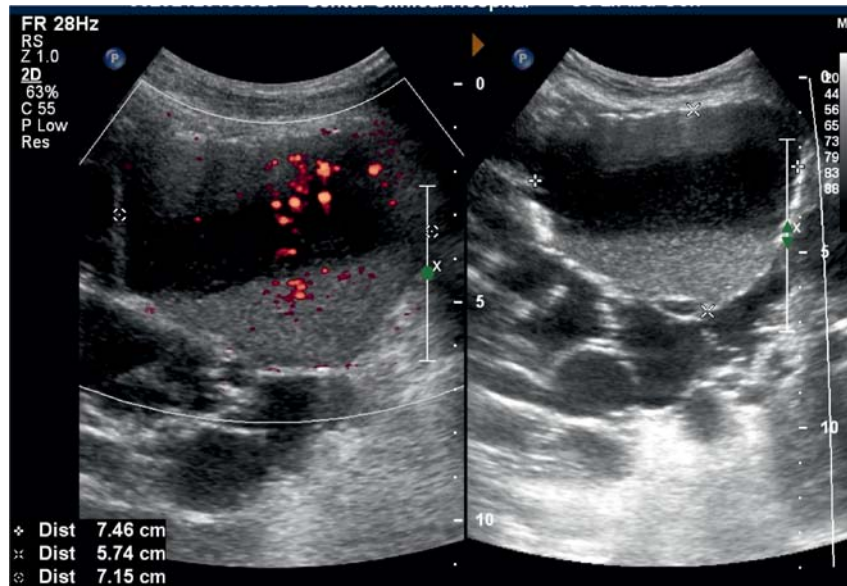
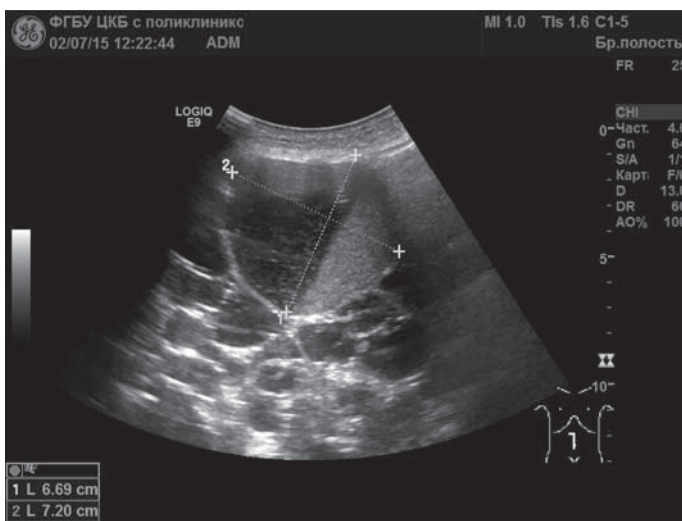
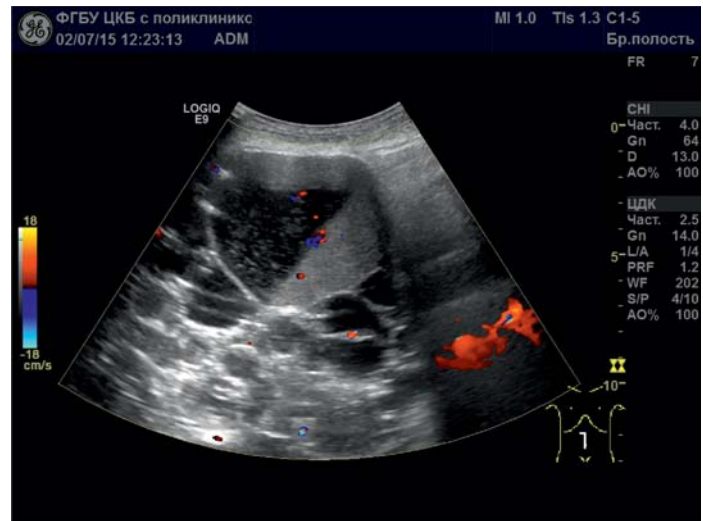


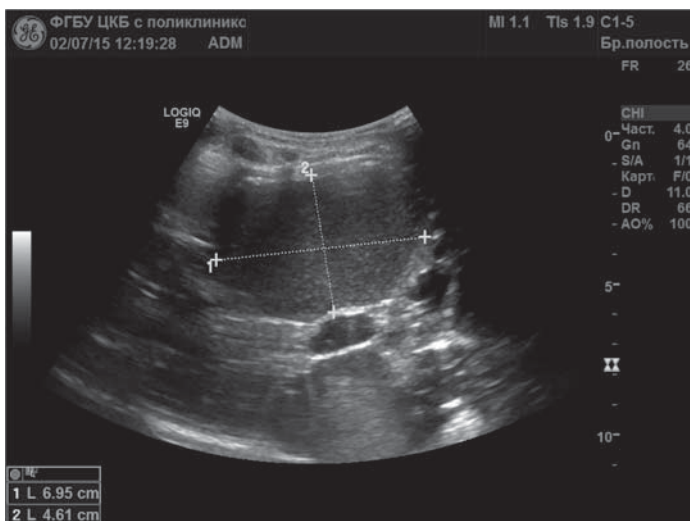
Рис. 2. Эхограмма печени при поликистозе, трансабдоминальный доступ: режим энергетического картирования, В-режим. В некоторых из множественных кист печени негомогенное содержимое с уровнем.



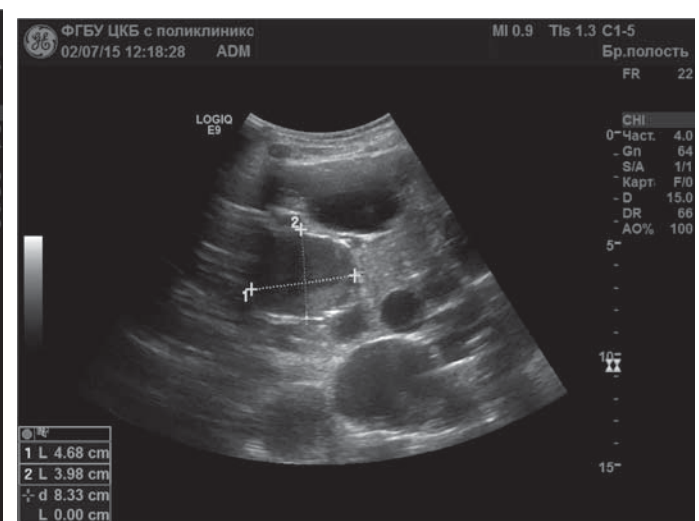
а



б



в



г

Рис. 3. Эхограмма печени, трансабдоминальный доступ: А, В, Г – В-режим, Б – режим цветового доплеровского картирования (ЦДК). В некоторых из множественных кист негомогенное содержимое с уровнем.

**УЗИ органов брюшной полости при поступлении:**

**Печень** в размерах резко увеличена, занимает практически все отделы брюшной полости: переднезадний размер правой доли 19,1 см, левой доли 11,7 см, край правой доли в 3,5 см от гребня подвздошной кости. Контуры неровные, бугристые, четкие. Структура паренхимы практически вся представлена множественными кистами размерами от 5х6х6 мм до 75х71х57 мм, в некоторых из них неоднородное содержимое, вероятно, воспалительного характера (рис. 2). Эхогенность сохраненных участков паренхимы повышена.

**Желчевыводящие протоки:** не расширены.

**Желчный пузырь, поджелудочная железа** четко не визуализируются за счет значительно увеличенной печени.

Селезенка размером 11,8х7,3 см, площадь 71,7 см<sup>2</sup>, увеличена. Контуры ровные, четкие. Структура паренхимы однородная. Эхогенность обычная. Ход основных сосудистых структур селезенки не нарушен.

Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

**Заключение:** гепатоспленомегалия. Множественные кисты печени (УЗ-картина поликистоза) с неоднородным содержимым в некоторых из них (рис. 3).

Неоднократно проводились контрольные УЗИ, выявлялись новые кисты с неоднородным содержимым с последующими их пункциями под УЗ-контролем, при которых эвакуировалось 200-300 мл гнойного отделяемого. Цитологическое исследование: эксфолиативный материал – со-

держимое из печени. В осадке присланного материала дегенеративно-измененные нейтрофильные лейкоциты густо покрывают все поля зрения. Клетки злокачественного новообразования не найдены (рис. 4).

При МСКТ органов брюшной полости был подтвержден диагноз поликистоза печени (рис. 5).

Пациенту проведено лечение следующими антибактериальными препаратами:

- амикацин - внутривенно 7,5 мг\кг 2 раза в день;

- сульперазон - внутривенно 2 г - 2 раза в день;

- меронем - 1 г 3 раза в день внутривенно;

- в течение 10 дней в сочетании с пункциями и дренированием кист и абсцессов печени под УЗИ – контролем.

Состояние пациента значительно улучшилось, нормализовалась температура, уменьшились показатели маркеров воспаления, в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара с диагнозом: поликистоз печени с абсцедированием кист. Портальная гипертензия. Системная воспалительная реакция. Направлен на консультацию трансплантолога.

*Пациентка К.*, 41 года, в течение 3 лет неоднократно госпитализировалась в гастроэнтерологическое отделение с основным диагнозом: первичный билиарный цирроз печени, 3-я стадия. Прогрессирующий поликистоз печени со сдавлением внутрипеченочных желчных протоков и ветвей вены порта.

Из анамнеза: впервые при прохождении диспансеризации выявлена гепатомегалия с изменениями в биохимическом и клиническом анализах

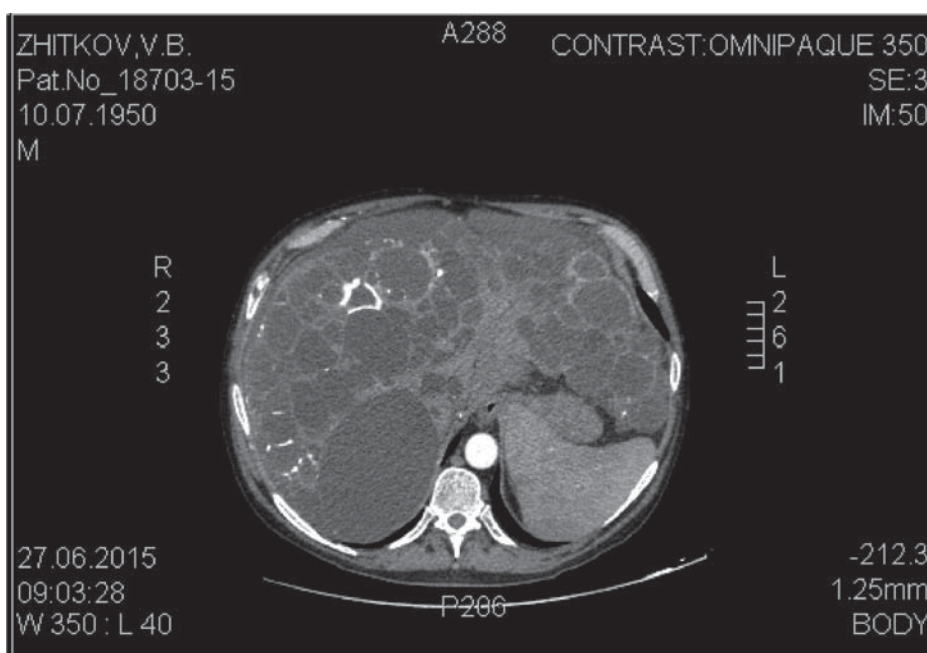


Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости до дренирования кист печени.

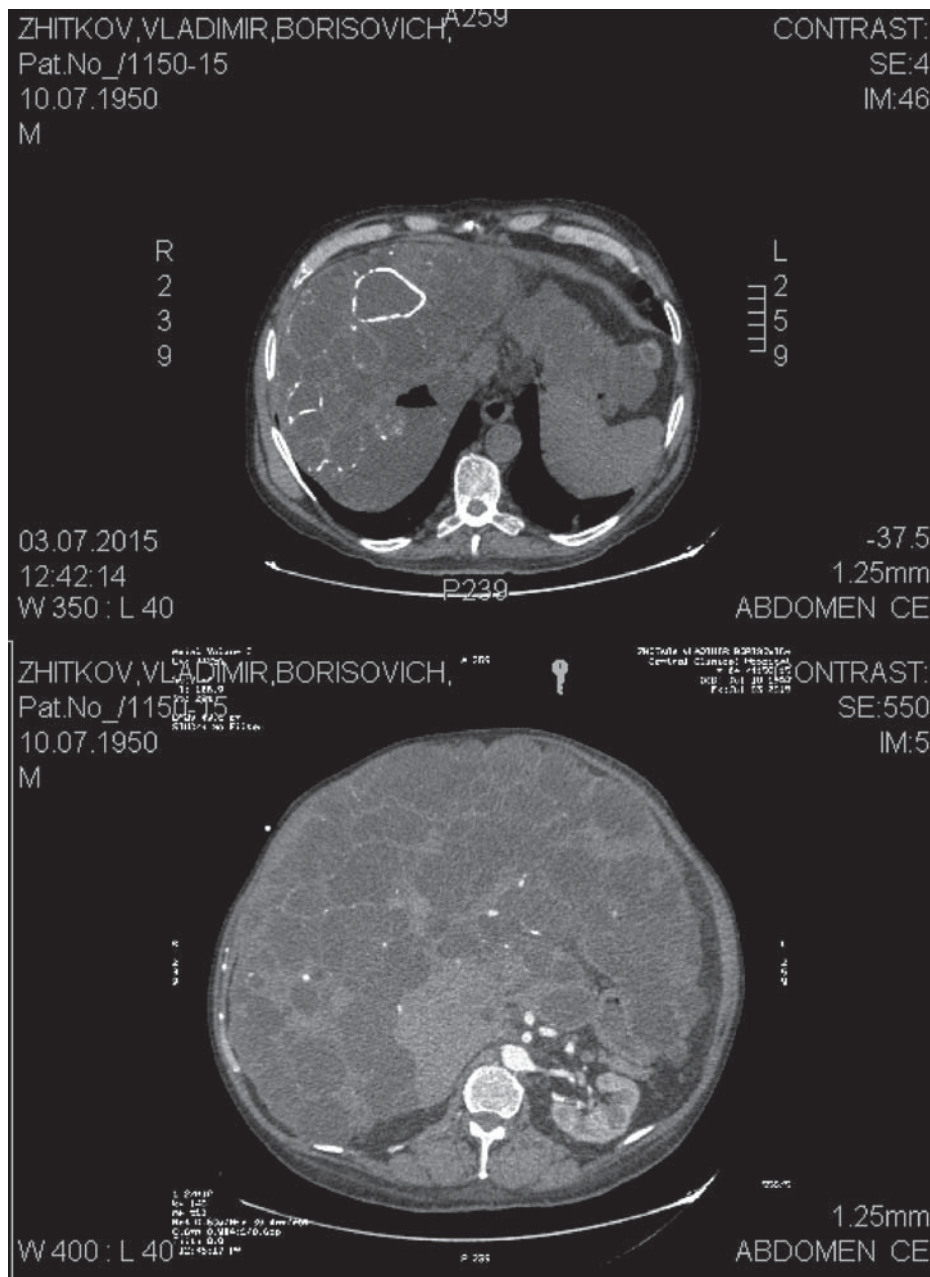


Рис. 5. МСКТ органов брюшной полости после дренирования.

крови: билирубин общий 65,8 мкмоль/л, билирубин прямой 20,1 мкмоль/л, ЩФ 1210 U/L, Нб 118 г/л, СОЭ 34 мм/ч. Пациентка стала замечать ощущение слабости, легкую желтушность кожи лица, небольшой зуд кожных покровов. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены: гепатомегалия, множественные кисты печени, взвесь в желчном пузыре, незначительное увеличение селезенки, диффузные изменения поджелудочной железы. На фоне проводимой терапии (урсосан, дюспаталин, мезим-форте) показатели ГГТП, ЩФ, билирубина существенно не изменились. Впервые был выставлен диагноз: первичный билиарный цирроз печени, серонегативный, начальная стадия. Поликистоз печени. Каждые 3 мес пациентка проходила диспансерный осмотр на амбулаторном этапе и 1-2 раза в год находи-

лась на стационарном лечении. Постоянно принимала урсосан в дозе 1750 мг в сутки, верошпиров 200 мг, фуросемид 20 мг. После проведения курса редуцированной пульс-терапии преднизолоном и инфузионной терапии отмечалось некоторое улучшение биохимических показателей, купирование кожного зуда, уменьшение желтушности кожных покровов. Пациентка была проконсультирована трансплантологом и признана кандидатом на трансплантацию печени. В дальнейшем пациентка наблюдалась и проходила обследование в центре трансплантологии, однако в связи с ухудшением общего состояния и существенным повышением уровня билирубина была вновь госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение.

При поступлении в стационар объективно:

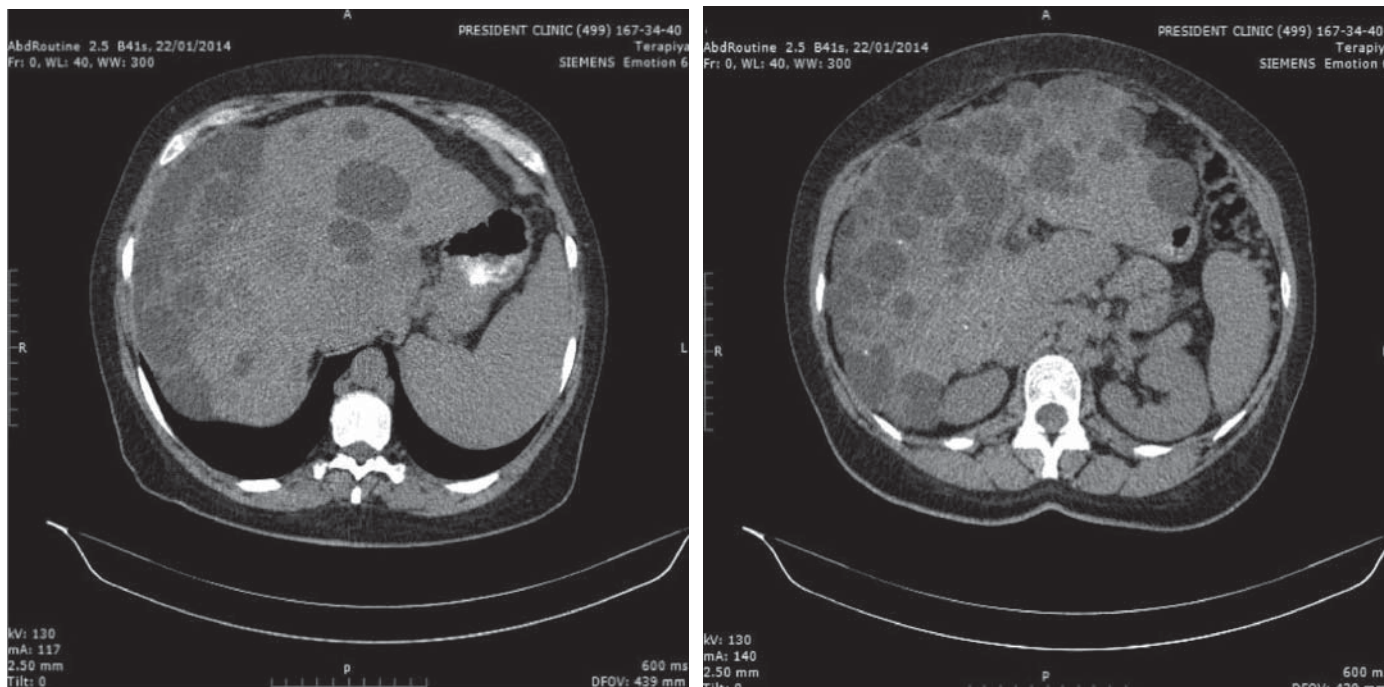


Рис. 6. МСКТ органов брюшной полости.

состояние средней тяжести. Кожные покровы желтого цвета, склеры желтые, на коже туловища единичные сосудистые звездочки, симптом «красных капель», на коже спины и туловища следы расчесов. Отеки нижних конечностей до нижней трети. Лимфоузлы: доступные пальпации не увеличены, не спаяны с окружающей тканью. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 72 в минуту, АД 120/95 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень увеличена на 15-17 см из-под края реберной дуги, плотная, бугристая, селезенка увеличена за счет верхнего полюса. Стул 1 раз в день, оформленный, без патологических примесей.

Результаты анализов при поступлении: лейкоциты  $9.9 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты анизоцитоз  $4.07 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 119 г/л, цветовой показатель 0.88, гематокрит 0.385 л/л, тромбоциты  $111 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 22 мм/ч. Биохимический анализ крови: белок общий 58.50 г/л, альбумин 32.60 г/л, мочевины 10.80 ммоль/л, креатинин 124.40 мкмоль/л, СКФ 43.595 мл/мин, мочевая кислота 338.00 мкмоль/л, глюкоза 5.08 ммоль/л, билирубин общий 290.0 мкмоль/л, билирубин прямой 142.5 мкмоль/л, АЛТ активность 61.40 МЕ, АСТ активность 96.50 МЕ, щелочная фосфатаза активность 222.50 Е/л, гамма-ГТ активность 54.40 МЕ. В коагулограмме: тромбиновое время 22.0 с, АЧТВ 37.0 с, фибриноген (DFbg): 3.3 г/л, протромбиновое время 16.10 с, МНО: 1.50.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Кистозная трансформация ткани печени. Гемодинамические признаки портальной гипертензии. УЗ-признаки хронических диффузных изменений поджелудочной железы.

КТ органов брюшной полости (рис. 6): КТ-картина увеличения печени и селезенки, поликистоз печени. Киста нижнего полюса левой почки 28x35мм.

На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика: уменьшение кожного зуда, желтушности кожных покровов и склер, отеков нижних конечностей и общей слабости. В анализах крови - снижение уровня билирубина общего до 141.0 мкмоль/л, прямого до 59.7 мкмоль/л. Повторно консультирована в институте трансплантологии, рассмотрена как кандидат на трансплантацию печени. Таким образом, нами представлены 2 случая поликистоза с множественными кистами печени. В первом случае имел место поликистоз без сопутствующих заболеваний, во втором - поликистоз печени, сочетающийся с первичным билиарным циррозом. Особенностью представленных случаев является тяжесть течения болезни, предполагающая единственную возможность лечения - трансплантацию печени.

#### Литература/References

1. Summerfield J A, Nugafuchi Y, Sherlock S et al. Hepatobiliary fibropolycystic disease: a clinical and histological review of 51 patients. *J. Hepatol.* 1986; 2; 141.
2. Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени (руководство). М.:

Принт-ателье. 2005. 303 с. [Arutyunov A T, Ivanikov I O, Syutkin V E. *Diagnosis and treatment of chronic liver disease (guide)*. М.: Print-atel'е. 2005, 303 p. In Russian].

3. Иваников И.О., Сюткин В.Е. *Общая гепатология. Учебное пособие, 3-е изд.* М.: Медпрактика. 2003, 160 с. [Ivanikov I O, Syutkin V E. *General Hepatology. Textbook, 3-ed.*, М.: Medical Practice. 2003. 160 p. In Russian].

4. Everson GT, Taylor MR, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology* 2004; 40: 774–782.

5. Gaines PA, Sampson MA. The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. *Br. J. Radiol.* 1989; 62: 335–337.

6. Benhamou J, Menu Y. Nonparasitic cystic disease of the liver and intrahepatic biliary tree. In: LH Blumgart, ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone. 1994: 1197–1210.

7. Brancatelli G, Federle MP, Vilgrain V. et al. Fibropolycystic liver disease: CT and MR imaging findings. *RadioGraphics* 2005; 25: 659–670.

8. Moorthy K, Mihssin N, Houghton PW. The management of simple hepatic cysts: sclerotherapy or laparoscopic fenestration. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2001; 83: 409–414.

9. Arnold HL, Harrison SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2569–2582.

10. Trond Bjerke Larssen. Hepatic cysts : occurrence and effect of single-session alcohol sclerotherapy. *The University of Bergen*. 2006: 15-16.

11. Котельникова Л.П., Бусырев Е.Б., Белякова А.П. Лечение непаразитарных кист печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19 (1): 60-67 [Kotelnikova L P, Busyrev Yu B Belyakova Ya V. *Treatment of nonparasitic liver cysts*. *Annals of surgical Hepatology*. 2014; 19 (1): 60-67. In Russian].

12. Van Sonnenberg E, Wroblecka JT, D'Agostino HB et al. Symptomatic hepatic cysts: percutaneous drainage and sclerosis. *Radiology* 1994; 190: 387–392.

13. Манучаров А.А., Смолькина А.В. Оптимизация хирургического лечения больных непаразитарными кистами печени. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015; 1: 78-84 [Manucharov A A, Smol'kina A V. *Optimization of surgical treatment of patients with nonparasitic liver cysts*. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2015; 1: 78-84. In Russian].

14. Morgan DE, Lockhart ME, Canon CL, Holcombe MP, Bynon JS. Polycystic liver disease: multimodality imaging for complications and transplant evaluation. *RadioGraphics*. 2006; 26: 1655–1668; quiz, 1655.

**Для корреспонденции/Corresponding author**

Григорьева Юлия Васильевна/ Grigorieva Yuliya  
iulka707@mail.ru

## Новые технологии в трансплантации почки у детей младшего возраста

М.М. Каабак<sup>1</sup>, Н.Н. Бабенко<sup>1</sup>, А.П. Фисенко<sup>2</sup>, Е.Ю. Дьяконова<sup>2</sup>, Ю.Н. Вьюнкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва,

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва

## New technologies in kidney transplantation in young children

M.M. Kaabak<sup>1</sup>, N.N. Babenko<sup>1</sup>, A.P. Fisenko<sup>2</sup>, E.Y. Dyakonova<sup>2</sup>, Y.N. Vyunkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBU "Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky", Moscow,

<sup>2</sup>FGAU "NMITS child health" of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### Аннотация

Цель исследования: определение эффективности и безопасности различных схем иммуносупрессии (ИС) при трансплантации почки у детей.

Авторами проведен анализ трансплантаций почки у 112 детей выполненных в период с ноября 2003 г. по апрель 2018 г. Возраст пациентов не превышал 5 лет. Оценены результаты новой трансплантационной программы Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (РНЦХ) с использованием схемы индукции иммуносупрессии, состоящей из сочетания алемтузумаба и экулизумаба.

Введение в схему индукции ИС алемтузумаба помогает минимизировать поддерживающую терапию за счет отмены стероидов и уменьшения экспозиции кальцинейриновых ингибиторов (CNI). Применение экулизумаба позволяет обеспечить первичную функцию трансплантата и улучшить отдаленные результаты.

Результаты трансплантации почки у детей зависят не столько от успешного выполнения самой операции, сколько от совокупности технологий предоперационной подготовки, антиреперфузионной защиты трансплантата, подбора оптимальной иммуносупрессивной терапии и профилактики ее осложнений.

**Ключевые слова:** трансплантология, пересадка почки, дети, алемтузумаб, экулизумаб.

### Abstract

Objective: To determine the efficacy and safety of various immunosuppression (IS) regimens in kidney transplantation in children

Materials and methods: The authors analyzed kidney transplantations in 112 children performed between November 2003 and April 2018. The age of patients did not exceed 5 years. The results of the new transplantation program of the Russian Scientific Center of Surgery were evaluated using the scheme of induction of immunosuppression of alemtuzumab and eculizumab.

Results: The introduction of alemtuzumab to the IP induction regimen helps minimize maintenance therapy by eliminating steroids and reducing CNI exposure. The use of eculizumab allows to ensure the primary function of the graft and improve long-term results.

Conclusion: The results of kidney transplantation in children depend not so much on the successful implementation of the operation itself, but on the totality of technologies of preoperative preparation, anti-reperfusion protection of the graft, selection of optimal immunosuppressive therapy and prevention of its complications.

**Key words:** transplantology, kidney transplantation, children, alemtuzumab, eculizumab.

*Ссылка для цитирования: Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Вьюнкова Ю.Н. Новые технологии в трансплантации почки у детей младшего возраста. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 88-95.*

По данным регистра Российского диализного общества (РДО) [1, 2] и международных трансплантационных регистров [3–5], трансплантация почки в России ежегодно требуется примерно 300 детям, 75 из которых составляют дети младшего возраста ( $\leq 5$  лет). По данным регистра Российского трансплантологического общества, в России в 2017 г. трансплантация почки прове-

дена 105 детям, что удовлетворяет потребность в этом виде трансплантации не более чем на 30%. У детей младшего возраста в 2017 г. выполнено 11 трансплантаций почки, т.е. потребность удовлетворяется не более чем на 10% [6]. По данным регистра РДО [2], доля детей, жизнь которых обеспечивалась трансплантированной почкой, составляет только 4,5% от всех реципиентов



с функционирующим трансплантатом, что вызывает серьезную озабоченность, поскольку трансплантация почки необходима для нормального роста и развития ребенка с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

В России первые успешные трансплантации почки детям младше 5 лет были выполнены в РНЦХ, в 2003 г. от живого донора, в 2006 г. от посмертного донора. За 15 лет нами прооперировано более 100 детей этого возраста, достигнут значительный прогресс в результативности данных операций. Соблюдение протоколов индукции донорспецифической толерантности, профилактики инфекционных осложнений и коррекции реперфузионной травмы обеспечивает 100% выживаемость пациентов и 96% выживаемость трансплантатов через 2 года после трансплантации.

В развитии детской трансплантации почки в РНЦХ можно выделить несколько ключевых этапов:

I – период до начала применения алемтузумаба (ноябрь 2003 г. – апрель 2006 года). Для индукции иммунносупрессии (ИС) применялись анти-CD25- или анти-CD3-антитела.

II – с сентября 2006 г. в РНЦХ начато применение для индукции ИС анти-CD52 антитела алемтузумаба [7]. Это позволило осуществить раннюю отмену кортикостероидов и двукратно снизить концентрацию СNI в поддерживающей ИС.

III – в декабре 2012 г. была выявлена эффективность экулизумаба в лечении реперфузионного повреждения трансплантата [8]. После этого эпизода экулизумаб был добавлен к протоколу индукции ИС алемтузумабом [9].

IV – с октября 2014 г. стал обязательным протокол предоперационной вакцинации. Вакцинация реципиентов применяется в РНЦХ с 2010 г., после потери 4 трансплантатов на фоне эпидемии гриппа в сезон 2013-2014 гг. применение протокола вакцинации стало обязательным.

### Материалы и методы

Мы оценили результаты первых последовательных трансплантаций (Tx) почки у 112 детей в возрасте  $\leq 5$  лет (средний возраст  $3 \pm 2$  года), 108 из которых выполнены в РНЦХ в период с ноября 2003 г. по апрель 2018 г. В анализируемый пул добавлены два пациента (2%), наблюдаемых в РНЦХ, которым трансплантация была выполнена в НЦЗД РАМН в 2016-2017 гг., и два пациента, оперированных за рубежом: одному пациенту (1%) трансплантация произведена в 2010 г. в клинике Мейо (Рочестер, США), еще одному (1%) – в 2012 г. в клинике Бамбино Джезу (Рим, Италия). Трое из 112 пациентов выбыли из-под наблюдения в связи с по-

терей контакта с родственниками на сроке 332, 389 и 3246 сут после трансплантации.

Антибактериальная профилактика состояла из однократного введения цефотаксима в дозе 100 мг/кг (но не более 2000 мг) и ванкомицина 10 мг/кг перед разрезом кожи. Все пациенты получали профилактику пневмоцистной пневмонии триметопримом/сульфаметоксазолом в дозе 20/100 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю на протяжении 6 мес. Также всем пациентам, независимо от наличия у них цитомегаловируса (CMV) до трансплантации, проводилась противовирусная профилактика валганцикловиром в течение 3 недель после начала иммуносупрессии с последующим определением в полимеразной цепной реакции (ПЦР) CMV ежемесячно в течение первого года после Tx и каждые 3 мес в дальнейшем. В случае выявления CMV-виремии  $\geq 1000$  копий/мл прием валганцикловира возобновлялся.

Поддерживающая иммуносупрессия до сентября 2006 г. состояла из преднизолона, такролимуса и микофенолата в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Целевая концентрация такролимуса в этой группе составляла 10-15 нг/мл в первые 10 сут и 8-12 нг/мл в дальнейшем. После сентября 2006 г. из поддерживающей терапии исключались стероиды, целевая концентрация такролимуса снижалась до 8-12 нг/мл в первые 10 сут и 2-8 нг/мл в дальнейшем.

Для оценки состояния трансплантата всем пациентам выполнялись протокольные биопсии, до сентября 2006 г. через 180 сут, 1 год, 3 года, 5 лет. После начала безстероидного протокола иммуносупрессии в сентябре 2006 г. биопсии выполнялись через 30 дней, 1 год, 3 года, 5 лет. Также биопсии выполнялись при дисфункции трансплантата, определяемой как рост креатинина и/или протеинурии более 30% от исходного уровня при двух последовательных определениях.

При ретроспективном анализе результатов трансплантаций пациенты разделены на группы в зависимости от этапа развития трансплантационной программы РНЦХ.

*Группа non-A* включала в себя 16 пациентов (14%), в том числе 12 детей, оперированных в РНЦХ с 2003 по сентябрь 2006 г., а также 4 пациентов, оперированных в других клиниках, у которых для индукции применялись кортикостероиды, анти-CD-25-антитела (базиликсимаб/даклизумаб), анти-CD3-антитела (АТГ).

В *группу A* вошли 47 пациентов (42%), оперированных с 2006 по 2012 г., у которых с целью индукции иммуносупрессии применялся алемтузумаб [7].

У пациентов *группы A+E*, 21 ребенок (19%), оперированный с 2012 по 2016 г., индукция вклю-

Демографические данные доноров и реципиентов

Группа	non-A	A	A+E	A+E+V
<i>Живые доноры</i>	14	38	8	23
Мужчины/женщины	7/7	10/28	1/7	7/16
Средний возраст донора, годы	33 ± 11	37 ± 11	37 ± 11	44 ± 12
Консервация органа, мин	109 ± 32	107 ± 29	136 ± 97	129 ± 50
<i>Посмертные доноры</i>	2	9	13	5
Мужчины/женщины/неизвестно	1/1/0	7/2/0	11/1/1	4/1/0
Средний возраст донора, годы	49	31 ± 13	26 ± 4	30 ± 7
Консервация органа, мин	987 ± 175	843 ± 119	790 ± 134	647 ± 34
<b>HLA-несовместимость</b>				
1-й класс	1,9 ± 1,1	2,0 ± 1,0	2,5 ± 1,1	2,0 ± 1,2
2-й класс	0,9 ± 0,7	1,0 ± 0,6	1,3 ± 0,8	0,9 ± 0,5
<b>Реципиенты</b>	<b>16</b>	<b>47</b>	<b>21</b>	<b>28</b>
Мальчики/девочки	10/6	35/12	14/7	20/10
Средний возраст реципиента, годы	3 ± 2	3 ± 2	2 ± 1	3 ± 1
Рост, см	92 ± 11	87 ± 12	86 ± 9	91 ± 9
Вес, кг	14 ± 4	12 ± 4	11 ± 2	11 ± 3
Детей с весом <10 кг	2 (13%)	16 (34%)	4 (19%)	3 (11%)
<b>Диагноз</b>				
Гипо- /дисплазия	3 (19%)	15 (32%)	5 (24%)	10 (35%)
Обструктивная уропатия	0	4 (9%)	5 (24%)	7 (25%)
Рефлюкс-нефропатия	2 (13%)	5 (11%)	2 (9%)	1 (4%)
ГУС, в том числе аГУС	1 (6%)	2* (4%)	3 (14%)	2 (7%)
Врожденный/инфантильный нефротический синдром	6 (37%)	14 (30%)	5 (24%)	7 (25%)
Поликистоз	0	3 (6%)	1 (5%)	1 (4%)
Оксалоз	1 (6%)	1** (2%)	0	0
Иное (синдромы Пирсона и Шимке, ТИН)	2 (13%)	2 (4%)	0	0
Неизвестно	1 (6%)	1 (2%)	0	0
Диализ до Tx	100%	81%	96%	75%
Без диализа до Tx	0	9 (19%)	1 (4%)	7 (25%)
Средняя продолжительность диализа, мес	21 ± 18	8 ± 7	23 ± 15	22 ± 17
<b>ABO-несовместимые Tx</b>	0	5	3	6
Пациенты с ПА до Tx	-	4	1	0
Среднее число ПА на пациента		2	4	0
<b>Титр ABO, среднее значение:</b>				
Исходно	-	1:4	1:8	1:8
Перед Tx	-	1:4	1:2	1:8

\*\* – у 1 пациента диагноз оксалоз был поставлен через 6 лет после трансплантации, к этому моменту был возобновлен диализ. На момент трансплантации диагноз расценивался как ГУС. ГУС- гемолитико-уремический синдром, аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, CNI – кальциейриновые ингибиторы, Tx- трансплантация, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит, ПА – плазмаферез.

чала в дополнение к алемтузумабу экулизумаб, зионного повреждения трансплантата [9].  
применяемый с целью профилактики реперфу- *Группа A+E+V* состояла из 28 пациентов

(25%), оперированных с октября 2014 г. по апрель 2018 г., у которых для индукции ИС применялись алемтузумаб и экулизумаб, а также на момент трансплантации была завершена вакцинация согласно протоколу РНЦХ (см. Приложение).

В данных группах оценивалась выживаемость пациентов и трансплантатов.

Демографические данные доноров и реципиентов представлены в табл. 1.

При статистической обработке данных для анализа выживаемости пациентов и трансплантатов мы использовали оценку Каплана–Майера. Для непараметрического анализа несовместимости по HLA использовался *U*-критерий Манна–Уитни. Для оценки остальных данных использовался критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Демографические данные доноров и реципиентов приведены в табл. 1. Достоверных различий по параметрам, оказывающим влияние на результаты трансплантаций, таких как характеристики доноров, совместимость по HLA, время ишемии, встречаемость заболеваний с высокой склонностью к рецидивированию в трансплантате, не выявлено.

Выживаемость трансплантатов представлена в табл. 2 и на рис. 1, выживаемость пациентов – в табл. 3 и на рис. 2.

В группе с индукцией ИС без применения алемтузумаба (non-A) выживаемость трансплан-

татов и пациентов через 1 год после операции составила  $81 \pm 9\%$ , через 3 года и 5 лет –  $74 \pm 10\%$ .

В группе с индукцией только алемтузумабом (A) выживаемость пациентов через год после операции составляла  $89 \pm 0\%$ , через 3 года и 5 лет –  $85 \pm 7\%$ . Выживаемость трансплантатов в этой группе составила  $87 \pm 4\%$ ,  $81 \pm 5\%$  и  $79 \pm 5\%$  соответственно.

В группе с индукцией алемтузумабом и экулизумабом (A+E) у пациентов, не вакцинированных против гриппа, мы потеряли четыре трансплантата, три трупных и один родственный, во время эпидемии гриппа в течение первых 2 мес после трансплантации. Выживаемость пациентов через 1 и 3 года после трансплантации составила  $86 \pm 5\%$ , оставаясь неизменной в течение всего периода наблюдения. Выживаемость трансплантатов в этой группе составила  $86 \pm 5\%$  через год и  $80 \pm 13\%$  через 3 года после операции.

В группе пациентов с индукцией ИС алемтузумабом и экулизумабом и полностью завершённой вакцинацией на момент Tx (группа A+E+V) выживаемость трансплантатов составляла  $96 \pm 7\%$  на протяжении всего периода наблюдения. Единственная потеря трансплантата в этой группе произошла на 87-е сутки после операции и была обусловлена тяжелым антительным отторжением после АВО-несовместимой трансплантации. Впоследствии этому пациенту была выполнена ретрансплантация от умершего донора, но на 239-е сутки ребенок погиб из-за пневмонии. Выживаемость пациентов, таким образом, соста-

Таблица 2

#### Выживаемость пациентов

Срок после Tx	6 мес	1 год	3 года	5 лет	7 лет	10 лет
Non-A	$81 \pm 14$ (14) $p < 0.034$	$81 \pm 14$ (11)	$74 \pm 16$ (10)	$74 \pm 16$ (10)	$74 \pm 16$ (9)	$74 \pm 16$ (6)
A	$89 \pm 5$ (43)	$87 \pm 4$ (42)	$85 \pm 0$ (39)	$85 \pm 7$ (35)	$79 \pm 9$ (26)	$79 \pm 9$ (10)
A + E	$86 \pm 0$ (15)	$86 \pm 0$ (15)	$86 \pm 5$ (14)	$86 \pm 5$ (8)	N/A	N/A
A + E + V	$100 \pm 0$ (28) $p < 0.016$	$100 \pm 0$ (23) $p < 0.024$	$96 \pm 7$ (8)	N/A	N/A	N/A

В скобках указано число пациентов под наблюдением. Tx – трансплантация, N/A – выживаемость не учитывалась в связи с малым количеством пациентов под наблюдением.

Таблица 3

#### Выживаемость трансплантатов

Срок после Tx	6 мес	1 год	3 года	5 лет	7 лет	10 лет
Non-A	$81 \pm 3$ (14)	$81 \pm 3$ (11)	$74 \pm 7$ (10)	$74 \pm 7$ (10)	$66 \pm 18$ (9)	$57 \pm 26$ (6)
A	$89 \pm 5$ (43)	$87 \pm 4$ (42)	$81 \pm 5$ (39)	$79 \pm 5$ (35)	$73 \pm 9$ (26)	$69 \pm 11$ (10)
A + E	$86 \pm 0$ (15)	$86 \pm 0$ (15)	$80 \pm 13$ (14)	$80 \pm 13$ (8)	N/A	N/A
A + E + V	$96 \pm 7$ (28)	$96 \pm 7$ (23)	$96 \pm 7$ (8)	N/A	N/A	N/A

В скобках указано число пациентов под наблюдением. Tx – трансплантация, N/A – выживаемость не учитывалась в связи с малым количеством пациентов под наблюдением.

вила 100% через 1 год и  $96 \pm 7\%$  через 3 года после трансплантации. Выживаемость после 3 лет не учитывалась в связи с малым количеством пациентов под наблюдением.

Различие группы A+E+V с другими группами было достоверным при сроке наблюдения до 2 лет ( $p < 0,05$ ).

Результаты трансплантации почки у детей зависят не столько от успешного выполнения самой операции, сколько от совокупности технологий предоперационной подготовки, антиреперфузионной защиты трансплантата, подбора оптимальной иммуносупрессивной терапии и профилактики ее осложнений. Исследования отечественных авторов показывают пятилетнюю выживаемость трансплантатов 59% при трупной [10] и 74,3% при родственной [11] трансплантации.

В данном исследовании мы рассмотрели эволюцию схемы ведения детей младше 5 лет в РНЦХ за прошедшие 15 лет и оценили ее влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов.

Как видно из результатов для пациентов из группы non-A, все смерти пациентов происходили с функционирующим трансплантатом и были обусловлены главным образом инфекционными осложнениями. Пятилетняя выживаемость трансплантатов в группе non-A, включающей в себя 14 родственных и 2 трупные трансплантации, идентична цифрам, полученным Я.Г. Мойсюком [11] при родственных трансплантациях, и превышает выживаемость трупных почек в исследовании Н.Н. Ваганова [10]. Поскольку иммуносупрессивная терапия и подходы к профилактике инфекций в группе non-A у пациентов Я.Г. Мойсюка и пациентов группы Н.Н. Ваганова принципиально не отличались, не удивительно и отсутствие различия в выживаемости. С внедрением в практику алемтузумаба, несмотря на то, что данный препарат сам по себе представляет мощный иммуносупрессивный агент, мы наблюдали снижение летальности в группе А. На наш взгляд, это было связано с тем, что инфекции, а именно они являются преобладающей причиной смерти у детей после трансплантации органов, в большей степени обусловлены уровнем поддерживающей иммуносупрессии, которая в группе А была снижена более чем в 2 раза (двукратное снижение CNI + отсутствие стероидов). Это привело к снижению инфекционных рисков и повышению выживаемости пациентов.

В группе A+E три смерти пациентов произошли в течение первых 3 мес после операции, в двух случаях были обусловлены сердечно-

сосудистыми осложнениями, в одном — тяжелой пневмонией. Также в этой группе следует выделить четырех пациентов с потерей трансплантата на 60-85-е сутки после операции, обусловленной тяжелым течением гриппа у пациентов, не вакцинированных против гриппа. Эти пациенты остались живы, впоследствии им были успешно проведены повторные трансплантации, но эти эпизоды в очередной раз подтвердили важность вакцинации.

Сочетание индукции ИС алемтузумабом и экулизумабом с полноценной вакцинацией применяется в течение небольшого срока, средняя продолжительность наблюдения за пациентами составляет 2 года. Несомненно, потребуются время, чтобы увидеть реальную картину, сравнимую с показателями для других групп в отдаленные сроки после операции. Однако полученная в настоящее время двухлетняя выживаемость трансплантатов в 96% демонстрирует преимущества группы A+E+V и подчеркивает важность соблюдения всей совокупности трансплантационных технологий.

На рис. 3 представлены данные РДО, показывающие недостаточный уровень трансплантаций у детей младшего возраста. Рис. 4 показывает изменение структуры летальности у детей с терминальной ХПН с 2000 по 2016 г., обеспеченность диализом за этот период существенно возросла, о чем говорит снижение летальности без заместительной почечной терапии (ЗПТ), однако летальность на диализе на порядок выше летальности у детей с пересаженной почкой. Широкое внедрение разработанной нами технологии позволит уменьшить смертность у детей младшего возраста с терминальной стадией ХПН, которая пока остается неприемлемо высокой в России.

### Заключение

Введение в схему индукции ИС алемтузумаба помогает минимизировать поддерживающую терапию за счет отмены стероидов и уменьшения экспозиции CNI [7]. Применение экулизумаба позволяет обеспечить первичную функцию трансплантата и улучшить отдаленные результаты [9]. Полноценная вакцинация, особенно у маленьких детей, является необходимым условием успешной трансплантации.

### Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. *Нефрология и диализ*. 2016; 18(2); 98-164 [Bikbov BT, Tomilina NA. The composition of patients and the quality indicators of treatment for replacement therapy of terminal chronic

renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. *Nephrology and dialysis*. 2016;18(2): 98-164. In Russian].

2. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. *Нефрология и диализ*. 2017; 19(4): 1-95 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. *Nephrology and dialysis*. 2017; 19(4): 1-95. In Russian] DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-1-95.

3. USRDS: US Renal Data System. <https://www.usrds.org/reference.aspx>

4. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2016. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2018. <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

5. ANZDATA : Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. [http://www.anzdata.org.au/v1/report\\_2017.html](http://www.anzdata.org.au/v1/report_2017.html)

6. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 2: 6-28. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-6-28 [Gautier SV, Khomyakov SM. Donation and organ transplantation in the Russian Federation in 2017. X message register of the Russian Transplant Society. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2018; 2: 6-28. In Russian]. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-6-28

7. Kaabak M, Babenko N, Shapiro R et al. 8-Year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemtuzumab induction. *Pediatr. Transplantat*. 2017; 21(5): e12941. DOI: 10.1111/ptr.12941

8. Kaabak M. et al. Eculizumab reverses the potentially fatal effects of kidney graft reperfusion injury. *Pediatric transplantation*. 2014; 18: E44-E47.

9. Kaabak M. et al. A prospective randomized controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr. transplantat*. 2018; e13129.

10. Ваганов Н.Н., Валов А.Л. Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице. *Детская больница*. 2013; 1: 22-27 [Vaganov NN, Valov AL. Experience and problems of kidney transplantation to children in the Russian Children's Clinical Hospital. *Children's Hospital*. 2013; 1: 22-27. In Russian].

11. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Шаршаткин А.В. и др. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 3: 63-75 [Mojsyuk Ya G, Sushkov AI, SHarshatkin AV et al. Modern technology and clinical research in kidney transplantation. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2014; 3: 63-75. In Russian]. doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-63-75.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Каабак Михаил Михайлович / Kaabak M.M.  
Kaabak@pochka.org

Конфликт интересов отсутствует

## Приложение

### Протокол вакцинации

Перед трансплантацией пациенты должны либо быть вакцинированы, либо иметь достаточный уровень IgG		После трансплантации мы рекомендуем повторную вакцинацию	
Против следующих инфекций	Контроль эффективности посредством определения уровня IgG**	Регулярно	В случае отрицательных IgG при ежегодном контроле
Столбняк			
Дифтерия	+		+
Коклюш	+		+
Полиомиелит			
Гепатит В	+		+
Haemophilus influenza b (HiB)		Каждые 5 лет	
Пневмококк		Каждые 5 лет	
Менингококк		Каждые 5 лет	
Корь	+		
Паротит	+		
Краснуха	+		
Ветряная оспа	+		
Грипп типа А и В		Дважды в год	
Туберкулез *			

\* - БЦЖ вводится пациентам, ранее не вакцинированным БЦЖ и имеющим отрицательную реакцию Манту с очищенным туберкулином.

\*\* - пациентам с достаточным уровнем IgG можно не проводить соответствующую вакцинацию.

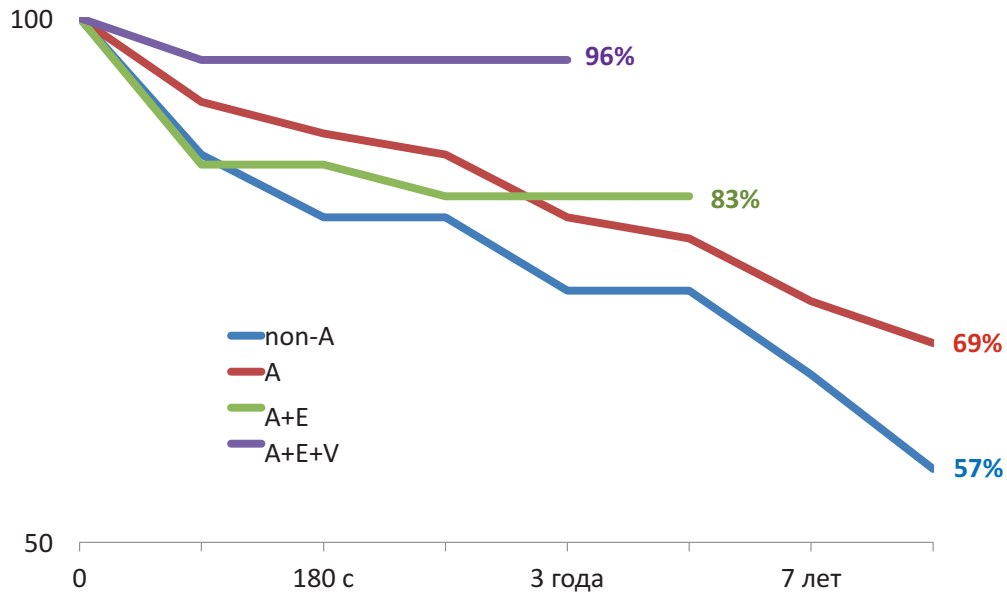


Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в зависимости от применяемого протокола.

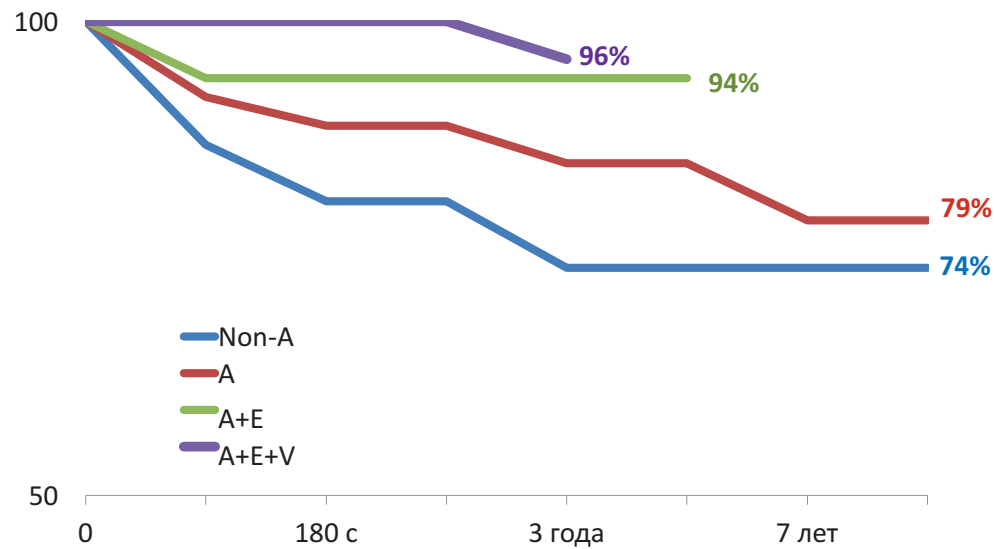


Рис. 2. Выживаемость пациентов в зависимости от применяемого протокола.

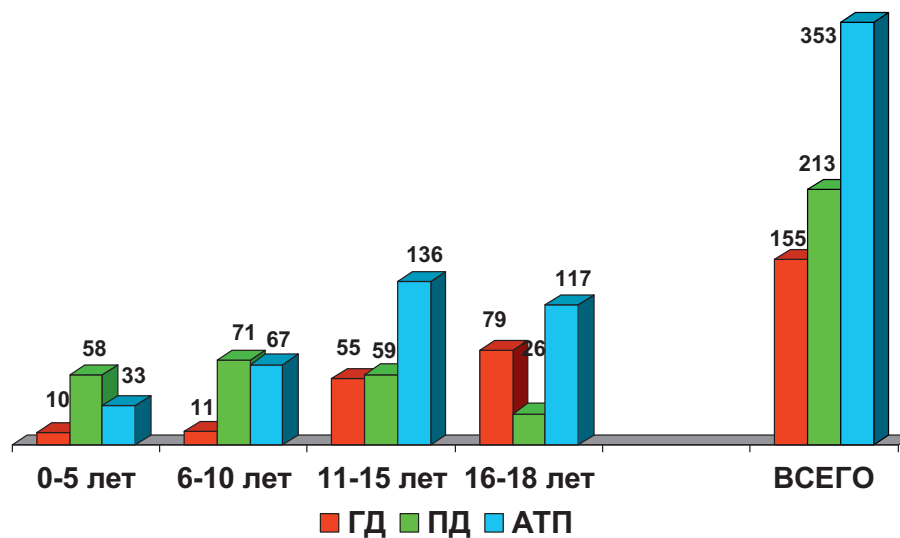


Рис. 3. Соотношение различных видов заместительной терапии в зависимости от возраста пациентов в 2016 г.\*  
 \* Публикуется с разрешения Е.А. Молчановой, (XII Общероссийская конференция «РДО - 20 лет» Москва 18.10.2018).

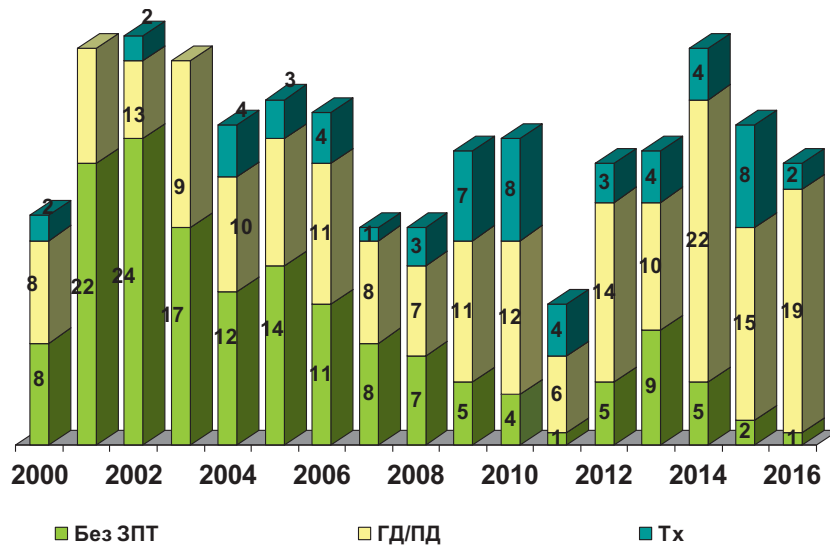


Рис. 4. Число детей, умерших с V стадией ХБП\*.  
 \* Публикуется с разрешения Е.А. Молчановой, (XII Общероссийская конференция «РДО - 20 лет» Москва 18.10.2018).

# Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря с использованием катетера Фолея

Е.Н. Зарубина, А.Л. Семенова, Е.В. Климовская  
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

## Surgical correction of isthmic-cervical insufficiency with prolapsed gestational sac using a Foley catheter

E.N. Zarubina, A.L. Semenova, E.V. Klimovskaya  
CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia

### Аннотация

Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности с использованием катетера Фолея у женщин с пролабированием плодного пузыря позволило 12 пациенткам пролонгировать беременность до доношенного срока и родить здоровых детей.

**Ключевые слова:** хирургическая коррекция, истмико-цервикальная недостаточность, катетер Фолея.

### Abstract

Surgical correction of isthmic-cervical insufficiency with use Foley catheter in women with prelaboratory fetal bladder allowed 12 patients to prolong pregnancy to full term and give birth to healthy children.

**Key words:** surgical correction, isthmic-cervical insufficiency, Foley catheter.

*Ссылка для цитирования: Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Климовская Е.В. Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря с использованием катетера Фолея. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 96-99.*

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из основных проблем мировой перинатологии. Количество их на протяжении многих лет не меняется и составляет 8-10% от общего числа родов. Ежегодно в мире рождается до 15 млн недоношенных детей. До настоящего времени этиология неизвестна, точная диагностика затруднительна, существующая профилактика неоднозначна, эффект от лечения непредсказуем. Между тем эта проблема требует огромных экономических затрат [1,2].

Одной из причин преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) - патологическое преждевременное укорочение шейки матки, а также расширение ее внутреннего зева и цервикального канала во время беременности. Частота данной патологии варьирует от 1,5-13,5%, а по данным разных авторов, на долю ИЦН приходится до 40% очень ранних преждевременных родов [3].

Факторы риска развития ИЦН могут быть врожденными, связанными в первую очередь с

нарушением синтеза коллагена (синдром Элерса-Данлоса) или с дисбалансом гормонов в организме женщины, и приобретенными. Предшествующие травмы шейки матки при родах, проведение хирургических манипуляций на шейке матки впоследствии также могут привести к развитию ИЦН [4,5].

Говоря о врожденных факторах риска, следует отметить, что уже при первом осмотре у беременной можно выявить косвенные маркеры дисплазии соединительной ткани: высокий рост, наличие варикозной болезни или миопии, гипермобильность суставов, что позволяет заподозрить возможность развития ИЦН и преждевременных родов [6,7].

Диагностика данного состояния не всегда однозначна и проста. Нельзя ориентироваться только на субъективные ощущения и чувство дискомфорта у женщины-это может привести к гипердиагностике. И напротив, считая, что женщину ничего не беспокоит, можно с удивлением обнаружить плодный пузырь, пролабирую-





Рис. 1. Пролабирование плодного пузыря.

щий во влагалище. Пролабированный плодный пузырь может инфицироваться и вскрыться, что неминуемо приведет к выкидышу и преждевременным родам (рис 1).

С 2012 г. в стандарты оказания медицинской помощи включено современное диагностическое исследование—цервикометрия, которое определяет длину шейки матки по данным трансвагинального УЗИ, начиная уже с ранних сроков беременности. Следует отметить, что иногда, с учетом данных анамнеза, наличия или отсутствия клиники угрозы прерывания беременности, а также данных вагинального осмотра, данное исследование следует выполнять в динамическом режиме. При сканировании шейки матки можно увидеть сглаженность (или укорочение) шейки матки, изменение анатомии внутреннего зева, расширение цервикального канала с пролабированием плодных оболочек в его просвет, а при вагинальном исследовании — изменение ее структуры [8,9].

Механизм развития ИЦН в каждом конкретном случае индивидуален. Как правило, имеется сочетание нескольких факторов: инфекция и несостоятельность соединительной ткани, но в том и другом случае шейка матки не способна сопротивляться давлению растущего внутри матки плода, что и приводит к ее раскрытию [10,11,12].

Одним из методов лечения ИЦН является хирургический в виде наложения швов на шейку матки. История его насчитывает несколько десятилетий, имеет своих сторонников и противников [13]. Наложение швов на шейку матки представляет собой попытку нивелирования нача-



Рис. 2. Катетер Фолея.

ла преждевременных родов для увеличения срока нахождения ребенка в матке. Однако, данная операция не всегда дает положительный результат, а в некоторых случаях может стать причиной развития септических осложнений. Мы применили модификацию хирургической коррекции шейки матки при пролабировании плодного пузыря, используя катетер Фолея (рис. 2).

Хирургическая коррекция ИЦН при пролабировании плодного пузыря отличается от аналогичного вмешательства при наличии закрытой порции шейки матки большей травматичностью и худшими исходами. Прогноз для пролонгирования беременности в данном случае будет зависеть от хирургической техники, наличия или отсутствия признаков хориоамнионита, сократительной активности матки.

### Материалы и методы

Общая характеристика беременных женщин.

12 пациенток поступили в стационар АГК ЦКБ с поликлиникой УДП РФ в сроке беременности 18-24 нед с пролабированием плодного пузыря, несмотря на проведение цервикометрии в амбулаторных условиях. Средний срок беременности составил  $21,5 \pm 1,1$  нед. Возраст беременных от 25 до 38 лет, средний составил  $30,3 \pm 0,9$  года.

Первобеременных было 3, повторнобеременных — 9. У 2 пациенток в анамнезе ранние преждевременные роды, у 3-только медицинские аборт. Среднее количество аборт составило  $1,8 \pm 0,9$ . Срочные роды в анамнезе имели 3 пациентки (табл. 1).

Практически у всех пациенток в анамнезе имела гинекологическая патология, в том числе у 5 женщин были проведены малые гинекологические операции по поводу полипов тела и шейки матки. Хронический сальпингофорит отмечен у 3 пациенток.

У 10 поступивших имела место экстрагенитальная патология. У всех выявлены заболева-

Таблица 1

## Характеристика беременных

Паритет	Число пациенток
Первобеременные	3
Срочные роды	3
Только аборт	3
Аборты и роды	2
Ранние преждевременные роды	2
Поздние выкидыши	1

ния, свидетельствующие о возможной дисплазии соединительной ткани, такие как варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6, пролапс митрального клапана – у 2, миопия различной степени – у 2 пациенток (табл. 2).

Таблица 2

## Осложнения беременности

Экстрагенитальная патология	Число пациенток
Варикозная болезнь	6
Пролапс митрального клапана	2
Миопия различной степени	2

При поступлении всем пациенткам проведено полное клиничко-лабораторное обследование. По данным проведенного обследования клиническая картина инфекционного процесса у всех пациенток отсутствовала.

## Описание метода

Хирургическая коррекция ИЦН проводилась на 2-е сутки от начала токолитической (гексапреналин внутривенно капельно) и антибактериальной (антибиотики цефалоспоринового ряда внутривенно) терапии.

На первом этапе плодный пузырь погружался в полость матки с помощью катетера Фолея. За внутренним зевом раздувалась манжета катетера. Это давало возможность уменьшить травматизацию тканей, «сберечь» плодный пузырь и создать комфортные условия для работы хирурга (рис. 3).

Далее проводился церкляж путем наложения двойного П-образного шва на шейку матки. Катетер Фолея извлекался только после завязывания лигатур, что препятствовало чрезмерному сдавлению шейки матки, сохраняя ее физиологическую структуру и функцию (рис. 4).

В послеоперационном периоде пациентка в течение суток находилась на постельном режиме. Продолжалась антибактериальная и токолитическая (гексапреналин) терапия, а также проводилась ежедневная санация влагалища водным



Рис. 3. Погружение катетера Фолея в полость матки.



Рис. 4. Двойной П-образный шов на шейке матки

раствором хлоргексидина.

## Результаты и выводы

Во всех случаях был достигнут положительный результат в исходе беременности. У 11 пациенток швы сняты в сроке 36-37 нед. Беремен-

ность пролонгировалась и закончилась своевременными родами. Все дети родились с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов и находились в физиологическом отделении для новорожденных. В одном случае произошло дородовое излитие вод в сроке беременности 36 нед. Беременность закончилась рождением живого недоношенного мальчика в удовлетворительном состоянии не нуждающегося в реанимационных мероприятиях. Прерывания швов ни в одном случае не было.

### Заключение

Таким образом, данная методика коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря с применением катетера Фолея и проведением курса антибактериальной и токолитической терапии эффективна, безопасна, менее травматична, предотвращает прерывание швов и позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока.

### Литература

1. Яковлева Т.В. Причины и динамика перинатальной смертности в Российской Федерации. *Здравоохранение РФ*. 2005; 4: 26-29 [Yakovleva T.V. Causes and dynamics of perinatal mortality in the Russian Federation. *Health of the RF*. 2005; 4: 26-29. In Russian].
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. 2012: 396-420 [Radzinsky V.E. *Obstetric aggression*. Publisher of the magazine 2012, 396-420. In Russian].
3. Джобова, Э. М., Судакова, Г. Ю., Данелян, С. Ж., Галкина, А. С., Любанская, С. В., Доброхотова, Ю. Э. Угрожающие преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность: тактика и стратегия комплексной терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(4): 41-46 [Dzhobava EM, Sudakova GY, Danelyan SZh, Galkina AS, Lyubanskaya SV, Dobrokhotova YuE. *Threatening preterm labor and isthmio-cervical insufficiency: tactics and strategy of complex therapy*. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2012; 11 (4): 41-46. In Russian].
4. Чотчаева А.И., Тулупова М.С., Хамошина М.Б. и др. Факторы, влияющие на течение гестационного периода у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре. *Доктор. РУ*. 2012; 1(69): 48-51 [Chotchayeva A.I., Tulupova M.S., Khamochina M.B. and others. *Factors, affecting the gestational period*

*in women with the thread of abortion in the second trimester*. *Dr RU*. 2012; 1(69): 48-51. In Russian].

5. Mercer B.M et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 1216-1221. doi:10.1016/S0002-9378(99)70111-0.

6. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. *Методические пособия и клинические протоколы*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2013; 228с. [Sidelnikova V.M. *Preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage: guidelines and clinical protocols*. 3 Med press-inform. 2013; 228p. In Russian].

7. Ananth CV et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195: 643-650. doi:10.1016/j.ajog.2006.05.022.

8. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pages G. Monitoring the Efficacy of the Uterine Cervix by Transperineal Sonography: A New Perspective. *J. Ultrasound Med.* 1995; 14: 715-718.

9. Romero R., Nicolaides K, Conde-Anguelo A et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 124.

10. Shin Park J, Hyun Yoon B, Eun Lee SI. et al. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(3): 294-297.

11. Ghezzi F, Franchi M, Raio L. et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(2): 268-73.

12. Lee Si, Romero R, Park CH. et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198 (6); 633.

13. Костин И.Н., Мессия Н.В., Замотина И.В. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности во II триместре беременности: обзор литературы. *Хирург*. 2014; 6: 84-90 [Costin I.N., Messia N.V., Zamotina I.V. *Correction isthmio-cervical insufficiency in the second trimester of pregnancy: literature review*. *Surgery*. 2014; 6: 84-90. In Russian].

Для корреспонденции/ Corresponding author

Зарубина Елена Николаевна/ Zarubina Elena  
Zarubinaelena1@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует

# Возможности суперселективной эмболизации ветвей подколенной артерии при лечении остеоартроза коленного сустава на ранних стадиях. Обзор современной литературы, анализ мирового опыта

В.А. Антипов<sup>1</sup>, И.А. Смышляев<sup>1</sup>, М.И. Тумаков<sup>1</sup>, С.И. Гильфанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Possibilities of superselective embolization of the popliteal artery branches in the treatment of osteoarthritis of the knee joint in the early stages. Review of modern literature, analysis of world experience

V.A. Antipov<sup>1</sup>, I.A. Smyshlyaev<sup>1</sup>, M.I. Tumakov<sup>1</sup>, S.I. Gilfanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

Остеоартроз (ОА) - это наиболее распространенное, постоянно прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, ведущее к повреждению суставного хряща и нарушению опороспособности и функции сустава. ОА является основной причиной хронической боли и физических нарушений у взрослых людей.

Несмотря на широкое применение консервативных и оперативных методов, эффективное лечение стойкого болевого синдрома при легкой и умеренной степени ОА, резистентного к консервативной терапии, часто затруднено и существует потребность в разработке нового, минимально инвазивного и эффективного метода лечения.

Недавние экспериментальные исследования обнаружили, что воспаление может приводить к развитию остеоартроза, повреждению хрящевой ткани и боли посредством стимуляции патологического неоангиогенеза. Было установлено, что снижение воспаления уменьшает повреждение суставов и уровень боли и что ингибирование роста кровеносных сосудов может быть использовано для уменьшения боли при ОА.

Предполагается, что путем эмболизации аномальных сосудов в воспаленной синовиальной оболочке сложная взаимосвязь между ангиогенезом, хроническим воспалением и болью нарушается, тем самым уменьшая симптомы, снижая воспаление и тормозя прогрессирование заболевания.

Описание отдельных клинических случаев и проведенный анализ доклинических исследований дают основания предполагать, что суперселективная транскатетерная артериальная эмболизация - безопасная минимально инвазивная методика, которая значительно улучшает функцию сустава и значительно уменьшает болевой синдром у пациентов с легкой и умеренной стадией ОА коленного сустава, устойчивого к консервативному лечению.

**Ключевые слова:** коленный сустав, остеоартроз, воспаление, ангиогенез, транскатетерная суперселективная артериальная эмболизация.

### Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common, continuously progressive degenerative joint disease, leading to damage to the articular cartilage and impairment of the ability to support and function of the joint. OA is a major cause of chronic pain and physical disorders in adults.

Despite the widespread use of conservative and surgical methods, effective treatment of persistent pain syndrome with mild to moderate OA, resistant to conservative therapy, is often difficult and there is a need to develop a new, minimally invasive and effective method of treatment.

Recent experimental studies have found that inflammation can lead to osteoarthritis, joint damage, and pain through angiogenesis stimulation. It has been discovered that reducing inflammation reduces joint damage and pain levels, and that inhibition of blood vessel growth can be used to reduce pain in OA. It is assumed that by embolization of abnormal vessels in the inflamed synovial membrane, the complex relationship between angiogenesis, chronic inflammation and pain is disturbed, thereby reducing symptoms, reducing inflammation and inhibiting the progression of disease. The description of clinical cases and the analysis of preclinical studies suggest that superselective transcatheter arterial embolization is a safe minimally invasive technique that significantly improves joint function and significantly reduces pain in patients with mild to moderate stage of OA of the knee, resistant to conservative treatment.

**Key words:** knee joint, osteoarthritis, inflammation, angiogenesis, transcatheter arterial embolization.

*Ссылка для цитирования: Антипов В.А., Смышляев И.А., Тумаков М.И., Гильфанов С.И. Возможности суперселективной эмболизации ветвей подколенной артерии при лечении остеоартроза коленного сустава на ранних стадиях. Обзор современной литературы, анализ мирового опыта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 100-107.*

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным дегенеративным заболеванием суставов и основной причиной хронической боли и физических нарушений у взрослых людей. ОА — постоянно прогрессирующее заболевание, ведущее к повреждению суставного хряща, нарушению его опороспособности и функции. Риск развития симптомов ОА оценивается в 40% у мужчин и 47% у женщин. [1]. Основным проявлением ОА является болевой синдром. Именно он побуждает людей обращаться за медицинской помощью и является причиной функционального ограничения и снижения качества жизни [2,3].

На ранних стадиях заболевания в основном применяется консервативная симптоматическая терапия, направленная на уменьшение выраженности боли и воспалительных изменений. НПВС и кортикостероидная терапии, несмотря на свою эффективность, имеют целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, которые сужают широту их применения и длительность назначения пациентам. Применение препаратов гиалуроновой кислоты противопоказано, а PRP-терапия неэффективна при присоединении синовита или стойкого воспаления в коленном суставе. Также все эти методы не всегда позволяют достичь долгосрочного результата и зачастую требуют повторного применения. Корректирующая остеотомия имеет четкие показания, предполагает оперативное вмешательство и длительный период реабилитации, что также ограничивает спектр ее применения. Более поздние стадии ОА требуют серьезного оперативного лечения — эндопротезирования коленного сустава.

Таким образом, эффективное лечение стойкого болевого синдрома при легкой и умеренной степени ОА, резистентного к консервативной терапии, может быть затруднено и существует потребность в разработке нового, минимально инвазивного и эффективного метода лечения.

### Роль воспаления в патогенезе остеоартроза

ОА долгое время считался болезнью «износа», приводящей к потере хряща. Предполагалось, что он является прямым и единственным следствием любого процесса, приводящего к увеличению нагрузки на один конкретный сустав или к разрушению матрикса хряща. Прогресс в молекулярной биологии изменил эту парадигму. Открытие того, что многие растворимые медиаторы, такие как цитокины или простагландины, могут увеличивать производство матричных металлопротеиназ хондроцитами, привело к первым этапам формирования воспалительной теории. Однако потребовалось время, прежде чем

воспаление было признано ключевым признаком ОА.

Недавние экспериментальные данные показали, что субхондральная кость может играть существенную роль в развитии ОА [4–6]. В испытываемых нагрузке суставах происходит дегградация суставного гиалинового хряща, периартикулярных тканей и субхондральной кости. Эти процессы приводят к увеличению местной продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и IL-6 [7]. Цитокины вызывают боль, а также провоцируют образование новых провоспалительных цитокинов и воспалительных клеток.

Сравнительно недавно в экспериментальном исследовании обнаружено, что воспаление может приводить к повреждению сустава и боли через стимуляцию ангиогенеза. Было установлено, что ингибирование воспаления уменьшает повреждение суставов и уровень боли и что ингибирование роста кровеносных сосудов может быть использовано для уменьшения боли при ОА [8].

### Ангиогенез

ОА ассоциирован с потерей суставного хряща, синовитом, фиброзом, ремоделированием субхондральной кости и образованием остеофитов. Ангиогенез — рост новых кровеносных сосудов из старых — может способствовать каждому из этих процессов [9]. Ангиогенез, как полагают, способствует возникновению воспаления и, в частности, его поддержанию. [8] Нормальный взрослый человеческий суставной хрящ не содержит сосудов и нервов. Процесс неоваскуляризации в нормальных условиях имеет большой спектр активирующих и ингибирующих факторов, которые формируют сложный и многоуровневый процесс регуляции. Тем не менее, основываясь на изменениях, обнаруженных в субхондральной кости и синовии даже при очень раннем заболевании, можно сделать вывод, что степень контролируемости ангиогенеза подлежит дальнейшему изучению.

Новая сосудистая сеть обеспечивает доступ клеткам воспаления к синовию и другим тканям сустава и способствует гиперплазии и воспалению в других сосудах, что приводит к разрушению кости и хряща [10]. Кроме того, исследования ОА показали, что ангиогенез может способствовать хроническому болевому синдрому, провоцируя рост новых немиелинизированных сенсорных нервных волокон вдоль роста сосудов [11,12]. Кровеносные сосуды и нервы также проникают в новообразованный хрящ в суставе при

образовании остеофитов [13]. Ангиогенез в синовиальной оболочке сустава может нарушать функцию хондроцитов и гомеостаз суставного хряща, а также способствовать суставной гипоксии [14]. Гипоксия, механическое воздействие и воспаление – все эти факторы вовлечены в сенсбилизацию сенсорных нервов, которые прорастают вместе с кровеносными сосудами в суставной хрящ и остеофиты. Эти сенсбилизированные нервы способствуют нейрогенному воспалению и инициируют дальнейший рост новых сосудов.

Недавние исследования, в которых использовалась артроскопия у пациентов с ОА коленного сустава, продемонстрировали положительную корреляцию между наличием гиперваскуляризации в синовиальной системе и степенью прогрессирования повреждений хряща со временем [15].

Синовиальная неоваскуляризация может быть в значительной степени обусловлена воспалением, потому что воспалительные клетки, такие как макрофаги, могут сами секретировать ангиогенные факторы, например фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и могут стимулировать другие клетки, в том числе эндотелиальные клетки и фибробласты для секреции ангиогенных факторов [9].

Хроническое воспаление всегда сопровождается ангиогенезом, и хотя ангиогенез может происходить без воспаления, последнее облегчает экстравазацию плазмы и рекрутирование воспалительных клеток. Тесная взаимозависимость ангиогенеза и воспаления часто подчеркивается двойной функциональностью ангиогенных факторов. Например, VEGF - фактор роста эндотелия сосудов – первоначально известен как фактор проницаемости сосудов. Другие провоспалительные цитокины (например, TNF-альфа и IL-1) могут стимулировать ангиогенез опосредованно через активацию различных факторов [15].

Ангиопоэтин (Анг)-1 – еще один ангиогенный фактор, который имеет решающее значение для созревания сосудов, адгезии, миграции и выживания клеток эндотелия. Анг-2 регулирует ангиогенез путем противодействия Анг -1 на эндотелиальных клетках, дестабилизируя кровеносные сосуды и приводя к нарушению васкуляризации. Тем не менее, когда он связан с VEGF, он тоже может способствовать неоваскуляризации [16].

#### Роль хондроцитов в ангиогенезе

Помимо сближения воспалительного и ангиогенного путей, описанного выше, регуляция об-

мена матрикса и ангиогенеза также происходит и в суставном хряще. Нормальный зрелый некальцинированный суставной хрящ лишен кровеносных сосудов. Предполагается, что суставной хрящ обычно устойчив к сосудистой инвазии, вероятно, из-за его матричного состава и образования антиангиогенных факторов суставными хондроцитами. Такие белки, как тропонин-1 и хондромодулин-1, являются основными ингибиторами металлопротеиназ, которые в свою очередь играют важную роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток [17]. В некоторых случаях хондроциты могут вызывать сосудистую инвазию суставного хряща. При физиологическом эндохондральном окостенении, например при длительном росте костей, дифференцированные хондроциты постепенно переходят в гипертрофические хондроциты, в конце концов претерпевают апоптоз, оставляя позади матрицу хряща, которая минерализуется и заменяется новой костью. Образование остеофитов в хондро-синовиальных соединениях и продвижение субхондральной кости в суставной хрящ – обе характерные особенности ОА, каждая из которых протекает через процесс эндохондрального окостенения.

Фармакологическое ингибирование ангиогенеза предотвращает эндохондральную оссификацию на ростовой пластинке, ведущую к расширению хрящевой ростовой пластинки. Точно так же ингибиторы ангиогенеза предотвращают новое формирование кости в хондросиновиальном соединении в эксперименте на мышцах с воспалением и ОА суставов [18].

Ангиогенез может также способствовать образованию остеофитов. Фактор роста опухоли (TGF)-b1 и костный морфогенный белок (BMP)-2, продуцируемые макрофагами, способствуют образованию остеофитов путем усиления хондрогенеза и остеогенеза [19,20]. Таким образом, изменение баланса между торможением и стимуляцией ангиогенеза способно замедлять образование остеофитов кости при ОА.

#### Сосудистый эндотелиальный фактор роста

VEGF является мощным ангиогенным фактором, который также регулирует метаболизм хондроцитов. Это связано с прорастанием сосудов, гипертрофическим ремоделированием хряща и окостенением при ОА [21]. VEGF продуцируется остеобластами, гипертрофическими хондроцитами и поверхностными суставными хондроцитами при ОА, а также макрофагами и фибробластами в синовиальной оболочке [22].

Экспрессия VEGF повышена в хондроцитах

при ОА по сравнению с нормальным уровнем, также повышенная экспрессия VEGF преимущественно локализуется на поверхностных зонах, а не вблизи участков остеохондрального ангиогенеза [23]. Воспалительные цитокины, гипоксия и механический стресс – все это изменяет фенотип хондроцитов при ОА [24], провоцируя повышение экспрессии VEGF.

Гипоксия усиливает экспрессию VEGF в хондроцитах через активацию индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$ . И HIF-1 $\alpha$ , и VEGF располагаются в одних и тех же зонах при ОА [24]. Увеличение экспрессии VEGF в хондроцитах, испытывающих гипоксию, проходит также по p38 MAPK пути. Это указывает на то, что воспаление и гипоксия регулируют экспрессию VEGF в хондроцитах с помощью различных сигнальных путей [25].

Повышенная регуляция экспрессии VEGF в хондроцитах, индуцированная механической перегрузкой или напряжением, такими как сжатие, растяжение и деформация, также могут быть опосредованы HIF-1 $\alpha$  активацией [26].

VEGF может облегчать секрецию MMPs (матриксных металлопротеиназ) при одновременном снижении тканевого ингибитора продукции металлопротеиназ (TIMP), особенно в условиях гипоксии [26].

Устойчивость суставного хряща к сосудистой инвазии частично зависит от генерации антиангиогенных факторов, таких как TIMP, суставными хондроцитами. Способность VEGF сдвигать баланс MMP/TIMP в сторону дестабилизации матрицы способствует снижению ингибирования ангиогенеза, которое наблюдается при ОА.

Регуляция хондроцитами секреции VEGF, следовательно, может усилить его прямое ангиогенное воздействие на эндотелиальные клетки сосудов. Это вполне может быть желательно на нормальной ростовой пластине, но при ОА, когда баланс уже нарушен, такой эффект может усугублять процесс заболевания.

### Ангиопоэтины и другие сосудистые стабилизаторы

Ангиопоэтин (Анг)-1 и Анг-2 играют ключевые роли в существовании, росте и стабилизации кровеносных сосудов [27]. VEGF стимулирует образование незрелых сосудов, Анг-1 стабилизирует их путем рекрутирования мезенхимальных клеток к месту образования и способствуют их дифференциации в клетки гладких мышц сосудов (SMCs) [28,29]. Анг-2 является природным антагонистом Анг-1, конкурентно ингибирующим связывание Анг-1 с рецепторами Tie-2 [30].

В синовиальных фибробластах, Анг-1 и Анг-2 / Tie экспрессия модулируется гипоксией, VEGF и провоспалительными цитокинами IL-1 и TNF- $\alpha$  [31]. Остеобласты также являются важными источниками Анг-1. В экспериментальных исследованиях у мышей с дефицитом Анг-2 отсутствовал воспалительный ответ из-за противовоспалительного действия Анг-1 [32]. Снова возникают сложные взаимодействия между ангиогенезом, воспалением и образованием кости.

Ангиогенез, воспаление и иннервация – глубоко интегрированные процессы, способствующие появлению симптомов (боли) и структурного повреждения, наблюдаемого при ОА. Изменение баланса и регуляции в одном может оказывать сильное воздействие на остальные, связанные с ним процессы, поэтому ингибиторы ангиогенеза имеют огромный потенциал для уменьшения повреждения суставов и улучшения симптомов ОА.

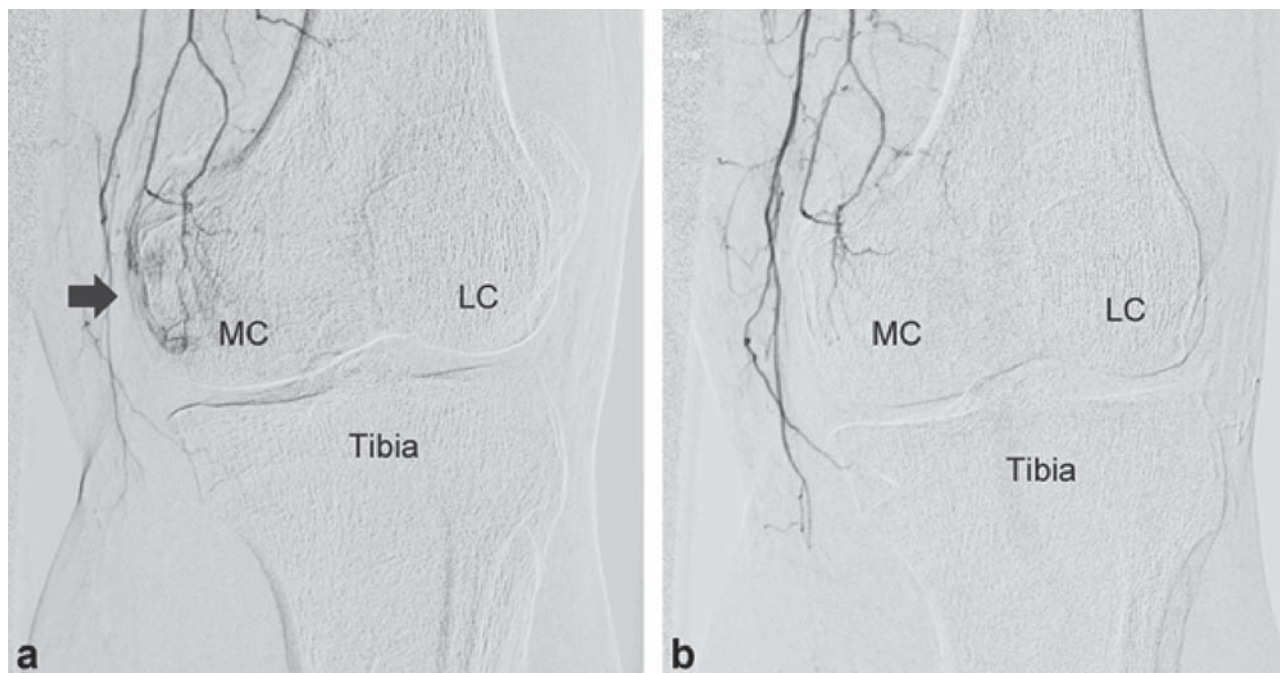
Предполагается, что путем эмболизации аномальных сосудов в воспаленной синовиальной оболочке сложная взаимосвязь между ангиогенезом, хроническим воспалением и болью нарушается, тем самым уменьшая симптомы, снижая воспаление и тормозя прогрессирование заболевания.

### Клиническое применение

С. J. Guevara и соавт. [33] одними из первых выполнили исследование с использованием методики транскатетерной эмболизации. В течение 2009–2014 гг. 10 пациентов подряд (7 женщин, средний возраст 57,4 года) перенесли эмболизацию коленных артерий. Все пациенты страдали от гемартроза после тотального эндопротезирования коленного сустава. Конечной точкой для эмболизации был застой в целевой артерии и уменьшение кровенаполнения в сосудах, видимое на ангиографии.

У 10 пациентов было выполнено 14 эмболизаций со 100% техническим успехом. Гемартроз рассосался у 6 пациентов. Четыре пациента нуждались в повторной эмболизации из-за рецидивирующего гемартроза, который впоследствии исчез у 2 из 4 пациентов. Исследователями сделан вывод о том, что эмболизация коленной артерии является безопасным, малоинвазивным и 100% технически успешным вариантом лечения спонтанного устойчивого гемартроза коленного сустава после операции на коленном суставе.

Позднее Y. Okuno и соавт. [34] провели еще одно крупное исследование. Оно включало 72 пациента (95 коленных суставов) с ОА по шкале Kellgren-Lawrence (KL) 1-3-й степени и сохраня-



**Рис. 1.** Ангиографические результаты до и после транскатетерной артериальной микроэмболизации у 69-летнего пациента. **а** – Суперселективная ангиография от нисходящей коленной артерии перед эмболизацией показывает anomальные новообразования (стрелка) рядом с медиальным мышцелком (MC) (LC  $\frac{1}{4}$  латеральный мышцелок); **б** – постэмболизационная ангиография показывает устранение гиперваскуляризации.

ющейся умеренной и сильной болью, устойчивой к консервативному лечению. Транскатетерную артериальную эмболизацию проводили в период с июля 2012 г. по март 2016 г. Клинические результаты оценивались через 1, 4 и 6 мес, а затем каждые 6 мес в течение 4 лет.

Были отобраны пациенты по критериям включения: местная болезненность вокруг колена, возраст пациента 40-80 лет, 3 мес или более консервативной терапии (включая пероральные нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные опиоидные средства, физиотерапия, растяжение, укрепление мышц или внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты) и постоянная умеренная или сильная боль в коленном суставе (оценка по визуальной аналоговой шкале (VAS) > 50 мм).

Критериями исключения были: местная инфекция, злокачественные новообразования, прогрессирующий атеросклероз, ревматоидный артрит и операция на колене в анамнезе.

Выполнялось МРТ в начале исследования и через 2 года после эмболизации. Оценка МРТ проводилась по протоколу WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score). Данный протокол позволяет выявлять рентгеногегативные поражения мягких тканей, что необходимо для выявления нулевой рентгенологической стадии остеоартрита.

По результатам исследования во всех случаях была выявлена anomальная неоваскуляризация.

Распределение зон местной болезненности (с указанием наличия воспаления) оценивали во всех случаях сразу перед транскатетерной артериальной эмболизацией и подразделяли на 8 областей для определения ключевых артерий для лечения.

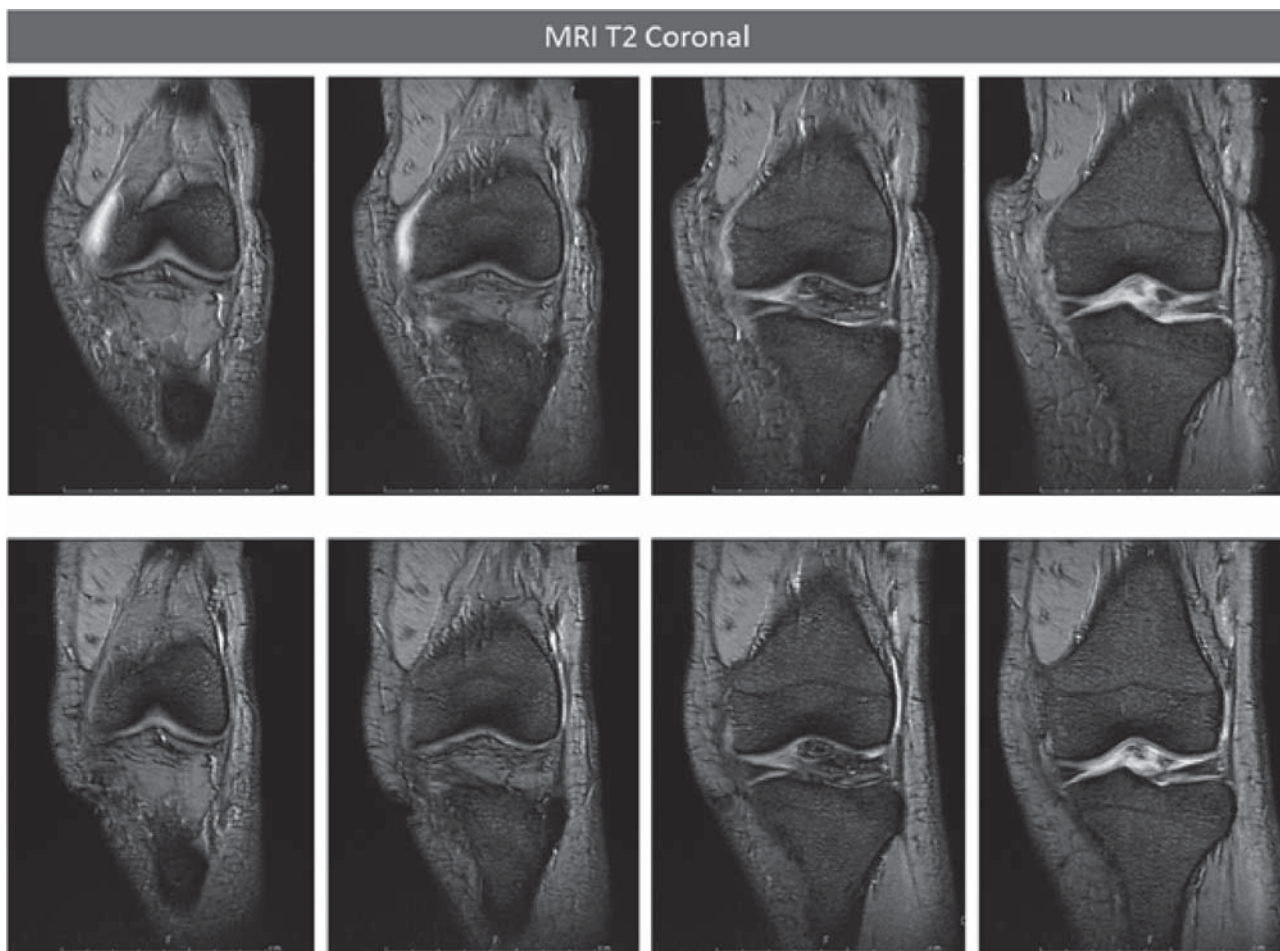
Процедура выполнялась под местной анестезией, чрескожный артериальный доступ был получен под УЗИ-контролем, выполнялась цифровая контрастная ангиография с введением 3-5 мл йодированной контрастной среды.

Anomальные сосуды проявлялись как размытое облако с усиленным рисунком в фазе нагнетания контраста, часто в сочетании с выраженным венозным дренажем. После того как anomальные сосуды были идентифицированы, вводился эмболический материал. Конечной точкой эмболизации было подавление или уменьшение заполнения (и соответственно кровотока) в anomальных сосудах, видимое на ангиографии (рис. 1).

В настоящем исследовании anomальные неоваскуляризации были замечены на ангиографии у всех пациентов; эти сосуды были расположены в основном в периартикулярных мягких тканях (синовиальной оболочке, инфрапателлярной жировой складке, надкостнице и суставной капсуле) и часто наблюдались в месте, соответствующем локальной болезненности.

Авторы пришли к выводу, что распространенность сосудистых изменений при ОА коленного сустава легкой и средней степени доволь-





**Рис. 2.** МРТ на исходном уровне (верхний ряд) и через 2 года после суперселективной транскатетерной артериальной эмболизации (нижний ряд). Coronal T2 MR-изображения демонстрируют выпот в суставах на исходном уровне и снижение выпота в суставах, а также отсутствие некроза костного мозга или других аномалий через 2 года после эмболизации.

но высока и что боль при ОА и локальная болезненность могут быть связаны с аномальным неоангиогенезом. На изображениях МРТ через 2 года наблюдалось уменьшение признаков синовита, которое поддерживает гипотезу, что аномальный неоангиогенез является важным фактором воспаления (и, следовательно, боли) и что транскатетерная артериальная эмболизация может уменьшить воспаление, перекрыв новообразованные сосуды (рис. 2).

Не выявлено серьезных побочных эффектов, связанных с процедурой эмболизации. Показатели индекса боли при ОА WOMAC значительно снизились через 1, 4, 6, 12 и 24 мес после лечения по отношению к исходному. Совокупные клинические показатели успеха через 6 мес и 3 года после эмболизации составили 86,3 и 79,8% соответственно. Показатели WOMRS через 2 года после эмболизации в 35 коленных суставах показали значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем.

Ожирение - один из главных факторов риска развития ОА коленного сустава [35]. В дан-

ном исследовании количество пациентов с высоким индексом массы тела ( $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) было низким (8 из 72; 11%) в связи с тем, что пациенты, зарегистрированные в этом исследовании, были азиатской этнической группы с низкой частотой ожирения в популяции.

Никаких серьезных осложнений после выполнения процедуры не выявлено. Отмечались лишь некоторые проявления, такие как подкожные кровоизлияния в месте пункции и временное изменение цвета кожи больного колена, которые разрешались самостоятельно без дополнительного лечения.

Данных, указывающих на наличие остеонекроза или других проявлений, свидетельствующих о выраженном прогрессировании дегенеративных изменений, не получено за весь период наблюдения.

### Заключение

Описание отдельных клинических случаев и проведенный анализ доклинических исследований дают основания предполагать, что участу-

ющие в исследовании и страдающие ОА коленных суставов пациенты получили терапевтическую пользу от суперселективной эмболизации подколенных артерий.

В то же время следует отметить, что у пациентов, с наличием более тяжелых дегенеративных изменений в коленном суставе (т.е. класс 3 KL) частота клинического успеха к 6 мес после транскатетерной артериальной эмболизации была ниже, чем у пациентов с умеренными изменениями (т.е. KL класс 1-2). ОА коленного сустава - возрастная болезнь без возможности спонтанной регрессии, в связи с этим можно ожидать, что структурные и воспалительные изменения продолжают прогрессировать и боль может рецидивировать, особенно у пациентов с выраженными дегенеративными изменениями. Несмотря на то, что с помощью эмболизации нельзя вылечить ОА коленного сустава полностью, этот метод позволяет и облегчить боль, уменьшить частоту использования фармакологических болеутоляющих и инъекционных форм, а также улучшить качество жизни пациентов.

Суперселективная транскатетерная артериальная эмболизация - безопасная минимально инвазивная методика, которая значительно улучшает функцию сустава и значительно уменьшает выраженность болевого синдрома у пациентов с легкой и умеренной стадией ОА коленного сустава, устойчивого к консервативному лечению.

### Литература

1. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2013; 21:1145–1153. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018
2. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis. *Arthritis. Rheum*. 2004; 51: 326–331. DOI: 10.1002/art.20390
3. Ayis S, Dieppe P. The natural history of disability and its determinants in adults with lower limb musculoskeletal pain. *J. Rheumatol*. 2009; 36(3): 583–91. DOI:10.3899/jrheum.080455.
4. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D. et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2011; 7(1): 33–42. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.196.
5. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis. Rheum*. 2012; 64(6): 1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
6. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2011; 23(5): 471–478. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
7. Schianchi PM, Sluijter ME, Balogh SE. The treatment of joint pain with intra-articular pulsed radiofrequency. *Anesth. Pain Med*. 2013; 3(2): 250–255. DOI: 10.5812/aapm.10259.
8. Ashraf S, Mapp PI, Walsh DA. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis. & Rheum*. 2011 ; 63(9): 2700–2710. DOI: 10.1002/art.30422.
9. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 7–16. DOI: 10.1093/rheumatology/keh344.
10. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1346–1348. DOI: 10.1002/art.21015.
11. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15:743–751. DOI: 10.1016/j.joca.2007.01.020
12. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI. et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 523–529. DOI:10.1136/ard.2010.137844.
13. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S. et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2007; 66: 1423–1428. DOI:10.1136/ard.2006.063354.
14. Mapp PI, Avery PS, McWilliams DF. et al. Angiogenesis in two animal models of osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2008; 16: 61–69. DOI: 10.1016/j.joca.2007.05.017.
15. Roemer FW, Jarraya M, Kwok CK et al. Brief report: symmetry of radiographic and MRI-detected structural joint damage in persons with knee pain—the Joints on Glucosamine (JOG) Study. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2015; 23: 1343–1347. DOI:10.1016/j.joca.2015.02.169.
16. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett*. 2013; 328 (1): 18–26. DOI:10.1016/j.canlet.2012.08.018.
17. Shukunami C, Oshima Y, Hiraki Y. Chondromodulin-I and tenomodulin: a new class of tissue-specific angiogenesis inhibitors found in hypovascular connective tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 333: 299–307. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.05.133.
18. Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Takahashi K, et al. Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2002; 10: 180–187. DOI: 10.1053/joca.2001.0505.
19. Zoricic S, Maric I, Bobinac D, Vukicevic S. Expression of bone morphogenetic proteins and cartilage-derived morphogenetic proteins during osteophyte formation in humans. *J. Anat*. 2003; 202 (3): 269–277.
20. Van Lent PL, Blom AB, van der Kraan P et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation. *Arthritis. Rheum*. 2004; 50: 103–111. DOI: 10.1002/art.11422.
21. Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage. How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? *Osteoarthritis. Cartilage*. 2008; 16: 279–286. DOI: 10.1016/j.joca.2007.09.003.
22. Enomoto H, Inoki I, Komiya K et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am. J. Pathol*. 2003; 162: 171–181.
23. Pufe T, Kurz B, Petersen W, et al. The influence of biomechanical parameters Anat 2005; 187 (5-6): 461–472. Pufe T, Lemke A, Kurz B et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am. J. Pathol*. 2004; 164: 185–192.
24. Pfander D, Cramer T, Swoboda B. Hypoxia and HIF-1alpha in osteoarthritis. *Int. Orthop*. 2005; 29: 6–9. DOI: 10.1007/s00264-004-0618-2.
25. Murata M, Yudoh K, Nakamura H et al. Distinct signaling pathways are involved in hypoxia- and IL-1-induced VEGF expression in human articular chondrocytes. *J. Orthop. Res*. 2006; 24: 1544–1554.
26. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem. Cell. Biol*. 2005; 123: 275–281. DOI:10.1007/s00418-005-0773-6.
27. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med*. 2003; 9: 653–660. DOI:10.1038/nm0603-653.

28. Polverini PJ. *Angiogenesis in health and disease: insights into basic mechanisms and therapeutic opportunities.* J. Dent. Educ. 2002; 66: 962–975.
29. Horner A, Bord S, Kelsall AW et al. *Tie2 ligands angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are coexpressed with vascular endothelial cell growth factor in growing human bone.* Bone. 2001; 28: 65–71.
30. Kasama T, Isozaki T, Odai T et al. *Expression of angiopoietin-1 in osteoblasts and its inhibition by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma.* Transl. Res. 2007; 149: 265–273. DOI:10.1111/j.1582-4934.2008.00254.x.
31. Scott BB, Zaratin PF, Gilmartin AG et al. *TNF-alpha modulates angiopoietin-1 expression in rheumatoid synovial fibroblasts via the NF-kappa B signaling pathway.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 328: 409–414.
2. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M et al. *Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation.* Nat. Med. 2006; 12:235–239 DOI: 10.1038/nm1351.
33. Guevara CJ, Lee KA, Barrack R, Darcy MD. *Technically Successful Geniculate Artery Embolization Does Not Equate Clinical Success for Treatment of Recurrent Knee Hemarthrosis after Knee Surgery.* J. Vasc. Interv. Radiol. 2016; 27(3): 383–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.056.
34. Okuno Y., Korchi AM, Shinjo T, Kato S., Kaneko T.. *Midterm Clinical Outcomes and MR Imaging Changes after Transcatheter Arterial Embolization as a Treatment for Mild to Moderate Radiographic Knee Osteoarthritis Resistant to Conservative Treatment.* J. Vasc. Interv. Radiol. 2017; 28(7): 995-1002. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.02.033.
35. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. *Obesity and osteoarthritis.* Maturitas. 2016; 89: 22–28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Антипов Виталий Алексеевич/ Antipov Vitali  
doc.antipov@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Лекция. Некоторые итоги полувекового опыта применения ультразвука и тепловидения в неврологии

И.Д. Стулин

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

## Lecture. Some results of half a century of experience in the use of ultrasound and thermal imaging in neurology

I.D. Stulin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье обобщаются основные результаты многолетней работы по изучению диагностических возможностей ультразвуковых и термографических методов в плановой и неотложной неврологии.

**Ключевые слова:** эхоэнцефалография, ультразвуковая доплерография, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование, телетермография, радиотермография, термолокационное зондирование.

### Abstract

The article summarizes the main results of years of research into the diagnostic capabilities of ultrasound and thermography in routine and urgent neurology.

**Key words:** echoencephalography, ultrasonic dopplerography, transcranial dopplerography, duplex scanning, telethermography, radiothermography, active thermolocational probing.

*Ссылка для цитирования: Стулин И.Д. Некоторые итоги полувекового опыта применения ультразвука и тепловидения в неврологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 108-114.*

Наш личный опыт применения ультразвука (УЗ) и тепловидения на базах ЦКБ №1 МПС, НИИ неврологии, НИИ трансплантологии начался с конца 60-х годов прошлого века и успешно продолжается поныне. Позволим напомнить читателю, что до периода внедрения в клинику КТ и МРТ основными неинвазивными параклиническими приемами в неотложной, да и в плановой неврологии являлись УЗ и в меньшей степенитепловидение. По крайней мере, в распознавании объемных внутричерепных поражений опухолевого, травматического или сосудистого генеза незаменимыми оказались эхоэнцефалография (ЭхоЭГ), эхосфигмография и тепловидение.

У истоков комплексного применения УЗ и тепловидения в медицине вообще и в неврологии в частности стояли выдающиеся знатоки, энтузиасты и пропагандисты И.А. Скорунский и Ю.Н. Богин, вклад которых в бурное развитие и совершенствование этих доступных, неинвазивных, экономичных приемов трудно переоценить.

В течение многих лет я был учеником, соратником, другом и соавтором указанных пионеров УЗ и тепловидения, нам в 1986 г. удалось суммировать наиболее перспективные аспекты применения УЗ и тепловидения в диагностике сосудистых поражений, опубликованные в виде соответствующей монографии [1].

Опираясь на указанный опыт, в 1996 г. удалось организовать, оснастить и возглавить уникальное подразделение: НМЦ МЗ РФ «Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики в неврологии» (приказ № 308 от 30.07.1996). В результате 830 отечественных и зарубежных врачей различных специальностей (в большинстве - неврологи и нейрохирурги) овладели 5 ультразвуковыми методами (ЭхоЭГ, ЭхоПГ, ультразвуковая доплерография, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование) и тремя тепловизионными методиками: телетермография, радиотермография и последнее инновационное достижение в этой области — активное термолокационное зондирование [2].

Что нового привнесли именно наши исследования в неврологии?

Была показана высокая эффективность применения УЗ-методов в дифференциальной диагностике характера острого полушарного инсульта. Так, если геморрагический процесс тотчас по возникновении четко обуславливал смещение М-эхо, то инфаркт мозга в дебюте процесса либо не влиял на положение срединных структур, либо дислокация была существенно менее значимой и отмечалась позднее. В то же время инфаркт мозга в бассейне СМА, возникший на основе стеноокклюзирующего поражения внечерепных сегментов ВСА, четко проявлялся выраженной гипотермией орбиты на стороне закупоренной каротиды при резком падении кровотока и/или реверберации по гомолатеральной глазничной артерии (рис. 1).

Уже в 70-е годы прошлого столетия – то есть до появления в наших клиниках компьютерной рентгеновской диагностики – нам удалось выявить ряд признаков геморрагического инсульта. В частности, кроме дислокации 3-го желудочка зачастую определялись признаки нарастающе-

го асимметричного отека мозга с поджатием височного рога, что вместе с выявлением феномена прыгающего эхо являлось предиктором прорыва крови в желудочковую систему. Более того, уже в те годы нами описаны вероятные признаки течения внутримозговой гематомы. Так, при смещении М-эхо не более 3-4 мм заболевание протекало благополучно. Увеличение дислокации до 5-6 мм значительно ухудшало прогноз, в отношении как жизни, так и вероятности восстановления двигательных функций. Предсказание становилось абсолютно фатальным при увеличении смещения до 7-8 мм. При этом в случаях внезапного уменьшения сдвига М-эхо это был вовсе не благоприятный признак, напротив, подобная динамика процесса, особенно в случае присоединения прыгающих пульсаций М-эхо, как правило, свидетельствовала о проникновении крови в желудочковую систему и отеке-тампонаде мозга. В результате учета вышеперечисленных признаков удалось повысить точность определения характера полушарного инсульта до 94%.

Поскольку в дальнейшем результаты КТ и МРТ подтвердили описанную нами картину, мы

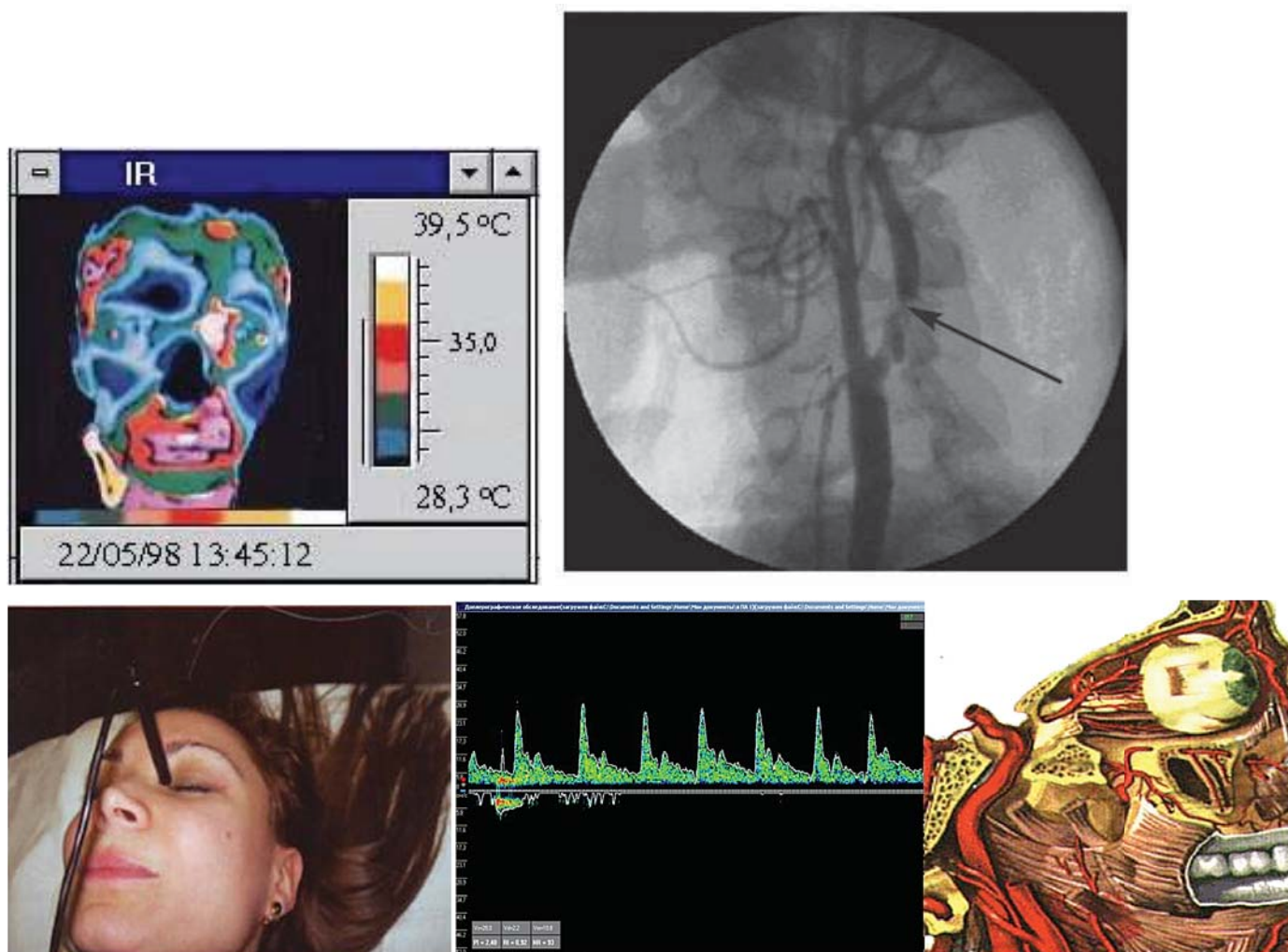


Рис. 1.

полагаем, что до сей поры динамичное слежение за положением срединных структур – по сути ЭхоЭГ/ЭхоПГ, особенно в сочетании с ТКД как прикроватный мониторинг, весьма информативны в прогнозировании полушарного инсульта и при том значительно более легко осуществимы, чем повторные КТ- и МР-осмотры. Динамичная ТКД также весьма полезна при наблюдении больных с субарахноидальным кровоизлиянием (САК), когда резко повышенные скорости потока, свыше 300 см/с, вкуче с повышением индексов циркуляторного сопротивления предсказывают срыв ауторегуляции мозгового кровотока.

Еще более информативной, а главное – легко осуществимой, является ЭхоЭГ наряду с УЗДГ/ТКД при обследовании пациента с черепно-мозговой травмой. Комплексное УЗ-обследование гораздо более доступно и реально при массовых катастрофах (ДТП, железнодорожных, землетрясениях), при которых, с одной стороны, нельзя исключить травматическое поражение мозга, с другой – при значительном количестве пострадавших не всегда можно провести КТ или МРТ. В 80-е годы прошлого века нам удалось описть новый, легко выявляемый с помощью ультразвуковых методов прием, когда ЭхоЭГ и УЗ-доплер у больных с осложненной ЧМТ дают почти 100% основание для срочной КТ и нейрохирургического вмешательства. Это так называемая триада субдуральной гематомы, включающая дислокацию М-эхо в сторону, противоположную гематоме, сигнал в виде лестницеобразного пика, непосредственно отраженный от гематомы при осмотре со стороны непопавшего полушария в сочетании с впервые отмеченным нами резким усилением ретроградного потока по венам орбиты на стороне субдуральной гематомы (рис. 2).

Следует особенно подчеркнуть необходимость осуществления ЭхоЭГ + УЗДГ по нашей схеме всем пациентам, перенесшим вроде бы нетяжелую ЧМТ, поскольку в целом ряде наблюдений описанная «УЗ-триада» внезапно определялась у практически бессимптомных пациентов, находившихся, как показало дальнейшее КТ-исследование, в так называемом «светлом промежутке» при формирования субдуральной гематомы.

В результате более чем у 350 больных в ЦКБ МПС, ГКБ №36 и ГКБ №6 с осложненной ЧМТ удалось подтвердить наличие как симптомной, так и субклинической СДГ с последовавшими спасительными для пациентов нейрохирургическими вмешательствами.

Накопленный таким образом материал позволил нам совместно с инженерами ИНЭУМ создать ряд сертифицированных портативных УЗ систем, широко применяемых в машинах скорой помощи, стационарах и поликлиниках России. При этом два из наиболее совершенных приборов данной серии отмечены серебряной медалью на международном форуме «Инновационные технологии в современности» в Бельгии в 2006 г.

Следующим чрезвычайно важным аспектом УЗ и тепловизионного мониторинга больных с прогрессирующей церебральной комой вследствие инсульта или ЧМТ является уникальная возможность определения субкритических – фатальных признаков прекращения и невозобновления мозгового кровотока, т.е. неинвазивной диагностики смерти мозга. Наши уникальные клиничко-экспериментальные разработки в этом направлении позволили выработать алгоритм клиничко-инструментальной диагностики запредельной комы – смерти мозга.

Можете себе представить, какое это име-

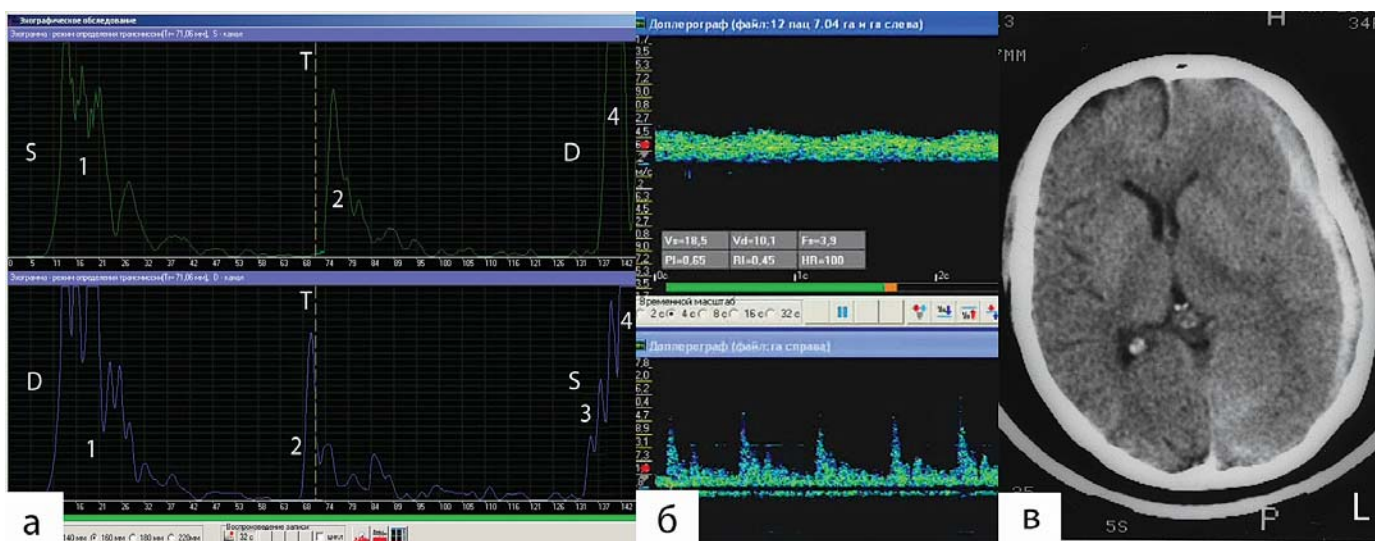


Рис. 2.

ет значение в условиях массовой травматизации при террористических актах или техногенных катастрофах, когда среди сотен пострадавших, возможно имеющих несовместимые с жизнью поражения мозга, могут быть выбраны истинно нуждающиеся в срочной реанимации?

Наш многолетний опыт в этом отношении послужил основой для организации, оснащения, укомплектования опытными нейрореанимационными кадрами нашей кафедры единственной в России независимой мобильной нейродиагностической бригады (МНДБ). В результате 25-летнего функционирования МНДБ с клиничко-инструментальным мониторингом более 2000 больных нейрореанимационных отделений Москвы удалось диагностировать смерть мозга вследствие регистрации реверберации по экстракраниальным сегментам и стоп-феномена по внутрочерепным сосудам вкупе с данными ЭЭГ, ВП, а также разработанным нами совместно с ИНЭУМ методом гальванической стимуляции вестибулярных центров, регистрирующим гибель ствола мозга.

Разработанные нами алгоритмы клиничко-инструментальной диагностики смерти мозга представлены в виде монографии, клинических рекомендаций и в национальном руководстве по неврологии [3–5].

Более того, наиболее значимым нашим пред-

ложением явилось использование УЗ и тепловидения в регистрации прекращения и возобновления мозгового кровотока в качестве замены небезопасной и значительно более дорогостоящей церебральной ангиографии (рис. 3). Наши усилия в этом плане недавно вознаграждены опубликованием международного консенсуса 26 клиник мира, согласно которому УЗ-метод рассматривается в качестве возможной альтернативы ангиографии [6].

В результате наши исследования по данной тематике цитируются во многих статьях и руководствах в мировой литературе, а И.Д. Стулин является единственным представителем от России в Европейской ассоциации по ультразвуковой диагностике в неврологии, отмечен дипломом Кембриджского биографического центра «За достижения в диагностике критических состояний».

Следующим аспектом использования УЗ и тепловидения в ангионеврологии явилось изучение венозной дисциркуляции. Многим ангионеврологам и, тем более, нам казалось, что, когда рассуждают о так называемых цереброваскулярных заболеваниях, в основном имеют в виду поражения артериального русла. Поэтому, на наш взгляд, в таких исследованиях следует говорить не о цереброваскулярной, а о цереброартериальной патологии. Венозной же дисциркуляции, значение которой настолько же очевидно, насколько и недостаточно изучено, уделяется значительно меньше внимания. Причинами подобного артериовенозного неравноправия является ряд факторов. Так, если говорить о клинических проявлениях флебопатии, то они достаточно очерчены в случаях поражения нижних конечностей – варикоз, флеботромбоз, а также при геморрое и варикоцеле. При патологии же нервной системы, ассоциированной с поражением внутрочерепных венозных коллекторов (тромбоз внутрочерепных вен, синусов и т.д.), клиническая картина настолько многогранна и непредсказуема, что кажется вполне уместным утверждение известного флеболога Парча: «При венозной церебральной патологии типично нетипичное». Известно, что в отличие от экстракраниальных сегментов церебральных артерий, доступных пальпации и аускультации, даже магистральные вены не могут изучаться подобными приемами, поскольку в них отсутствует мышечная стенка, что не позволяет получить достаточную информацию о потоке крови путем касания ее пальцами или датчиком прибора. Иное дело – минимальный контакт с кожей через гелевую подушку при УЗДГ и дуплексе или, тем более, бес-

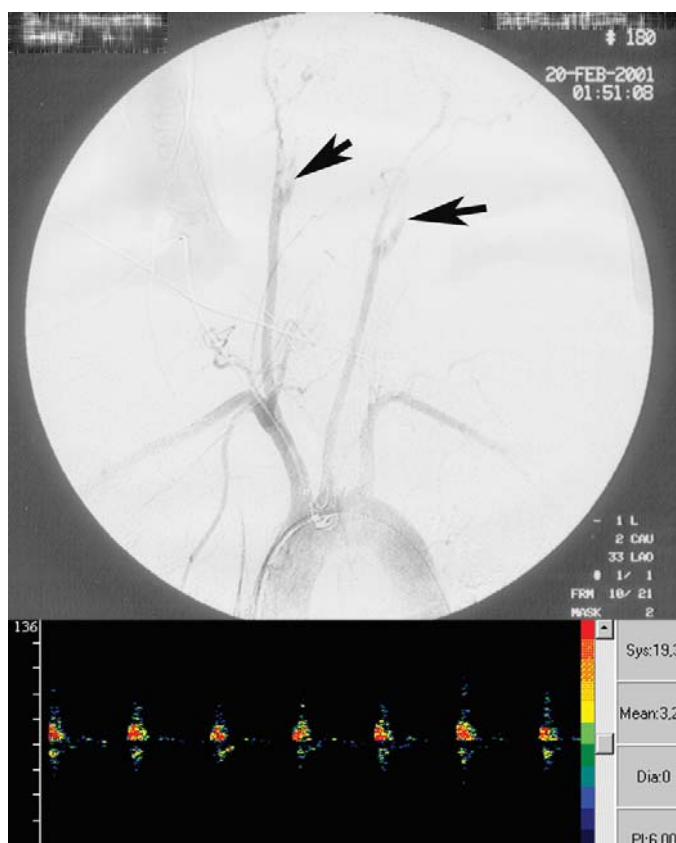


Рис. 3.

контактное тепловизионное исследование. Таким образом, тепловидение и УЗ по сути методы выбора в определении венозной циркуляции.

Прежде чем рассуждать о возможностях оценки венозного компонента циркуляции по флебоколлекторам головного мозга, непременно следует учесть впервые замеченный и интерпретированный нами феномен асимметричной пульсации сосудов шеи с преобладанием в правой надключичной области, встречающийся примерно у 65% пациентов, находящихся в горизонтальном положении. Оказалось, что указанное усиление связано с преобладанием размеров луковицы правой яремной вены в связи с впадением в нее коллатерали из одноименной противоположной вены, более мощным присасывающим влиянием на эту вену правого предсердия и более интимным прилеганием стенки правой каротиды к правой яремной вене с эффектом передаточной пульсации. Все указанные причины документированы данными дуплекса, КТ и МР-ангиографии. Важность учета вышеописанного феномена состоит в том, что у части совершенно здоровых людей данная асимметрия настолько выражена, что возникает необходимость исключения аневризмы правой каротиды – существенного и грозного фактора риска цереброваскулярных эпизодов.

Итак, с учетом вышеупомянутой особенности, что дает нам тепловидение и УЗ в неотложной неврологии?

Если термограмма лица и головы (особенно в случаях богатого волосяного покрова черепа, экранирующего термогенез внутричерепных структур) при диагностике ОНМК малоинформативна, то в распознавании такой нечастой патологии, как синдром пульсирующего экзофтальма Толоса–Ханта, считающегося неспецифическим артериофлебитом кавернозного синуса, отмечалась выраженная гипертермия орбиты на стороне поражения при одновременном усилении венозного сигнала.

Все вышеуказанные изменения регрессировали на фоне глюкокортикоидов и антиагрегантов.

Далее, оказалось, что сочетанное использование УЗ и тепловидения чрезвычайно эффективно не только в диагностике, но и в лечении urgentных больных. Так, при осуществлении подключичной катетеризации, особенно у тучных долихоцефалов, даже у опытных реаниматологов случаются мимопопадания. Нами в 1989 г. был предложен простой и надежный способ «ориентирующей доплерографии» для осуществления безошибочной пункции подключичной вены. Более того, последующий дуплексный и тепловизи-

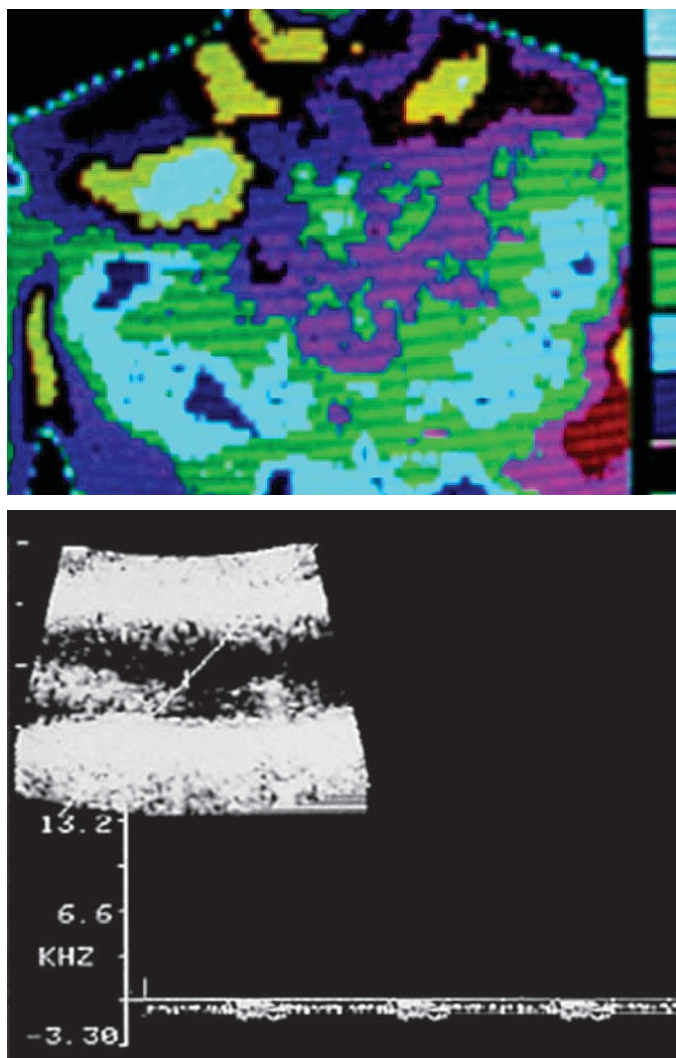


Рис. 4.

онный контроль позволил выявить и пролечить возникающие ятрогенные посткатетеризационные флебопатии (рис. 4).

Еще одно использование УЗ принесло нам мировую известность в качестве первооткрывателей так называемой ультразвуковой навигации при осуществлении различных диагностических и/или лечебных мероприятий в неотложной и плановой медицине. Предложенный нами еще в 1971 г. метод двумерной эхоспондилографии [7] для безошибочного осуществления люмбальной пункции в большинстве стран признан обязательным для получения диплома анестезиолога, нейрохирурга, невролога и др.

Следующий аспект использования тепловидения и УЗ чрезвычайно актуален в urgentной медицине, поскольку известны распространенность и коварство патологии вен нижних конечностей у малоподвижных больных. Наше клиничко-инструментальное слежение за подобными неврологическими пациентами убедительно показало, что в парализованных конечностях, особенно у постинсультных пациентов с резким



гипертонусом, уже на 2-3-и сутки в паретичных конечностях развивается претромботический статус.

Раннее применение ЛФК и особенно автоматического пневмомассажа в режиме «бегущей волны» значительно уменьшали затруднение венозного оттока, что явилось основой профилактики ТЭЛА. Здесь динамический тепловидеозный и УЗ контроль незаменим [8].

Что же касается применения тепловидения и УЗ в плановой неврологии, то здесь открываются чрезвычайно заманчивые перспективы при массовых осмотрах населения на предмет выявления субклинических и развившихся стадий цереброваскулярных заболеваний (в полном смысле этого слова – с учетом признаков как артериальной патологии, так и венозной дисциркуляции). Многолетний собственный опыт в этом направлении с клинко-инструментальными «десантами» при массовых профилактических осмотрах сотрудников предприятий в городах Люберцы, Солнечногорск, Дубна в рамках хоздоговорных обязательств позволили выявить следующее (все эти данные опубликованы в статьях, диссертациях и методических рекомендациях):

1. Корпоральная (осмотр всего тела) термография чрезвычайно полезна в выявлении без или малосимптомных стенозов сонных и/или бедренно-подколенных артерий, особенно среди курящих. Гипотермия орбиты, как правило, обуславливалась сужением гомолатеральной каротиды, а похолодание дистальных отделов нижних конечностей – начальными проявлениями перемежающейся хромоты. Данные ультразвуковых исследований, как правило, подтверждали наличие сужения указанных сосудов. Таким образом подтверждался широко известный факт сочетанной недостаточности сосудов мозга, конечностей и, вероятно, сердца, для чего подобных пациентов следует подвергать тщательному ангиологическому обследованию, что определяет профилику ОНМК и инфаркта миокарда.
2. Более того, примерно у 35% женщин-ткачих тепловидение и УЗ выявляли те или иные признаки венозной дисциркуляции нижних конечностей вплоть до варикоза – претромбоза. При этом организованная нами немедикаментозная помощь в виде АПМ приносила пациенткам значительное облегчение и профилактировала углубление венозной недостаточности [9].
3. Наконец, при корпоральной термографии зачастую определялись выраженные анизотермии грудных желез, что могло отражать проявление как мастопатии, так и опухолевого поражения.

Всех этих женщин срочно отправлялись для обследования в онкологические диспансеры. При этом у части из них подтвердились онкологические процессы.

Следующим чрезвычайно плодотворным использованием комплекса тепловидение и УЗ явилось начатое в 2012 г. и продолжающееся поныне обследование будущих медиков – студентов нашего университета под девизом «Тепловидение и ультразвук против курения».

Практически все вновь поступившие студенты разделялись на две группы – курящих и не имеющих данной привычки. Осуществлялись изучение инфракрасной активности головы, верхних и нижних конечностей, УЗДГ лучевых артерий и дуплекс каротид с определением КИМ. Параллельно все наши будущие коллеги осматривались стоматологом на предмет пародонтоза. Т и УЗ осмотры осуществлялись для некурящих один раз в год, для курящих и решивших покончить с данным пристрастием – два раза в год.

Несмотря на некоторую приоритетность полученных данных, можно уже сейчас по результатам пятилетнего наблюдения подтвердить более раннее явление сосудистой дисфункции в конечностях у курящих, как правило сочетающееся с проявлением пародонтоза.

При этом следует отметить особенный эффект явной гипотермии кистей тотчас после курения (рис. 5), что производит на некоторых впе-

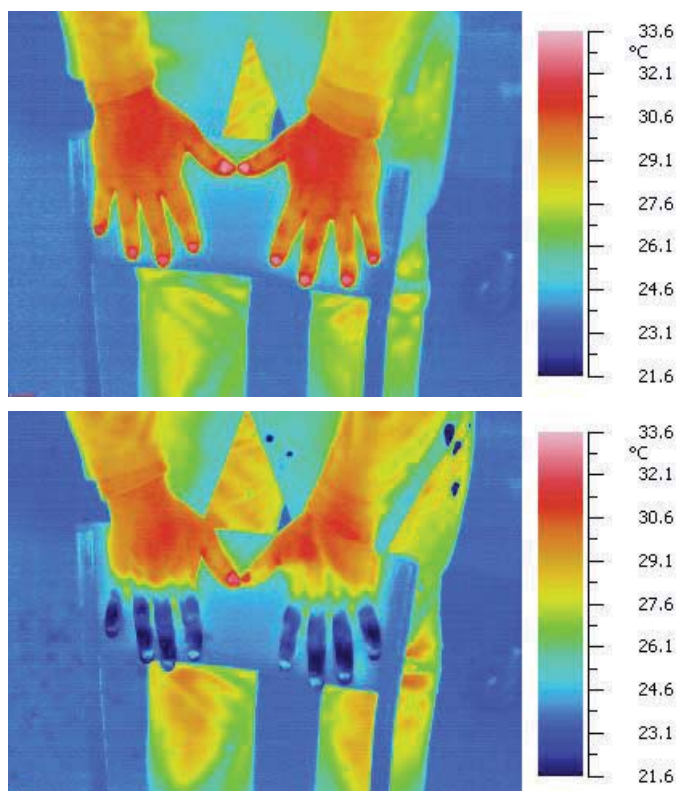


Рис. 5.

чатливых студентов столь значительный психологический эффект, что некоторые из них прекращают никотинизацию, в чем мы убеждаемся при последующих осмотрах с использованием тепловидения и УЗ. Дальнейшее исследование данных контингентов, вероятно, позволит подтвердить существующую точку зрения о более раннем возникновении и прогрессировании начальных проявлений сосудистой дистонии на основе атеросклероза у курящих, сочетающихся с проявлением пародонтоза.

Полученные таким образом предварительные данные, вероятно, позволят более активно и целенаправленно профилактировать сердечно-сосудистую патологию еще в дебютных стадиях, демонстрируя при этом безусловный вред курения как одного из факторов риска.

Только благодаря снисходительной благосклонности редакционного коллектива Вашего прекрасного журнала стала возможна подобная клинично-инструментальная исповедь горячего поклонника тепловидения и УЗ, хотя есть еще немало возможностей и чрезвычайно перспективных новаций. Это и глубинная послойная термография в распознавании неоваскуляризации атероматозных бляшек с «разогревом» зон их надрывов (наши приоритеты и авторское свидетельство на данную методику); пока не реализованные попытки уточнить патогенез мигрени и других лицевых болей, невропатий, височных артериитов и др.

Тем не менее, заключая статью, не могу не подчеркнуть примат клинической оценки ситуации, какими бы многообещающими не казались инструментальные методы диагностики.

Здесь вполне уместны два изречения блистательного и несравненного нашего предшественника - Авиценны. С одной стороны:

Болезнь любая, доктор это знает,  
Температуру тела изменяет...

И с другой – о примате клинического изучения:

Врач смотрит, слушает и обоняет,  
Кислотность рта на вкус определяет,  
На ощупь различит, когда болеют люди,  
Имеют ли они препятствие в сосуде...

### Литература

1. Карлов В.А., Стулин И.Д., Богин Ю.Н. Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы. М.: Медицина; 1986. 260 с. [Karlov VA, Stulin ID, Bogin YuN. Ultrasound and thermal imaging in diagnosis of vascular lesion of nervous system. M., Meditsina; 1986. 260 p. In Russian].

2. Будадин О.Н., Иванушкин Е.Ф., Стулин И.Д., Янушевич О.О., Лебедево И.Ю. Способ диагностики сосудистой патологии путем активного термоллокационного зондирования. Патент РФ № RU2428102 [Budadin ON, Ivanushkin EF, Stulin ID, Janoshevich OO, Lebedenko I J. Method of diagnosing vascular pathology by active thermolocalational probing. Patent of the Russian Federation № RU2428102. In Russian].

3. Диагностика смерти мозга. Под ред. И.Д. Стулина. М.: ГЭОТАР - Медиа; 2010. 112 с. [Stulin ID, ed. Diagnosis of brain death. M.: GOETAR-Media; 2010. 112 p. In Russian].

4. Стулин И.Д., Шибалев А.Л., Мусин Р.С., Мнушкин А.О., Власов П.Н., Измайлов И.А. и др. Диагностика смерти мозга. Методические рекомендации для врачей № 7 Департамента здравоохранения города Москвы. М.: 2003. 31с. [Stulin ID, Shibalev AL, Musin RS, Mnushkin AO, Vlasov PN, Izmailov IA et al. Diagnosis of brain death. Methodical recommendations for physicians. M.; 2003. 31 p. In Russian].

5. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1. 880 с. [Neurology. National Handbook. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Guekht AB, editors. M.; 2018. Vol 1. In Russian].

6. Latin American Consensus on the use of transcranial Doppler in the diagnosis of brain death. Revista Brasileira De Terapia Intensiva. 2014; 26(3): 240–252.

7. Богин Ю.Н., Стулин И.Д. О применении метода двумерной эхоспондилографии для определения ориентиров при осуществлении люмбальной пункции. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1971; 12: 1810-1811 [Bogin IN, Stulin ID. Application of the method of 2-dimensional echospondylography for determining landmarks in lumbar punctures. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 1971; 71(12): 1810-1811. In Russian].

8. Стулин И.Д., Сорокина Н.Д., Подгорная О.А., Селезнев Ф.А., Труханов С.А., Солонский Д.С. и др. Профилактика тромбозов вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии у тяжелых неврологических больных с использованием прерывистой пневмокомпрессии. В кн.: Неотложные состояния в неврологии. Современные методы диагностики и лечения. СПб.: Альта Астра; 2017. С. 130 [Stulin ID, Sorokina ND, Podgornaya OA, Seleznev FA, Trukhanov SA, Solonskiy DS et al. Prevention of thrombosis of the veins of the lower limbs and pulmonary embolism in severe neurological patients using intermittent pneumocompression. In: Emergency conditions in neurology. Modern methods of diagnosis and treatment. SPb.: Al'ta Astra; 2017. P. 130. In Russian].

9. Стулин И.Д., Карлов В.А., Светайло Л.Ю., Костин А.В., Шкрабов Б.С., Раскин В.Е. и др. Применение автоматического пневмомассажа для лечения и профилактики флебопатий у работников текстильного производства. Методические рекомендации. М.; 1989. 7 с. [Stulin ID, Karlov VA, Svetailo LYu, Kostin AV, Shkrabov BS, Raskin VE. The use of automatic pneumatic massage for the treatment and prevention of phleboopathy in textile workers. Guidelines. M.; 1989. 7 p. In Russian].

10. Стулин И.Д., Труханов С.А., Гуревич К.Г., Солонский Д.С., Мусин Р.С., Мнушкин А.О. и др. Термография и ультразвук в оценке курения как фактора риска сердечно-сосудистой патологии. Оптический журнал. 2013; 6: 68-71 [Stulin ID, Trukhanov SA, Gurevich KG, Solonskiy DS, Musin RS, Mnushkin AO et al. Thermography and ultrasound in assessing smoking as a risk factor for cardiovascular disease. Opticheskiy zhurnal. 2013; 6: 68-71 In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Стулин Игорь Дмитриевич | Stulin Igor  
stu-clinic@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует