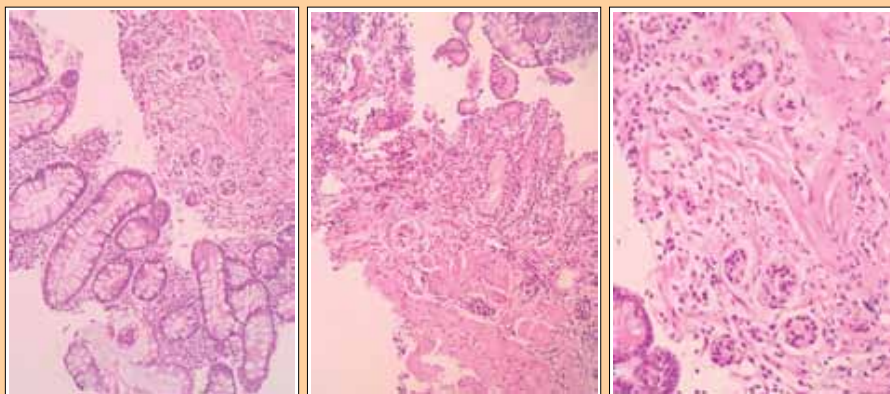




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина биоптатов тела желудка пациента
с гипергастринемией. Пояснения на С. 94–98

Microscopy of gastric corpus mucosa of patient with hypergastrinemia.
See pp. 94–98

№ 1

28
Мол

2018

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте
www.gastro-j.ru,

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Баранская Е.К. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга

Буюверов А.О. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный медицинский
университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

Лемешко З.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Логинов А.Ф. Москва, Россия
Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Пискунов Г.Г. Москва, Россия

Полуэктова Е.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шифрин О.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Baranskaya Ye.K. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Buyeverov A.O. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirovsky

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Lemeshko Z.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Loginov A.F. Moscow, Russia
National Medical and Surgical Center
named after N.I. Pirogov

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malfertheiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke University

Mammayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovsky Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Piskunov G.G. Moscow, Russia

Poluektova Ye.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenko V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Лекции и обзоры

<i>В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин</i> Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков	4
<i>З.А. Лемешко</i> Лучевая диагностика в гастроэнтерологии	13

Оригинальные исследования

<i>Т.А. Самгина, Ю.В. Канищев, С.Н. Григорьев, П.М. Назаренко, А.В. Полоников</i> Роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы 1 в развитии острого панкреатита.....	20
<i>А.И. Ульянин, Ю.М. Полуэктов, Е.А. Полуэктова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин</i> Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника.....	26

Гепатология

<i>М.В. Соколова, Е.Е. Старостина, Т.Н. Краснова, Л.М. Самоходская, Т.П. Розина, В.Г. Авдеев, М.Г. Артемова, Е.Б. Яровая, Н.А. Мухин</i> Влияние аллельных вариантов генов эндотелиальной дисфункции и системы свертывания крови на клинические проявления криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С	33
<i>И.Ю. Пирогова, Н.Б. Ковалева, Е.П. Патлусов, Е.С. Радченко</i> Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики).....	41
<i>Ж.К. Буркитбаев, Г.А. Есенбаева, С.А. Абдрахманова, Ж.Ж. Бибиков, Е.Б. Жибурт</i> Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров	50

Клинические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, Н.Н. Дехнич, Р.С. Козлов, И.Л. Клярская, Н.В. Корочанская, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, А.В. Ткачев, И.Б. Хлынов, В.В. Цуканов</i> Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции <i>Helicobacter pylori</i> у взрослых.....	55
--	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А.А. Шептулин, А.А. Курбатова, С.А. Баранов</i> Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	71
<i>Д.Е. Румянцев, А.С. Трухманов, А.В. Кудрявцева, В.Т. Ивашкин</i> Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта	78
<i>А.А. Шептулин</i> Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	89

Клинический разбор

<i>А.Н. Тазабиев, Т.Л. Лапина, Е.Ю. Юрьева, Н.Н. Напалкова, А.С. Тертычный, З.А. Лемешко, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин</i> Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка.....	94
--	----

Новости колопроктологии

<i>Ф.Ш. Ахметзянов, Н.А. Валиев, В.И. Егоров, Б.Ш. Бикбов</i> Тактика экстренного хирургического лечения при обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной колоректальным раком.....	99
---	----

Информация

Памяти Леонида Иосифовича Аруина (29.05.1924–24.01.2018)	107
--	-----

Lectures and reviews

- V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin*
Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics 4
- Z.A. Lemesko*
Radiology in gastroenterology 13

Original investigation

- T.A. Samgina, Y.V. Kanishchev, S.N. Grigor'yev, P.M. Nazarenko, A.V. Polonikov*
The role of polymorphism (*rs1800566*) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1
in development of acute pancreatitis 20
- A.I. Ulyanin, Yu.M. Poluektov, Ye.A. Poluektova, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin*
Long-term results of irritable bowel syndrome treatment 26

Hepatology

- M.V. Sokolova, Ye.Ye. Starostina, T.N. Krasnova, L.M. Samokhodskaya,
T.P. Rozina, V.G. Avdeyev, M.G. Artemova, Ye.B. Yarovaya, N.A. Mukhin*
Clinical role of endothelial dysfunction and hemostasis gene allelic variants
in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia 33
- I.Yu. Pirogova, N.B. Kovaleva, E.P. Patlusov, E.S. Radchenko*
Differentiated approach at the choice of chronic hepatitis C antiviral therapy mode
(real clinical practice experience) 41
- Zh.K. Burkitbayev, G.A. Yesenbayeva, S.A. Abdrakhmanova, Zh.Zh. Bibekov, Ye.B. Zhiburt*
Alaninaminotransferase and specific viral hepatitis markers
in the blood of donors 50

Clinical guidelines

- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, T.L. Lapina, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov,
Ye.K. Baranskaya, R.A. Abdulkhakov, O.P. Alekseyeva, S.A. Alekseyenko,
N.N. Dekhmich, R.S. Kozlov, I.L. Klyaritskaya, N.V. Korochanskaya, S.A. Kurilovich,
M.F. Osipenko, V.I. Simanenko, A.V. Tkachev, I.B. Khlynov, V.V. Tsukanov*
Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults:
Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association 55

National college of gastroenterologists, hepatologists

- A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova, S.A. Baranov*
Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment 71
- D.Ye. Rumyantseva, A.S. Trukhmanov, A.V. Kudryavtseva, V.T. Ivashkin*
Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota 78
- A.A. Sheptulin*
The role of bismuth drugs in elevation of *Helicobacter pylori* infection
eradication efficacy 89

Clinical analysis

- A.N. Tazabiyev, T.L. Lapina, Ye.Yu. Yuryeva, N.N. Napalkova, A.S. Tertychny,
Z.A. Lemesko, A.S. Trukhmanov, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin*
Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53-year old patient 94

News of coloproctology

- F.Sh. Akhmetzyanov, N.A. Valiyev, V.I. Yegorov, B.Sh. Bikbov*
Approach at the emergency surgery at obturation ileus in colorectal cancer patient 99

Information

- In the memory of Leonid I. Aruin (29.05.1924–24.01.2018) 107

Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков

В.Т. Ивашкин^{1,2}, К.В. Ивашкин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), НИО инновационной терапии, г. Москва, Российская Федерация

Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics

V.T. Ivashkin^{1,2}, K.V. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. В обзоре обсуждаются влияния пробиотиков и пребиотиков на эмоциональную, когнитивную, системную и центральную сферы психофизиологической активности у животных и людей. Микробиом — фундамент оси кишка—головной мозг. Бактериальная колонизация кишечника начинается в момент родов и представляет собой частичную копию материнской микробиоты. Кишечный микробиом — фактор формирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая участвует в регуляции иммуномодуляции, обмена липидов, энергетического баланса и электрофизиологической активности энтеральной нервной системы.

Основные положения. Сравнение эффектов пробиотиков в экспериментах на животных и в исследованиях у людей показывает их эквивалентность. Получено много экспериментальных данных, свидетельствующих о связи между приемом пробиотиков и настроением. Показано влияние пробиотиков на уровень кортизола. Свидетельство возможных иммунологических эффектов пробиотиков получено при обследовании пациентов с синдромом раздраженного кишечника, который ассоциируется с нарушениями в сигнальной оси кишка — головной

Aim of review. The review is devoted to the effects of probiotics and prebiotics on emotional, cognitive, systemic and central spheres of psychophysiological activity in animals and humans. Microbiome is a basis of the gut-brain axis. The bacterial colonization of the gut is initiated at the moment of delivery and represents incomplete copy of maternal microbiota. Intestinal microbiome is a factor of hypothalamic-pituitary-adrenal axis formation that is involved in regulation of immunomodulation, lipid metabolism, energy balance and electrophysiologic activity of enteric nervous system.

Summary. Comparison of probiotic affects in animal and human experimental studies demonstrates their equivalence. Many experimental data indicative of relation of probiotic intake and patients' mood are accumulated. The effect of probiotics on cortisol level was demonstrated. The proof of possible immunologic effects of probiotics at irritable bowel syndrome that is associated with gut-brain signal axis disorders and microbiome changes was received. Attempts to reveal intrinsic mechanisms of positive emotional shifts in humans are of a great interest. Ability of psychobiotics to influence the depth of emotions is confirmed.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)
Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov university, director of Scientific and research department of innovative therapy Sechenov university

Поступила: 23.09.2017 / Received: 23.09.2017

мозг и с изменением микробиома. Представляют большой интерес попытки раскрыть внутренние механизмы индукции пробиотиками положительных эмоциональных сдвигов у людей. Получено подтверждение способности психобиотиков влиять на глубину эмоций.

Заключение. Психобиотики оказывают положительное воздействие на настроение человека. Включение поведенческих критериев беспокойства, когнитивного контроля и угнетенного настроения в исследования позволит расширить спектр и палитру самооценки участников исследований. На системном уровне угнетение продукции кортизола и провоспалительных цитокинов психобиотиками поддерживает их положительное воздействие на настроение благодаря уменьшению выраженности системного воспаления.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, психобиотики, микробиом, микробиота, ось кишка–головной мозг, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

Conclusion. Psychobiotics are capable to provide positive impact on patients' mood. Addition of behavioral criteria of concern, cognitive control and suppressed mood to the studies will broaden spectrum and palette of a self-assessment of study participants. At a systemic level suppression of cortisol and proinflammatory cytokines production by psychobiotics maintain the positive effect on the mood due to reduction of systemic inflammation severity.

Key words: probiotics, prebiotics, psychobiotics, microbiome, microbiota, gut-brain axis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):4-12
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12

For citation: Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):4-12
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12

Психобиотики определяют как живые бактерии (пробиотики), которые при попадании в *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) улучшают психофизиологический статус посредством взаимодействия с комменсальными кишечными бактериями. Большинство исследователей включают в это определение и пребиотики, которые стимулируют увеличение количества полезных кишечных бактерий. В представленном обзоре обсуждаются психобиотические влияния про- и пребиотиков на эмоциональную, когнитивную, системную и центральную сферы психофизиологической активности у животных и людей, а также оцениваются сигнальные механизмы, существующие между микробиомом и центральной нервной системой и обеспечивающие эти влияния.

Сигнальная система: кишечный микробиом — головной мозг

Кишечный микробиом охватывает все микроорганизмы, населяющие пространство от полости рта до прямой кишки. Микробиом, включая геном всех микроорганизмов, служит фундаментальным компонентом оси кишка — головной мозг, под которой понимают суперструктуру, включающую ЖКТ, энтеральную нервную систему и головной мозг. Бинаправленные связи между этими компонентами обеспечивают регуляцию многих важ-

ных функций, включая иммунитет, пищеварение, метаболизм, чувство голода и сытости, реакции на стресс.

Бактериальная колонизация кишечника начинается в момент родов, и кишечная микробиота новорожденного уже представляет собой частичную копию материнской микробиоты. Вместе с тем способ родов (естественным путем или посредством кесарева сечения) существенно отражается на составе ранней микробиоты. Микробиом ребенка приобретает сложность (объем и диверсификацию) микробиома взрослого человека к возрасту 1–3 года. В экспериментальных исследованиях показано, что животные, выращиваемые в стерильных условиях и, следовательно, лишенные микробиоты, с разной степенью неадекватности реагируют на стрессовые воздействия по сравнению с контрольными животными [1]. Эти данные раскрыли кишечный микробиом в качестве каузального фактора в формировании *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси* (ГГНО), которая участвует в регуляции таких физиологических процессов, как иммуномодуляция, обмен липидов и энергетический баланс [2–5], а также электрофизиологической активности энтеральной нервной системы [6–7]. Последняя представляет собой подразделение нервной системы, структурно вовлеченной во все отделы ЖКТ и регулирующей все его функции: моторику, секрецию, кровоток и эндокринную активность.

Стимуляция ГГНО сопровождается повышенной продукцией глюкокортикоидов, в частности кортизола и кортикостерона, которые хорошо известны как биомаркеры стресса. Концентрации циркулирующих глюкокортикоидов возрастают в ответ на психический и физический стресс. Их секреция нарушает метаболизм глюкозы и угнетает иммунологическую активность. Они также усиливают чувство угрозы и подавляют настроение, снижают память и другие когнитивные функции. У людей все эти проявления обусловлены действием кортизола. У экспериментальных животных (крысы, мыши) эти эффекты вызываются кортикостероном. В целом, хотя кортизол и кортикостерон имеют некоторые различия в молекулярных структурах, функционально они однотипны в их физиологических и психологических проявлениях. Поскольку глюкокортикоиды повышают готовность организма к встрече с опасностью или неопределенностью, дисрегуляция активности ГГНО и уровней циркулирующих глюкокортикоидов сопровождается чувством тревоги и депрессией.

Основную массу микробиоты составляют комменсальные кишечные бактерии, или комменсалы, которые сосуществуют в симбиотическом единстве с организмом. Комменсалы включают, по меньшей мере, 1000 различных видов (*species*) и 7000 штаммов (*strains*). Главными резидентами микробного сообщества являются анаэробы, представленные *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 75%), к которым примыкают меньшие бактериальные группы: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Помимо бактерий, в ЖКТ обитают малые сообщества археев, грибов, простейших и вирусов.

К пробиотикам относят бактерии, которые оказывают положительное влияние на здоровье человека. Пробиотики и пребиотики, которые вызывают положительные психические реакции у лиц с психопатологическими изменениями, названы психобиотиками [8]. Они дают анксиолитический и антидепрессивный эффекты, характеризующиеся положительными изменениями в эмоциональной, когнитивной, системной и нервной сферах. Коммуникация между кишечными бактериями и мозгом осуществляется по каналам энтеральной нервной системы и иммунной системы. Определение «психобиотик» распространяется на любой экзогенный фактор, который оказывает положительное влияние на функции мозга опосредованно через кишечную микробиоту.

К группе бактерий, которые наиболее часто реализуются как пробиотики, относят семейства грамположительных *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [9, 10]. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* не синтезируют провоспалительные липополисахаридные цепи, и их рост в кишечнике не иницииру-

ет полномасштабные иммунологические реакции. Эти бактерии участвуют в обучении иммунной системы различать про- и противовоспалительные субстанции и развивать адекватные иммунные ответы путем идентификации провоспалительных элементов как антигенных [11]. Не все грамположительные бактерии всегда демонстрируют полезные эффекты, некоторые из их представителей, например семейство *Clostridia*, могут проявлять высокую патогенность.

Составная часть психобиотиков — пребиотики, представляющие собой соединения, которые при их ферментации в кишечнике вызывают специфические изменения в составе микробиоты или ее активности [12]. Пребиотики поддерживают рост эндогенных бактерий-комменсалов. Наиболее активно, по проявлению нейрогенных эффектов, были исследованы фруктаны и олигосахариды, включающие от трех до девяти сахаридных единиц.

Психобиотики как индукторы психофизиологических эффектов

Исследования психобиотиков проводят на животных моделях (крысы, мыши) в условиях индукции стресса и тестирования поведенческих реакций для оценки показателей мотивации, тревоги и депрессии. При использовании психобиотиков на животных моделях соматических, инфекционных и нейродегенеративных заболеваний создаются условия для предварительной оценки их возможных эффектов при заболеваниях человека (табл. 1). Исследования у людей имеют пока короткую историю. Психофизиологические эффекты психобиотиков изучают в трех направлениях: (1) психологические влияния на эмоциональные и когнитивные процессы; (2) системные влияния на ГГНО и продукцию глюкокортикоидов, воспалительный ответ и концентрацию цитокинов; хорошо известны экспериментальные и клинические факты индукции или усиления тревожности и депрессии под влиянием провоспалительных цитокинов [13], например введение *интерферона альфа* (IFN α), провоспалительного цитокина, широко применявшегося для лечения больных вирусными гепатитами В и С, сопровождается развитием депрессии, которая смягчается под влиянием антидепрессантов [14, 15]; (3) нейрональные эффекты в отношении продукции нейротрансмиттеров и протеинов. В число наиболее значимых нейротрансмиттеров входят *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) и глутамат, которые контролируют баланс процессов нервной возбуждения — торможения. Протеины включают *мозговой нейротрофический фактор* (МНТФ) (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который играет важную роль в процессах обучения

Таблица 1

Эффекты психобиотиков (пробиотиков) в экспериментальных условиях

Пробиотики	Эффекты относительно групп сравнения
Модель I: бактериальная инфекция (<i>Citrobacter rodentium</i> -индуцированный колит)	
<i>L. rhamnosus</i> + <i>L. helveticus</i> R0052 [45]	↓ Смертность ↓ Индуцированное инфекцией уменьшение массы тела
<i>L. reuteri</i> [46]	↓ Стрессиндуцированная транслокация патогена из кишки в селезенку
<i>L. reuteri</i> [47]	↓ Стрессиндуцированный инфекционный колит
Модель II: диабет, вызванный введением стрептозотоцина	
<i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i> + <i>L. fermentum</i> [48]	↑ Когнитивная функция ↑ Долгосрочное потенцирование гиппокампа
<i>L. brevis</i> DPC6108 [49]	↓ Концентрация глюкозы в крови ↓ Гипергликемия
Модель III: гипераммониемия, вызванная введением аммония ацетата	
<i>L. helveticus</i> NS8 [50]	↓ Воспаление (мозговая индуцибельная синтаза NO, простагландин E ₂ , IL-1β); N: Процессинг нейротрансмиттеров (↓ патологическое превращение серотонина в 5-гидроксииндолуксусную кислоту) ↓ Тревога ↑ Когнитивная функция
Модель IV: здоровые животные, склонные к стрессу и тревожности	
<i>L. rhamnosus</i> JB-1 [21]	↓ Депрессивное и тревожное поведение ↓ Активность ГННО (↓ кортикостерон) ↓ Экспрессия mRNA ГАМК _{B1b} в гиппокампе ↑ Экспрессия mRNA в прелимбической области
<i>B. infantis</i> [20]	↑ Триптофан плазмы (предшественник серотонина) ↓ 5-гидроксииндолуксусная кислота (метаболит серотонина) в мозге ↑ Серотонинергическая активность ↓ TNFα } Провоспалительный ответ ↓ IL-6 } (системное воспаление) ↓ INFγ
Модель V: стресс	
<i>L. helveticus</i> NS8 или <i>Citalopram</i> (эффекты имели одинаковую направленность) [24]	↓ Постстрессорная тревожность ↑ Постстрессорная память распознавания объектов ↓ АКГГ ↓ Кортизол ↑ IL-10 ↑ mRNA МНТФ в гиппокампе ↑ Норадреналин ↑ Серотонин
Модель VI: магнитно-резонансная спектроскопия (МРС): изучение изменений центральных нейротрансмиттеров	
<i>L. rhamnosus</i> JB-1 [25]	↑ Глутамат ↑ Глутамин ↑ Тотальная N-ацетиласпартат + N-ацетиласпартилглутаминовая кислота (tNAA) ↑ ГАМК

Условные обозначения. IL — интерлейкин; TNFα — туморнекротизирующий фактор альфа; АКГГ — адренокортикотропный гормон.

и запоминания, включая пространственное обучение, элиминацию повторно вызываемого чувства страха, распознавание объектов [16, 17]. Концентрация МНТФ снижается при тревоге и депрессии, и этот эффект купируется антидепрессантами [18].

Патофизиологические эффекты пробиотиков

Психобиотики, как показывают эксперименты на животных, способны смягчать или купировать проявления тревоги и депрессии. В одной из работ [19] было установлено, что стресс раннего

возраста, вызванный удалением крысят от матери, проявлялся снижением работоспособности в тесте с форсированным плаванием, развитием системного воспаления (повышение уровня IL-6 в крови), уменьшением содержания норадреналина в головном мозге и повышением концентрации mRNA кортикотропинвысвобождающего фактора в миндалевидном теле головного мозга. Введение животным пробиотика *B. infantis* с кормом сопровождалось нормализацией всех изучавшихся показателей в той же мере, в какой это происходило в группе животных, подвергшихся стрессу и затем получавших антидепрессант циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина).

Установлено, что пробиотики могут снижать чрезмерную внутреннюю готовность крыс к тревоге и стрессу [21]. Крысы, получавшие *L. rhamnosus* JB-1, демонстрировали значительную редукцию признаков депрессии и тревожного поведения в тестах с форсированным плаванием и решением задач в лабиринте. Оптимизация психического состояния у животных проявлялась снижением уровня кортикостероида в ответ на стресс, что служит косвенным свидетельством нормализации сигнальных путей в ГГНО под действием пробиотика.

В головном мозге пробиотик дифференцированно изменял экспрессию ингибиторных ГАМК-рецепторов в разных регионах. В частности, в сравнении с контрольной группой пробиотик уменьшал экспрессию mRNA ГАМК_{B1b} в гиппокампе и миндалевидном теле, но повышал ее экспрессию в прелимбической области и поясной извилине. С учетом того, что ГАМК служит основным ингибиторным нейротрансмиттером нервной системы, можно сделать предварительный вывод, что пробиотики способны оказывать влияние на региональный баланс процессов возбуждения и торможения, а также на ассоциированные поведенческие реакции в сторону редукции тревожности и депрессии.

Возможная длительность эффектов пробиотиков установлена в эксперименте со здоровыми взрослыми мышами линии BALB/с, которые получали *Mycobacterium vaccae* [22]. По сравнению с животными контрольной группы эти мыши значительно быстрее и с меньшим числом ошибок преодолевали лабиринт на фоне значительно уменьшенных показателей тревожности. После прекращения приема пробиотиков зарегистрированные поведенческие преимущества сохранялись еще в течение 1 нед, но не были зарегистрированы через 3 нед. Полученные результаты позволяют сделать предварительный, но важный вывод о том, что необходимо специальное исследование по изучению потенциальной продолжительности эффекта пробиотиков.

Пробиотик *B. infantis* продемонстрировал эффективность у крыс мужской особи линии Sprague–Dawley в тесте с форсированным плаванием [23]. В частности, пробиотик вызывал значительное повышение уровня триптофана (предшественник серотонина) в крови и снижение концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (метаболит серотонина) в головном мозге. Указанные изменения могут служить индикатором снижения серотонинергической активности. По сравнению с животными из контрольной группы в крови крыс, получавших пробиотик, было выявлено снижение концентраций индикаторов системного воспаления: TNF α , IL-6, IFN γ . В этом эксперименте привлекает внимание тот факт, что выраженные физиологические изменения были зарегистрированы на фоне незначительных сдвигов в поведенческих реакциях.

Эффекты пробиотиков изучали также в стрессовой ситуации (длительное обездвиживание) на крысах линии Sprague–Dawley [24]. Животные получали *L. helveticus* NS8, циталопрам или плацебо. По сравнению с животными из контрольной группы крысы, получавшие пробиотик, продемонстрировали существенно меньшую тревожность и более высокую память узнавания объектов. Биохимический анализ показал, что в группе пробиотиков уровни кортикостерона и АКТГ в крови были существенно ниже, а концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 выше по сравнению с показателями в контрольной группе. Пробиотик способствовал также увеличению уровня mRNA МНТФ, норадреналина и серотонина в гиппокампе. В целом эффекты пробиотика *Lactobacillus* и антидепрессанта циталопрама были однонаправленными и сопоставимыми.

Применение МРС позволяет изучить концентрации центральных нейротрансмиттеров. В одном из экспериментов [25] здоровые мыши линии BALB/с получали пробиотик *L. rhamnosus* JB-1 в течение 4 нед. У «пробиотических» мышей по сравнению с контрольными в головном мозге повышались концентрации глутамата, глутамина, tNAA и ГАМК. Изменения количества tNAA были расценены как признаки повреждения нейронального метаболизма вследствие стрессогенного вмешательства. Глутамат служит главным нейротрансмиттером в реакции возбуждения в центральной нервной системе, и авторы показали способность пробиотика влиять на этот важный нервный медиатор. ГАМК и глутамат оказывают противоположное воздействие на нейрональную возбудимость, что позволило предположить развитие эффектов пробиотиков в диапазоне «zero — sum», т.е. в диапазоне, в котором при возбуждении одной системы подавляется активность другой системы. Изменения концентрации tNAA начинались через 2 нед после введения пробиотика и сохранялись на новом уровне в течение

ние 4 нед. Концентрации глутамата и глутамина также возрастали через 2 нед после начала приема пробиотика и удерживались на новом уровне в течение 6 нед, включая 4 нед после прекращения введения пробиотика. Концентрация ГАМК повышалась только на 4-й неделе эксперимента и сохранялась на новом уровне только 1 нед. Эти важные и интересные результаты свидетельствуют о том, что действие пробиотиков имеет переходящий характер и может быть продолжительным и вариабельным для разных эффектов [26].

Патофизиологические эффекты пребиотиков

Патофизиологические эффекты пребиотиков изучали лишь в ограниченном числе исследований, и они были посвящены преимущественно *галактоолигосахаридам* (GOS) и *фруктоолигосахаридам* (FOS), которые служат субстратным источником питания для *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, одновременно стимулируя их активность и заселение кишечника (табл. 2).

В исследовании, проведенном Н.М. Savignac и соавт. [27], крысам линии Sprague–Dawley вводили BIMUNO формулу GOS (B-GOS), FOS или воду в течение 5 нед. Пребиотики сравнительно с контролем повышали экспрессию МНТФ в гиппокампе и экспрессию mRNA МНТФ в зубчатой извилине головного мозга. Одновременно в гиппокампе повышалась экспрессия субъединиц рецептора N-метил-D-аспартата. Эти рецепторы играют существенную роль в поддержании синаптической пластичности и оптимизации функции памяти. Как B-GOS, так и FOS повышали экспрессию субъединиц NR2A в гиппокампе, и B-GOS дополнительно повышал концентрацию субъединиц NR2A в этой области, а также концентрацию NR1 и D-серина во фронтальной коре. Более широкий спектр эффектов B-GOS

сравнительно с FOS может отражать более высокую активацию *Bifidobacteria* первым соединением [29].

В другом эксперименте [30] в корм крыс добавляли B-GOS. Данная группа животных по сравнению с контрольной экспрессировали более высокие уровни МНТФ и субъединицы GluN2A NMDAR, и эти изменения сохранялись до 26-го дня после прекращения введения B-GOS. Схожий эффект олигосахаридов молока отмечался у крыс линии Lister Hooded [31]. По сравнению с контролем у животных, потреблявших пребиотик в период лактации, существенно повышалась способность как к решению задач в лабиринте, так и к распознаванию объектов в течение 1 года наблюдения после окончания эксперимента. Эти данные чрезвычайно важны для оценки продолжительности и выраженности добавляемых положительных пребиотических эффектов.

Клинические исследования психобиотиков

Пребиотики. Сравнение эффектов пребиотиков в экспериментах на животных и в исследованиях у людей показывает их значительную схожесть. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором здоровые добровольцы (мужчины и женщины) принимали смесь пребиотиков (*L. helveticus* R0052 и *B. longum*) или плацебо в течение 30 дней, участники из группы пребиотиков отметили значительное уменьшение общей продолжительности и глубины плохого настроения и состояния дистресса. В этой же группе в суточных образцах мочи статистически значимо уменьшалось содержание кортизола, что служит индикатором снижения уровня стресса [32]. Пребиотики не ухудшали функции обучения и памяти и не индуцировали привыкание, что

Таблица 2

Эффекты психобиотиков (пребиотиков) в экспериментальных условиях

Пребиотики*	Эффекты относительно групп сравнения
Галакто- или фруктоолигосахариды (5 нед) [27]	↑ Экспрессия МНТФ в гиппокампе ↑ Экспрессия mRNA МНТФ ↑ Экспрессия рецептора метиласпартата в гиппокампе
Bimuno галактоолигосахариды [29]	↑ Экспрессия МНТФ в гиппокампе ↑ Экспрессия субъединицы GluN2A NMDAR
Олигосахарид 2'-фуктозиллактоза человеческого молока [30]	↑ Обучение в лабиринте ↑ Распознавание объектов через 1 год после курса введения пребиотика
Bimuno галактоолигосахариды после введения LPS [51]	↓ Тревожность ↓ IL-1β ↓ Кортикальные рецепторы 5-HT2A

* Галакто- и фруктоолигосахариды — источники питания (нутриенты) для *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, стимулируют их пролиферацию и расселение в кишечнике.

указывает на их хороший профиль безопасности и отсутствие негативных влияний на когнитивные функции.

Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в которых изучали связь между приемом пробиотиков и настроением. В одном из рандомизированных контролируемых исследований [33] здоровые мужчины и женщины принимали или плацебо, или смесь нескольких пробиотиков (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24 и *L. lactis* W19 и W58) в течение 4 нед. Участники из группы пробиотиков в сравнении с лицами из группы плацебо демонстрировали существенно менее выраженную реакцию на индукторы плохого настроения (по индексу Depression Sensivity Scale), о чем особенно наглядно свидетельствовало снижение выраженности рефлексии и агрессивного распознавания.

В плацебоконтролируемом исследовании *L. casei* Shirota была применена как пробиотик у студентов-медиков в течение 8 нед [34]. Физиологические показатели изучали до экзаменационной сессии, во время ее проведения и после окончания. У студентов из группы пробиотиков уровень кортизола в день сдачи экзаменов был значительно ниже, чем у студентов в группе контроля. Через 2 нед после экзаменов у студентов из группы пробиотиков определяли более высокое содержание фекального серотонина. Показано также, что у спортсменов, принимавших *L. gasseri* OLL2809LG2809, зарегистрированы улучшение настроения и снижение активности NKT-клеток после интенсивных физических нагрузок, а также уменьшение продолжительности периода усталости [35]. Эти данные свидетельствуют о потенциальных возможностях пробиотиков повышать работоспособность в различных жизненных и социальных обстоятельствах.

Свидетельство возможных иммунологических эффектов пробиотиков получено при обследовании пациентов с синдромом раздраженного кишечника [36], который ассоциируется как с нарушениями в сигнальной оси кишка — головной мозг, так и с композицией микробиома [37, 38] и, как правило, сопровождается тревогой и депрессией. В рандомизированном исследовании пациенты мужского и женского пола принимали пробиотик *L. salivarius* UCC4331 или *B. infantis* 35624 либо плацебо. Перед началом их приема у пациентов было выявлено сниженное отношение уровня IL-10 к уровню IL-12, что было расценено как наличие генерализованного провоспалительного статуса. В группе пациентов, принимавших *B. infantis* 35624, соотношение этих цитокинов в процессе исследования нормализовалось. Эти результаты свидетельствуют о способности пробиотиков индуцировать изменения уровня цитокинов у человека, а также о том, что

данные эффекты могут быть специфичными для конкретных семейств или штаммов пробиотиков. Однако в настоящее время отсутствуют теоретические и клинические основания для предположения о более высокой эффективности одной группы пробиотиков по сравнению с другой.

Представляют большой интерес результаты работ, в которых были предприняты попытки раскрыть внутренние механизмы индукции пробиотиками положительных эмоциональных сдвигов у людей. В частности, в плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J.C. Britton и соавт. [39], здоровые участники в исследуемой группе в течение 4 нед принимали смесь пробиотиков (*B. animalis*, *Streptococcus thermophiles*, *L. bulgaricus* и *L. lactis*). В процессе исследования проводили сравнительную оценку влияния пробиотиков на нейрофизиологическую активность посредством функционального магнитно-резонансного изображения. Участникам показывали фотографии людей с различными запечатленными эмоциями на лицах. Эти выразительные лица, особенно отражавшие чувство страха, захватывали внимание участников и индуцировали активацию мозга. Установлено, что по сравнению с участниками из группы плацебо участники, принимавшие пробиотики, продемонстрировали существенно меньшую активность функциональных структур мозга, ассоциируемых с эмоциональным, соматосенсорным и интерорецептивным процессингом информации, включая соматосенсорную кору, островковую область и периакведуктальное серое вещество. У участников из группы плацебо активность в этих регионах в ответ на демонстрацию фотографий с изображением эмоциональных лиц значительно повышалась. Эти результаты интерпретируют как свидетельство пробиотикозависимого угнетения функциональной активности структур мозга, участвующих в переработке эмоциональной информации.

Пребиотики. Подтверждение способности психобиотиков влиять на глубину эмоций было получено в первом же исследовании, проведенном с целью изучения психофизиологических эффектов пребиотиков, в котором здоровые мужчины и женщины употребляли B-GOS, FOS или плацебо [40]. У всех участников определяли уровень кортизола в крови в момент пробуждения. Чрезмерное повышение уровня кортизола при пробуждении рассматривают как биомаркер эмоциональных нарушений, в частности таких, как депрессия [41, 42]. Исследование показало значительно меньшее повышение уровня кортизола утром у лиц, принимавших B-GOS, по сравнению с таковым у участников из двух других групп. Испытуемые из всех групп участвовали также в проведении психометрического теста («dot-probe task»), который позволяет оценить степень выраженности беспокойства или нацеленного внимания

к отрицательным стимулам, а также служит поведенческим маркером тревоги и депрессии. У лиц из группы В-GOS зарегистрирован существенно более низкий уровень беспокойства и, следовательно, редукции внимания и реактивности на негативные эмоции. Уменьшение степени выраженности беспокойства рассматривают как анксиолитический и антидепрессивный эффект [43, 44].

Заключение

Подводя некоторые итоги, можно констатировать, что психобиотики оказывают положительное воздействие на настроение человека, влияя на нейронные сети, ассоциированные с эмоциональным вниманием. Включение поведенческих критериев беспокойства, когнитивного контроля и угнетенного настроения в исследовательские программы позволит значительно расширить спектр и палитру самооценки участников исследова-

ний. При этом включение подобных маркеров обосновано логикой клинических ответов и существенно не увеличивает бюджет исследований.

Снижение или отсутствие внимания у обследуемых по отношению к отрицательным событиям, фактам или факторам может быть важной составной частью нейрокогнитивного канала, посредством которого психобиотики улучшают настроение и расположение духа. На системном уровне угнетение секреции кортизола и провоспалительных цитокинов психобиотиками поддерживает их положительное воздействие на настроение благодаря уменьшению выраженности системного воспаления. Необходимо, однако, признать, что пока направленность причинности между системными и мозговыми изменениями остается загадкой, а продолжительность эффектов психобиотиков определена лишь в рамках немногочисленных клинических исследований, следовательно, мы находимся в начале очень увлекательного пути.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Уголев А.И. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. Л.: Наука; 1985 544 с. [Ugolev A.I. Evolution of digestion and evolution of functions principles: modern functionalism elements. L.: Nauka; 1985 544 p.]
2. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336:1268-73.
3. Kau A.L., Ahem P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474:327-36.
4. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500:541-6.
5. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
6. Bravo J.A., Julio-Pieper M., Forsythe P., Kunze W., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12:667-72.
7. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36:305-12.
8. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74:720-6.
9. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., Cryan J.F., Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34(46):15490-6.
10. Burnet P.W., Cowen P.J. Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry* 2013; 74:708-9.
11. Sansonetti P.J., Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell* 2009; 138:416-20.
12. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M., Hotchkiss A.T., Dubert-Ferrandon A., Gareau M.G., Murphy E.F. et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods* 2010; 7:1-19.
13. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctot K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446-57.
14. Udina M., Castellvi P., Moreno-Espana J., Navines R., Valdes M., Fornis X., Langohr K., Sola R., Vieta E., Martin-Santos R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:1128-38.
15. McNutt M.D., Liu S., Manatunga A., Royster E.B., Raison C.L., Woolwine B.J., Demetrashvili M.F., Miller A.H., Musselman D.L. Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis C: symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:1444-54.
16. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008; 89:312-23.
17. Heldt S.A., Stanek L., Chhatwal J.P., Ressler K.J. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007; 12:656-70.
18. Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:73-83.
19. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Kiely B., Cryan J.F., Dinan T.G. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170:1179-88.
20. Gareau M.G., Jury J., MacQueen G., Sherman P.M., Perdue M.H. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 2007; 56:1522-8.
21. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2011; 108:16050-5.

22. Matthews D.M., Jenks S.M. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes* 2013; 96:27-35.
23. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43:164-74.
24. Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., Duan Y., Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015; 310:561-77.
25. Janik R., Thomason L.A.M., Stanis A.M., Forsythe P., Bienenstock J., Stanis G.J. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016; 125:988-95.
26. Alander M., Satokari R., Korpela R., Saxenlin M., Vilpponen-Salmela T., Mattila-Sandholm T., von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:351-4.
27. Savignac H.M., Corona G., Mills H., Chen L., Spancer J.P., Tzortzis G., Burnet P.W. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63:756-4.
28. Vázquez E., Barranco A., Ramirez M., Gruart A., Delgado-Garcia J.M., Martinez-Lara E., Blanco S. et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem* 2015; 26:455-65.
29. Williams S., Chen L., Savignac H.M., Tzortzis G., Anthony D.C., Burnet P.W. Neonatal prebiotic (BGOS) supplementation increases the levels of synaptophysin, GluN2A-subunits and BDNF proteins in the adult rat hippocampus. *Synapse* 2016; 70:121-4.
30. Oliveros E., Ramirez M., Vazquez E., Barranco A., Gruart A., Delgado-Garcia J.M., Buck R., Rueda R., Martin M.J. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem* 2016; 31:20-7.
31. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:355-61.
32. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejd A., Bisson J.F. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105:755-64.
33. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosch J.A., Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; 48:258-64.
34. Kato-Kataoka A., Nishida K., Takada M., Kawai M., Kikuchi-Hayakawa H., Suda K., Ishikawa H., Gondo Y. et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:3649-58.
35. Sashihara T., Nagata M., Mori T., Ikegami S., Gotoh M., Okubo K., Uchida M., Itoh H. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and α -lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38:1228-35.
36. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.
37. Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Ann Rev Med* 2011; 62:381-96.
38. Kassinen A., Krogus-Kurikka L., Makivuokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J., Malinen E. et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133:24-33.
39. Britton J.C., Taylor S.F., Sudheimer K.D., Liberzon I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage* 2006; 31:906-19.
40. Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232:1793-801.
41. Bhagwagar Z., Hafizi S., Cowen P.J. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182:54-7.
42. Mannie Z.N., Harmer C.J., Cowen P.J. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:617-21.
43. Ironside M., O'Shea J., Cowen P.J., Harmer C.J. Frontal cortex stimulation reduces vigilance to threat: implications for the treatment of depression and anxiety. *Biol Psychiatry* 2016; 79:823-30.
44. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P.A., Fahnestock M. et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1132-9.

Лучевая диагностика в гастроэнтерологии

З.А. Лемешко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), Кафедра пропедевтики внутренних болезней,
г. Москва, Российская Федерация

Radiology in gastroenterology

Z.A. Lemeshko

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of internal diseases propedeutics,
Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ публикаций и сообщений, посвященных использованию лучевых методов исследования в гастроэнтерологии, и ознакомить врачей-гастроэнтерологов, специалистов в области лучевой диагностики и врачей других специальностей с современными возможностями этих методов.

Основные положения. Продемонстрированы результаты научных разработок по изучению эффективности лучевых методов исследования при выявлении заболеваний органов пищеварения и возможности их применения в клинической практике. Отмечено дальнейшее совершенствование методик исследования. Подчеркнуто совпадение результатов лучевых исследований с клиническими и морфологическими данными. Показана высокая эффективность использования лучевых методов в практической деятельности врачей разных специальностей, в том числе гастроэнтерологов, педиатров, онкологов, хирургов, трансплантологов и др.

Заключение. Отмечены совершенствование методик лучевых методов диагностики и расширение круга проблем, которые могут быть решены с их помощью.

Ключевые слова: гастроэнтерология, лучевая диагностика.

Aim of review. To review the recent publications and reports devoted to application of radiological methods in gastroenterology and to acquaint gastroenterologists, radiological experts and doctors of other specialties with modern potential of these methods.

Summary. Results of radiological methods efficacy estimation analysis for digestive diseases and potential of clinical application is presented. Ongoing improvement of investigation technique is noted. Agreement of radiological investigation results to clinical and morphological data is emphasized. Efficacy of radiological methods application in practical activities of doctors of various specialties, including gastroenterologists, pediatricians, oncologists, surgeons, transplantologists etc. is demonstrated.

Conclusion. Improvement of diagnostic radiology methods and expansion of the range of issues that can be resolved by the means of modern radiology is noted.

Key words: gastroenterology, radiology.

Для цитирования: Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):13-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-13-19

For citation: Lemeshko Z.A. Radiology in gastroenterology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):13-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-13-19

Лемешко Зинаида Ароновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lemeshko Zinaida A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 30.10.2017 / Received: 30.10.2017

С 9 по 11 октября в г. Москве проходила XXIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя. Лучевой диагностике была посвящена отдельная секция, состоявшая из двух заседаний. Вопросы лучевой диагностики обсуждали также на других секциях. Представлены устные и стендовые доклады по актуальным проблемам широкого круга гастроэнтерологических заболеваний.

В настоящее время наблюдается увеличение числа случаев развития туберкулеза, в том числе *туберкулеза органов брюшной полости* (ТОБП). Проведен ретроспективный анализ 138 подтвержденных случаев ТОБП, показаны возможности лучевой диагностики при использовании обзорной рентгенографии, *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) с *контрастным усилением* (КУ) и *ультразвукового исследования* (УЗИ) брюшной полости.

Авторами отмечено, что ТОБП является частью генерализованного процесса, характеризуется поражением нескольких органов, в том числе *внутрибрюшных лимфатических узлов* (ВБЛУ), кишечника, селезенки, печени, поджелудочной железы, брюшины. Из ВБЛУ в патологический процесс чаще всего вовлекались мезентериальные (96,8%), перипортальные (79,3%) и перипанкреатические (55,9%) ЛУ. При этом преобладали конгломераты ЛУ измененной структуры вследствие очагового или тотального казеозного расплавления с формированием абсцессов и инфильтрацией перинодулярной клетчатки. При туберкулезе кишечника наблюдали сегментарное циркулярное утолщение кишечной стенки в илеоцекальной области и неравномерную инфильтрацию клетчатки. Для туберкулеза брюшины были характерны локальное утолщение листков брюшины с ограниченными скоплениями жидкости, очаговая или тотальная инфильтрация сальника. При туберкулезе печени и селезенки в их структуре выявляли очаги пониженной плотности и абсцессы. Клинические симптомы ТОБП были неспецифичными. Авторы считают, что МСКТ с КУ является методом выбора первичной диагностики ТОБП, а УЗИ целесообразно использовать для оценки динамики изменений на фоне противотуберкулезной терапии [1].

На основании анализа результатов около 20 тыс. УЗИ детей старше периода новорожденности, госпитализированных в хирургический стационар с диагнозом при поступлении «подозрение на острый аппендицит», показано, что данный метод позволяет установить экстраабдоминальные причины развития *острого абдоминального болевого синдрома* (ОАБС). УЗИ выполняли в сроки от 15 мин до 16 ч от момента поступления ребенка в стационар, в 26% случаев — в вечернее и ночное время (по дежурству). Всем детям первона-

чально было проведено трансабдоминальное УЗИ, при этом только у 10% обследованных были выявлены и затем подтверждены УЗ-признаки воспалительной трансформации червеобразного отростка (у трети из них — осложненные варианты). У 0,4% детей обнаружена кишечная инвагинация (примерно у трети из них — транзиторная).

Из интраабдоминальных причин в подавляющем большинстве (90%) случаев выявлены эхографические признаки реактивных изменений органов гепатопанкреатобилиарной системы, реже отмечались признаки мезаденита (23%), реактивные изменения паренхимы селезенки (0,1%), сегментарные воспалительные изменения кишечника (0,07%), в единичных случаях — объемные поражения органов брюшной полости.

Зону осмотра расширяли по инициативе врача, выполнявшего УЗИ. Среди экстраабдоминальных причин развития ОАБС, в связи с выявлением которых потребовалась экстренная коррекция предполагавшейся тактики ведения пациентов, были: острый цистит (0,8%), острый пиелонефрит (0,8%), острая обструкция мочевыводящих путей (0,06%), пороки развития почек (0,1%), объемные поражения почек (единичные наблюдения). У четверти девочек диагностирован перекрут придатков матки, у мальчиков в единичных случаях — перекрут яичка. У 19 детей при УЗИ диагностирована пневмония, у 1 — тампонада сердца.

Авторы подчеркивают, что для увеличения точности диагностики ОАБС необходимо значительно расширить зону УЗ-обследования пациентов, в связи с чем от врача-специалиста требуются широта клинического мышления и готовность экстренно выполнить различные эхографические исследования [2].

При анализе более 1000 рентгенограмм брюшной полости, в которой был обнаружен свободный газ, уточнены особенности методики проведения рентгенологического исследования. В частности, авторами рекомендовано получать обзорные снимки брюшной полости в вертикальном и горизонтальном положениях пациентов, в латеропозиции на левом боку, при необходимости — на правом боку, с обязательным получением изображения диафрагмы и подвздошных костей. При этом выявляют симптом Риглера — четкую дифференциацию стенки кишки, граничащей со свободным газом. В некоторых случаях симптом Риглера удавалось видеть на снимках, выполненных в горизонтальном положении тела пациента. Основными особенностями свободного газа авторы считают его свободное перемещение при перемене положения тела пациента, а также отсутствие каких-либо границ в отличие от газа, находящегося в полости абсцесса, в просвете органов желудочно-кишечного тракта и др.

Наиболее часто свободный газ брюшной полости дифференцировали от интерпозиции обо-

дочной кишки, поддиафрагмального абсцесса и острого расширения желудка. Отмечена высокая эффективность рентгенологического метода. Наиболее точной диагностика была при наличии газа в брюшной полости после проведения гастроскопии (чувствительность метода 96,4%, специфичность 100,0%); в случае перфорации язвы желудка или ДПК эффективность 66,25%, специфичность 97,73% [3].

Не уменьшается интерес к ультразвуковой эластографии. Усовершенствована методика проведения *эластографии сдвиговых волн селезенки* (ЭСВС). Обследованы 670 пациентов, у которых была увеличена селезенка и имелись следующие *диффузные заболевания печени* (ДЗП): цирроз смешанного генеза у 145, хронический алкогольный гепатит у 212 и хроническая сердечная недостаточность у 312. Результаты ЭСВС сравнивали с гистологическими послеоперационными заключениями, заключительным клиническим диагнозом, результатами вскрытия. Усовершенствованная методика включала 4 этапа, исследование проводили мультифокально, в различных положениях тела пациента; рассчитывали площадь активного окна исследования, размеры которого зависели от площади селезенки. Отмечена высокая воспроизводимость ЭСВС (до 91,8%). Авторами впервые зафиксированы разные значения жесткости пульпы селезенки в зависимости от положения тела пациента.

Применение данной методики позволило уменьшить количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов (до 9,3 и 4,1% соответственно). Показано, что с помощью ЭСВС можно определить динамику жесткости пульпы селезенки, ее вовлеченность в патологический процесс, что оказывает непосредственное влияние на исход и прогноз заболевания. Авторы считают, что необходимо продолжить изучение жесткости селезенки в большей группе пациентов, определить зависимость жесткости селезенки от наличия осложнений, а также провести исследования в течение более длительного периода наблюдения (1–5 лет) [4].

В целях определения диагностической точности ARFI-эластометрии в выявлении стадий фиброза печени (F) по шкале Метамир при хронических вирусных ДЗП (хронический гепатит В и С) проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 103 пациентов (средний возраст $39,2 \pm 10,8$ года): 11 пациентов с хроническим гепатитом В, 87 — с хроническим гепатитом С и 5 — с хроническим гепатитом В+D. Вирусная этиология заболевания печени у всех пациентов подтверждена при иммунологическом исследовании крови; 95 больным выполнена чрескожная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата. У 8 пациентов диагноз цирроза печени подтвержден

при лапаротомии во время выполнения операции наложения спленоренального анастомоза по поводу варикозного расширения вен пищевода 3-й степени.

Установлены следующие пороговые значения жесткости паренхимы правой доли печени (м/с) у пациентов: для стадий >F2 — 1,36 м/с, >F3 — 1,41 м/с, F=4 — 1,66 м/с. Для стадий >F2 AUC составил 0,77, чувствительность — 0,66, специфичность — 0,79, для стадий >F3 — 0,95, 0,95 и 0,82 соответственно, для стадии F=4 — 0,97, 0,93 и 1,0. Авторы пришли к выводу, что эластометрия с применением сдвиговой волны (ARFI imaging) является перспективным неинвазивным способом определения стадии фиброза печени, который позволяет с большой диагностической точностью дифференцировать выраженные стадии F3–F4 от стадий F0–F2, однако она недостаточно в определении начальных стадий фиброза печени F1–F2 [5].

Проанализированы результаты *мультипараметрической эластографии* (МПЭ) с применением трех эластографических методик у 409 пациентов с ДЗП и 159 — с очаговой патологией. Использованы: транзитная эластография на аппарате «FibroScan» («Echosens», Франция), *компрессионная эластография* (КЭ) на аппарате «Hitachi Preirus» («Hitachi», Япония), ЭСВ на аппарате «Ангиодин-Соно-Ультра» («Биосс», Россия). Референтными методами служили: биопсия ($n=327$), МСКТ с контрастированием ($n=181$) и контрастное УЗИ ($n=17$). МПЭ проводили при поступлении. Разработана шкала показателей фиброзного процесса в печени с F0–F1 по F4 для каждого вида эластографии. Авторы считают, что МПЭ имеет важное диагностическое значение при динамическом наблюдении за пациентами с ДЗП (совпадение результатов МПЭ печени и морфологического исследования отмечено в 92,4% случаев). При очаговой патологии МПЭ помогает в дифференциальной диагностике, но не является референтным методом (неинформативна в 64% случаев) [6].

Трансабдоминальное УЗИ продолжают использовать для диагностики заболеваний полых органов желудочно-кишечного тракта, в том числе при выявлении патологии кишечника. При обследовании 109 пациентов уточнены УЗ-характеристики *острых воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки* (ОВО ДБОК). Показано, что УЗИ является информативным методом экстренной диагностики ОВО ДБОК ($Se=86\%$). В представленном материале диагноз ДБОК и воспалительных осложнений был подтвержден результатами клиничко-инструментального обследования, включавшего ирригоскопию, компьютерную томографию, колоноскопию, а также данными хирургического лечения.

Во всех случаях дивертикулы при УЗИ визуализировались в виде мешотчатых образований, исходящих из стенки кишки. При воспалительных изменениях отмечены утолщение стенки, изменение ее экоструктуры в виде смазанности контуров, дифференциация слоев стенки становилась нечеткой. У всех пациентов в просвете дивертикулов определяли минимальное количество гетерогенного содержимого с газом, у 7 — копролиты. Отмечена также гипергаустрация пораженного отдела кишки (у 40 больных). Динамическое УЗИ позволило оценить уменьшение выраженности воспалительных изменений кишечной стенки. Положительная динамика заключалась в уменьшении толщины стенки кишки, визуализации нормальной дифференциации ее слоев, уменьшении толщины стенки дивертикула.

При наличии параколитического инфильтрата у 56 больных наблюдались повышение эхогенности клетчатки, ее расширение и нечеткость контуров. У 31 пациента в инфильтрате выявлены гипоэхогенные линейные зоны размером от 3 до 10 мм, у 12 из них в этих зонах были видны включения газа. Для параколитического абсцесса было характерно наличие отграниченных скоплений жидкости округлой формы с неоднородным содержимым и включениями газа (36 случаев). В 11 из них визуализированы свищевые ходы в виде узких гипоэхогенных линейных зон, соединявших просвет кишки с абсцессами параколитической клетчатки [7].

Для выявления малигнизации ворсинчатых аденом прямой кишки в дооперационном периоде использовали *трансректальное УЗИ (ТРУЗИ)* в режиме энергетической доплерографии, при котором оценивали форму и экоструктуру опухоли, наличие инвазии кишечной стенки и ее глубину, экоструктуру параректальной клетчатки, васкуляризацию опухолевой ткани. Проводили также КЭ с расчетом *коэффициента жесткости* (КЖ); для дифференциальной диагностики ворсинчатой аденомы и аденокарциномы использовали предварительно рассчитанный пороговый КЖ — 5,745.

Обследованы и прооперированы 120 пациентов. При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов у 73 из них выявлена ворсинчатая аденома, у 15 — рак *in situ*, у 32 — аденокарцинома, возникшая на фоне ворсинчатой аденомы. При применении ТРУЗИ и КЭ у 101 из 120 больных удалось дифференцировать аденокарциному от ворсинчатой аденомы. У 6 из 17 пациентов ложноположительные результаты и превышение порогового значения КЖ были связаны с выраженным подслизистым фиброзом; у 11 больных диагностирована тубулярная аденома при значениях КЖ ниже порогового. Авторы показали, что КЭ повышает точность ТРУЗИ в диагностике малигнизации ворсинчатой адено-

мы прямой кишки и рака *in situ*. В 13 (86,7%) из 15 верифицированных случаев рака *in situ* результаты эластографии позволили заподозрить малигнизацию [8].

Новую УЗ-методику количественного определения выраженности стеатоза печени у пациентов с *алкогольной болезнью печени* (АБП) и *неалкогольной жировой болезнью печени* (НАЖБП) применили А.В. Борсуков и Д.Ю. Вендиктова [9]. Авторы определяли *коэффициент затухания* (КЗ) УЗ-волны, измеряемый в дБ/см (US Steato Module). Обследованы 52 пациента (22 с АБП и 30 с НАЖБП) по единому плану: УЗИ печени в В-режиме, УЗИ печени US Steato Module, биопсия печени под УЗ-контролем; оценка гистологических препаратов по шкале SAF. Оценивали корреляционную связь результатов гистологического исследования биоптатов печени с УЗ-картиной затухания УЗ-волны. Выявлена высокая информативность US Steato Module при начальном и выраженном стеатозе печени: корреляция КЗ УЗ-волны с результатами биопсии на стадии S_0 соответствует $r=0,85$, на стадии S_3 — $r=0,84$. Авторы делают вывод, что использованная методика — перспективное направление в диагностике стеатоза печени.

У пациентов с НАЖБП с помощью *компьютерной томографии* (КТ) анализировали взаимосвязь КТ-плотности паренхимы печени с площадью висцеральной жировой ткани и *индексом массы тела* (ИМТ). Оценивали рентгенологическую плотность печени на двух аксиальных срезах и площадь висцеральной жировой ткани на уровне IV поясничного позвонка на одном или двух аксиальных срезах. При обследовании 132 пациентов с НАЖБП показано, что денситометрические показатели жирового гепатоза, установленные при КТ, достоверно коррелируют с показателем КТ-площади висцеральной жировой ткани (среднее значение КТ-плотности печени у обследованных пациентов $49,1 \pm 9,8$ HE). Показатель КТ-площади висцеральной жировой ткани был повышен у всех обследованных пациентов и в среднем составил $214,6 \pm 65,8$ см². Выявлена прямая корреляция между показателем КТ-площади висцеральной жировой ткани и ИМТ ($0,43$; $p < 0,05$). Авторы пришли к заключению, что показатель КТ-площади висцеральной жировой ткани повышен у пациентов с НАЖБП и избыточной МТ (ИМТ 25–30) [10].

На основании многолетнего опыта УЗ-исследований желчного пузыря и желчевыводящих путей и результатов анализа данных литературы предложено проводить детальное исследование *желчного осадка* (ЖО), в том числе определять: его вид (аморфный, густой, хлопьевидный, замазкообразный и др.); количество (с указанием части объема полости, занятой осадком); смещения ЖО при полипозиционном исследовании (доста-

точное, замедленное, не смещается); отношение к стенке желчного пузыря (не связан, фиксирован и т.д.); изменения (трансформации) ЖО в процессе исследования; наличие «уровня» и другие признаки. Авторы подчеркивают, что подробная характеристика ЖО при УЗИ может расширить представления о состоянии желчевыводящих путей у конкретного пациента, облегчить динамическое наблюдение за больными, помочь в дифференцированном выборе их лечения и оценке его эффективности, а также будет способствовать лучшему взаимопониманию врачей разных специальностей [11].

Проанализированы основные методы исследования эвакуаторной функции желудка, применяемые в отечественной и зарубежной практике: рентгенография с бариевым пассажем, радионуклидная сцинтиграфия, электромиография, антродуоденальная манометрия, капсульный метод, дыхательные тесты, тест на насыщение и УЗИ желудка. Подчеркивается, что основным недостатком перечисленных методов является отсутствие четких и достаточных критериев интерпретации полученных результатов. Кроме того, отмечены инвазивность методов и необходимость их технического обеспечения. Наиболее широкодоступным неинвазивным методом исследования моторно-эвакуаторной функции желудка в клинической практике авторы считают УЗИ. Представлено клиническое наблюдение пациента с гастроэнтерологической формой диабетической автономной нейропатии, при обследовании которого был использован УЗ-метод диагностики моторики желудка [12].

Для снижения лучевой нагрузки в абдоминальной радиологии проведен текущий радиационный контроль с помощью оптического денситометра «Darklight duo» (Германия). Исследования проводили в трех рентгеновских кабинетах. Осуществляли оценку фотопроцесса с помощью денситометрической шкалы, учет параметра напряжения на рентгеновской трубке с расчетом эффективной дозы под контролем качества рентгеновских изображений оптического денситометра. Проводили анализ полученных результатов: измерение оптической плотности основы + вуаль, измерение оптической плотности, индекса чувствительности и индекса контрастности. В результате проведенной работы установлено, что денситометрия позволяет обеспечить текущий контроль фотопроцесса, поддерживать постоянство качества снимков и исключает использование некачественных фотоматериалов. Применение оптического денситометра дает возможность снизить лучевую нагрузку на пациента благодаря уменьшению количества повторных снимков из-за их неудовлетворительного качества и снижению напряжения на рентгеновской трубке без потери качества рентгеновских изображений [13].

Проведен сравнительный анализ эффективности трансабдоминального УЗИ брюшной полости и эндосонографического исследования в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Референтными методами служили трансабдоминальная биопсия с морфологическим исследованием биоптатов и МСКТ. Обследованы 27 пациентов с предварительным диагнозом: хронический панкреатит. Обследование начинали с выполнения трансабдоминального УЗИ брюшной полости, при этом особое внимание уделяли выраженной неоднородности структуры паренхимы железы, деформации протока поджелудочной железы, наличию псевдотуморозного панкреатита, парагастральной лимфаденопатии. Затем всем пациентам проводили эндо-УЗИ, при необходимости — с прицельной биопсией, морфологическим исследованием биоптатов и МСКТ. На основании результатов комплексного обследования у 14 из 27 пациентов установлен злокачественный генез заболевания.

Авторы считают, что при обнаружении очагового образования или при подозрении на злокачественное новообразование, основанное на результатах трансабдоминального УЗИ, пациентам рекомендовано проведение эндосонографии. Авторы делают вывод, что комплексный подход к диагностике заболеваний поджелудочной железы помогает при установлении клинического диагноза и выборе дальнейшей тактики ведения пациентов [14]. Доклад был удостоен второго призового места среди стендовых докладов, представленных на 23-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе.

Описан случай выявления оментита при УЗИ брюшной полости. Приведено клиническое наблюдение: у пациентки 35 лет неделю назад внезапно возникли боли в верхнем отделе живота, в связи с чем она была госпитализирована. На фоне введения спазмолитических препаратов боли переместились в правую боковую область, но оставались интенсивными, сопровождалась повышением температуры тела до 38°C. После обследования (ирригоскопия) и исключения острой патологии выписана для обследования по месту жительства. При УЗИ брюшной полости в правой подвздошной области выявлено гипоехогенное образование размером 1,8×6,3 см, несколько неоднородное, смешанной эхоплотности, с четким контуром, которое квалифицировано как оментит. Направлена в хирургический стационар, диагноз подтвержден [15].

Особенности фаз УЗ-контрастирования *метастазов* (МТС) колоректального рака в печени (до проведения лечения) отражены в докладе Е.В. Ковалевой, Г.Т. Синюковой, Т.Ю. Данзановой, П.И. Лепэдату и Е.А. Гудиловой [16]. Обследованы 13 пациентов с применением контраста SonoVue («Bracco», Швейцария). Авторы

оценивали характер контрастного усиления МТС в трех фазах — артериальной, венозной и отсроченной. В артериальную фазу отмечено более раннее накопление контраста (НК) в очагах, чем в интактной паренхиме: по периферии очагов (по типу кольца) у 8 (61,5%) из 13 больных, по всей площади (по типу полного гомогенного накопления) у 5 (38,5%). НК в очагах начиналось в среднем через 17,7 с от момента введения и варьировало от 14 до 23 с. Максимальное НК в МТС регистрировали в артериальную фазу на 20–34-й секунде (в среднем 25,8 с) от начала введения. Вымывание контраста из очагов происходило в венозную фазу в среднем через 42,4 с (в промежутке от 30 до 50 с). В отсроченную фазу МТС визуализировались как ан- и гипохогенные очаги на фоне интактной паренхимы печени. Авторами показано также, что контрастное исследование позволяет обнаружить дополнительные МТС, которые не удалось определить при исследовании в В-режиме: в представленной группе в отсроченную фазу были выявлены у 3 (23,8%) пациентов.

С целью дифференциальной диагностики МТС колоректального рака в печени обследованы 188 пациентов с МТС, у 30 из которых в паренхи-

ме печени, кроме МТС, выявлены очаги другой природы. Все очаги морфологически верифицированы. Проводили УЗИ: вначале использовали режим «серой» шкалы, затем — контрастное усиление (Соноvue в виде двух болюсных инъекций). Авторами показано, что МТС демонстрировали накопление контраста в очаге в артериальную фазу в виде «вспышки», далее контраст быстро вымывался, и в портальную фазу очаг выглядел бесконтрастным (гиподенсным) дефектом. В то же время при наличии доброкачественных очагов длительно сохранялась гиперконтрастность в венозную и отсроченную фазы. Гемангиомы (18 случаев, в 5 — множественные) медленно накапливали контраст и длительно оставались гиперконтрастными в венозную и отсроченную фазы; аденомы (4 случая) накапливали контраст в направлении от периферии к центру очага в артериальную фазу, а при фокальной нодулярной гиперплазии (2 случая) — от центра к периферии очага. Авторы пришли к заключению, что УЗИ с контрастным усилением более эффективно в качестве метода уточняющей диагностики при визуализации в печени очагов различной природы по сравнению с режимом «серой» шкалы [17].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Соколина И.А., Кириллова О.В., Рахвалов А.П., Решетников М.Н., Зюзя Ю.Р. Лучевая диагностика абдоминального туберкулеза. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):101 [Sokolina I.A., Kirillova O.V., Rakhvalov A.P., Reshetnikov M.N., Zyuzya Yu.R. Radiology of abdominal tuberculosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):101].
2. Ольхова Е.Б., Шумейко Н.К., Феклисова Л.В., Мукасева Т.В., Шувалов М.Э., Аллахвердиев И.С., Антоненко А.Н. Экстраабдоминальные причины острого абдоминального болевого синдрома у детей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):101 [Ol'khova Ye.B., Shumeyko N.K., Feklisova L.V., Mukaseyeva T.V., Shuvalov M.E., Allahverdiyev I.S., Antonenko A.N. Extraabdominal causes of acute abdominal pain syndrome in pediatrics. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):101].
3. Береснева Э.А., Кирсанов И.И. Особенности и трудности выявления свободного газа в брюшной полости. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):14 [Beresneva E.A., Kirsanov I.I. Features and difficulties of detection of free intraperitoneal gas. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):14].
4. Ковалев А.В., Борсуков А.В. Особенности усовершенствованной методики эластографии сдвиговых волн селезенки в многопрофильном стационаре. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):98 [Kovalev A.V., Borsukov A.V. Features of advanced technique of shear wave elastography of the spleen in versatile hospital. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):98].
5. Мегроян А.А., Камалов Ю.Р., Филин А.В., Морозова М.М., Некрасова Т.П. ARFI-эластометрия при хронических вирусных поражениях печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):100 [Megroyan A.A., Kamalov Yu.R., Filin A.V., Morozova M.M., Nekrasova T.P. ARFI elastometry at chronic viral liver diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):100].
6. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Диагностическое значение мультипараметрической эластографии печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):100 [Morozova T.G., Borsukov A.V. Diagnostic value of liver multiparametric elastography. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):100].
7. Шаврина Н.В., Трофимова Е.Ю., Олейник М.Г. Ультразвуковая диагностика острых воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):102 [Shavrina N.V., Trofimova Ye.Yu., Oleynik M.G. Ultrasound diagnosis of acute inflammatory complications of diverticulitis: bowel disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5, Suppl. 50):102].
8. Богданова Е.М., Орлова Л.П., Евграфов П.Г. Эндо-ректальное ультразвуковое исследование и компрессионная эластография в диагностике малигнизированных ворсинчатых аденом прямой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5, приложение 50):97 [Bogdanova Ye.M., Orlova L.P., Yevgrafov P.G. Endorectal ultrasound and compression

- elastography in diagnosis of malignant villous rectal adenomas. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):97].
9. *Борсуков А.В., Венедиктова Д.Ю.* Возможности ультразвукового исследования в диагностике стеатоза печени: пилотные результаты. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27(5, приложение 50):98 [Borsukov A.V., Venidiktova D.Yu. Options of ultrasound investigation in hepatic steatosis diagnosis: pilot results. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):98].
 10. *Сухогозува М.Е., Дроздов В.Н., Смоленская О.Г., Зенин Д.М.* Взаимосвязь КТ-плотности паренхимы печени с показателями КТ-площади висцеральной жировой ткани у пациентов с НАЖБП. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27(5, приложение 50):66 [Sukhoguzova M.Ye., Drozdov V.N., Smolenskaya O.G., Zenin D.M. Interrelation of CT density of liver parenchyma with CT indices of visceral fatty tissue area at NAFLD. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):66].
 11. *Лемешко З.А., Татаркина М.А., Насонова С.В., Охлобыстин А.В.* Желчный осадок — адекватный объем ультразвукового исследования. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27(5, приложение 50):100 [Lemeshko Z.A., Tatarkina M.A., Nasonova S.V., Okhlobystin A.V. Biliary sludge - the adequate scope of ultrasound investigation. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):100].
 12. *Ульянин А.И., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Лапина Т.Л., Лемешко З.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Методы изучения эвакуаторной функции желудка. Клинический пример пациента с диабетической автономной нейропатией и нарушением моторики. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27(5, приложение 50):103 [Ulyanin A.I., Yuryeva E.Yu., Napalkova N.N., Lapina T.L., Lemeshko Z.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Diagnostic methods for stomach evacuatory function estimation. Clinical case of diabetic autonomous neuropathy and dysmotility. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):103].
 13. *Тимашиков И.А., Борсуков А.В.* Возможности применения оптического десенс/сенситометра для снижения лучевой нагрузки в абдоминальной радиологии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27 (5, приложение 50):101 [Timashkov I.A., Borsukov A.V. Options of optical densitometer/sensitometer application to decrease radiological load in abdominal radiology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):101].
 14. *Кудрявцева А.В., Морозова Т.Г., Борсуков А.В.* Ультразвуковое и эндосонографическое исследования в мультипараметрической диагностике заболеваний поджелудочной железы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27 (5, приложение 50):98 [Kudryavtseva A.V., Morozova T.G., Borsukov A.V. Ultrasound and endosonographic studies in multiparametrical diagnosis of pancreatic diseases. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27 (5, Suppl. 50):98].
 15. *Балакина И.В.* Случай выявления оментита при УЗИ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27 (5, приложение 50):97 [Balakina I.V. Case of omentitis diagnosed by ultrasonography *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):97].
 16. *Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Лепэдату П.И., Гудилина Е.А.* Особенности фаз ультразвукового контрастирования метастазов колоректального рака в печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27 (5, приложение 50):98 [Kovalyova Ye.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu., Lepedatu P.I., Gudilina Ye.A. features of ultrasound contrast enhancement at colorectal cancer liver metastasis. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27 (5, Suppl. 50):98].
 17. *Митина Л.А., Гуц О.В., Степанов С.О., Сидоров Д.В., Петров Л.О., Ложкин М.В., Корниецкая А.Л., Востров А.Н., Соловьев Я.А., Захарова М.А.* Эффективность ультразвукового исследования с контрастом в выявлении и дифференциальной диагностике метастазов в печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2017; 27 (5, приложение 50):100 [Mitina L.A., Guts O.V., Stepanov S.O., Sidorov D.V., Petrov L.O., Lozhkin M.V., Korniyetskaya A.L., Vostrov A.N., Solovyov Ya.A., Zakharova M.A. Efficacy of ultrasound investigation with contrast enhancement in detection and differential diagnosis of liver secondaries. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(5, Suppl. 50):100].

Роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы 1 в развитии острого панкреатита

Т.А. Самгина, Ю.В. Канищев, С.Н. Григорьев,
П.М. Назаренко, А.В. Полоников

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Курск, Российская Федерация

The role of polymorphism (rs1800566) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1 in development of acute pancreatitis

T.A. Samgina, Y.V. Kanishchev, S.N. Grigor'yev, P.M. Nazarenko, A.V. Polonikov

Federal state educational government-financed institution of higher education «Kursk state medical university»,
Ministry of healthcare Russian Federation, Kursk, Russian Federation

Цель исследования. Оценить роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы 1 (NQO1) в развитии острого панкреатита (ОП) в русской популяции.

Материал и методы. Образцы цельной крови получены от 349 неродственных больных ОП и 329 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний желудочно-кишечного тракта. Средний возраст больных 48,9±13,1 года, здоровых лиц 47,8±12,1 года. Генотипирование полиморфизма (rs1800566) гена NQO1 проводили с помощью

Aim of investigation. To estimate the role of genetic polymorphism (rs1800566) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1 in development of acute pancreatitis in the Russian population.

Material and methods. Whole blood samples were received from 349 unrelated AP patients and 329 unrelated individuals of Russian nationality having no gastrointestinal diseases. Mean age of patients was 48.9±13.1 years, mean age of healthy controls — 47.8±12.1 years. Genotyping of NQO1 gene polymorphism (rs1800566) was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Самгина Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет». Контактная информация: tass@list.ru

Samgina Tatyana A. — MD, lecturer, chair of surgery No. 2, Kursk state medical university.
Contact information: tass@list.ru

Канищев Юрий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Kanishchev Yury V. — MD, PhD, professor, chair of surgery, faculty of postgraduate education, Federal state educational government-financed institution of higher education «Kursk state medical university»

Григорьев Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Grigoryev Sergey N. — MD, assistant-professor, chair of surgery, faculty of postgraduate education, Kursk state medical university

Назаренко Петр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Nazarenko Petr M. — MD, PhD, professor, chair of surgery No. 2, Kursk state medical university

Полоников Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Polonikov Aleksey V. — MD, PhD, professor, chair of biology, medical genetics and ecology, Kursk state medical university

Поступила: 09.10.2017 / Received: 09.10.2017

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Обнаружена ассоциация полиморфизма (rs1800566) генотипа Т/Т гена *NQO1* с повышенным риском развития ОП, в большей степени острого небилиарного панкреатита, у мужчин. Риск развития заболевания повышен у пациентов с генотипом ТТ независимо от объема употребляемого алкоголя и длительности алкогольного анамнеза, а также у курящих пациентов с генотипом СТ при употреблении алкоголя более 10 лет, даже выпивающих меньше 199 г этанола в неделю.

Ключевые слова: острый панкреатит, генетический полиморфизм, НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктаза 1.

Results. The association of polymorphism (rs1800566) of *NQO1* gene T/T genotype with high risk of AP development, mostly — acute and non-biliary pancreatitis, in males. The risk of disease was elevated in patients with TT genotype irrespective of intensity and duration of alcohol intake, as well as in smoking patients with ST genotype at alcohol consumption exceeding 10 years, even in those receiving less than 199 g of ethanol per week.

Key words: acute pancreatitis, genetic polymorphism, NAD(F) N-quinone oxidoreductase-1.

Для цитирования: Самгина Т.А., Канищев Ю.В., Григорьев С.Н., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизма (rs1800566) гена фермента НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы 1 в развитии острого панкреатита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):20-25 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-20-25

For citation: Samgina T.A., Kanishchev Y.V., Grigor'yev S.N., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The role of polymorphism (rs1800566) of NAD(F)H quinone oxidoreductase-1 in the development of acute pancreatitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):20-25 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-20-25

Введение

В основе развития *острого панкреатита* (ОП) лежат процессы аутоферментативного некролиза с возможным эндогенным инфицированием и вовлечением в патологический процесс тканей брюшинного пространства, брюшной полости и систем органов внебрюшинной локализации [1].

Согласно современным представлениям об этиологии и патогенезе, ОП — это мультифакториальное заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов и различных факторов внешней среды [2]. Несмотря на то что исследователи в разных странах изучают гены, отвечающие за экзокринную функцию поджелудочной железы [3–6], гены биотрансформации ксенобиотиков [2, 7], цитокинов [8, 9], антиоксидантной системы [10], вопросы, касающиеся генетических механизмов развития ОП и его осложнений, изучены недостаточно [2].

Несомненно, важную роль в развитии ОП играют действие токсичных веществ и нарушение регуляции процессов про- и антиоксидантной защиты. Так, в ходе 1-й фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения токсичного вещества молекула обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционноспособной и легче растворяющейся в воде [10–12]. В этом принимают участие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ.

НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктаза 1 (*NQO1*) — цитозольный фермент, который катализирует

двухэлектронное восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул, защищая таким образом клетку от окислительного стресса [13]. В то же время *NQO1* метаболически активирует некоторые канцерогены, такие как нитрозамины и гетероциклические амины, которые присутствуют в табачном дыме и пище [14]. Активность фермента находится в прямой зависимости от присутствия того или иного полиморфного варианта гена.

Ген *NQO1* локализован на 16-й хромосоме в локусе 16q22.1. Замена (609C>T, rs1800566, Pro187Ser) выражается тремя фенотипами: фенотип (Pro/Pro) характеризуется полной, или нормальной, активностью фермента, гетерозиготный фенотип (Pro/Ser) — трехкратным снижением активности фермента, а гомозиготный фенотип (Ser/Ser) — отсутствием ферментативной активности [14]. Согласно результатам мета-анализов, установлена взаимосвязь данного SNP с риском развития заболеваний органов пищеварительной системы [15].

До настоящего времени ген *NQO1* не рассматривали в качестве возможного фактора предрасположенности к развитию ОП, хотя патогенетическая значимость его в отношении ОП представляется возможной.

Цель настоящего исследования — изучение ассоциации полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* с риском развития ОП у жителей Курской области.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 349 неродственных больных ОП (105 женщин и 244 мужчины) русской национальности, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях стационаров г. Курска в период с 2012 по 2015 г., и 329 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) (115 женщин и 214 мужчин). Средний возраст больных $48,9 \pm 13,1$, здоровых лиц $47,8 \pm 12,1$.

Диагноз ОП устанавливали с использованием современной классификации ОП, разработанной Российским обществом хирургов в 2014 г. с учётом классификации Атланта-92 и её модификаций, предложенных в 2011 г. (г. Кочин) Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г., а также общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализы крови) и инструментальных (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография поджелудочной железы, эзофагогастродуоденоскопия) методов исследования.

У всех обследованных проводили забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа и биохимических исследований. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. С целью генотипирования полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* проводили ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы «Applied Biosystems» (США).

Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов гена *NQO1* с риском раз-

вития ОП использовали критерий χ^2 и *отношение шансов* (OR) с 95% *доверительными интервалами* (CI). Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft», США).

Результаты исследования

Данные о частоте выявления аллелей и генотипов полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* представлены в табл. 1. Генотипы исследуемого полиморфизма находились в соответствии с распределением Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Как видно из табл. 1, нами была установлена ассоциация генотипа Т/Т с развитием ОП (OR=4,20; 95% CI 1,19–14,89; $p=0,02$).

При изучении ассоциации полиморфизма с *острым небилиарным панкреатитом* (ОНП) определяется усиление связи с генотипом Т/Т (OR=4,79; 95% CI 1,34–17,16; $p=0,01$) (табл. 2).

Проведенный стратифицированный анализ по полу показал, что у пациентов мужского пола с генотипом более вероятно развитие ОНП (OR=3,32; 95% CI 0,91–12,06; $p=0,05$) (табл. 3).

Поскольку среди факторов риска развития ОП особое место занимает злоупотребление алкогольными напитками, нами было изучено влияние объема выпитого (менее 199 г и более 200 г чистого этанола в неделю), частоты употребления алкоголя (2 раза и менее в месяц и более 1 раза в неделю) и его длительности, т.е. алкогольного анамнеза (до 10 лет и более 10 лет), и курения на развитие ОП (табл. 4).

Изучение ассоциации генотипов полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* с риском развития ОНП показало, что риск развития заболевания повышен у пациентов с генотипом ТТ независимо от объема употребляемого алкоголя и длительности алкогольного анамнеза, а также у курящих и пациентов с генотипом СТ при употреблении алкоголя более 10 лет, даже пьющих менее 199 г этанола в неделю. У пациентов с генотипом СС при употреблении алкогольных напитков 2 раза и менее в месяц независимо от объема выпитого редко развивается ОНП.

Таблица 1

Частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц

Генотипы/ аллели	Больные ОП (n=349)		Здоровые лица (n=329)		χ^2 (p)	OR (95%CI)
	абс.число	%	абс.число	%		
609C/C	227	65,0	228	69,3	1,39 (0,24)	1,21 (0,88—1,67)
609C/T	109	31,2	98	29,8	0,17 (0,68)	1,07 (0,77—0,48)
609T/T	13	3,7	3	0,9	5,82 (0,02)	4,20 (1,19—14,89)
609C	0,807		0,842		2,92 (0,09)	1,28 (0,96—1,69)
609T	0,193		0,158			

Таблица 2

Частота выявления аллелей и генотипов полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* в группах больных острым небилиарным панкреатитом и здоровых лиц

Генотипы/ аллели	Больные ОНП (n=284)		Здоровые лица (n=329)		χ^2 (p)	OR (95%CI)
	абс.число	%	абс.число	%		
609C/C	177	62,3	228	69,3	3,31 (0,07)	1,36 (0,98—1,91)
609C/T	95	33,5	98	29,8	0,95 (0,33)	1,18 (0,84—1,67)
609T/T	12	4,2	3	0,9	7,01 (0,01)	4,79 (1,34—17,16)
609C	0,790		0,842		5,42 (0,02)	3,32 (1,06—1,89)
609T	0,210		0,158			

Таблица 3

Частота выявления аллелей и генотипов полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* в группах мужчин, больных острым небилиарным панкреатитом, и здоровых лиц

Генотипы/ аллели	Больные ОНП (n=244)		Здоровые лица (n=214)		χ^2 (p)	OR (95%CI)
	абс.число	%	абс.число	%		
609C/C	151	61,9	154	72,0	5,20 (0,02)	1,58 (1,07—2,35)
609C/T	82	33,6	57	26,6	2,62 (0,11)	1,39 (0,93—2,09)
609T/T	11	4,5	3	1,4	3,71 (0,05)	3,32 (0,91—12,06)
609C	0,787		0,853		6,65 (0,01)	1,57 (1,11—2,21)
609T	0,213		0,147			

Таблица 4

Анализ влияния курения, длительности, объема и частоты употребления алкогольных напитков, полиморфизма (rs1800566) гена *NQO1* на развитие острого небилиарного панкреатита

Фактор риска/ генотипы	Больные ОНП, абс. число (%)		Здоровые лица, абс. число (%)		OR (95% CI) <i>P</i> _{-value2}	
	без фактора риска	с фактором риска	без фактора риска	с фактором риска	без фактора риска	с фактором риска
Курение						
609C/C	4 (57,1)	132 (63,5)	11 (73,3)	84 (72,4)	<i>n</i> =22 2,06 (0,31–13,57)	<i>n</i> =324 12,32 (0,72–212,28) 0,02
609C/T	3 (42,9)	66 (31,7)	4 (26,7)	32 (27,6)		
609T/T	—	10 (4,8)	—	—		
Употребление алкогольных напитков по частоте						
609C/C	55 (55)	95 (66,9)	53 (81,5)	62 (69,7)	<i>n</i> =165 3,61 (1,72–7,58) 0,0005	<i>n</i> =142+89 3,21 (0,37–27,95) 0,26
609C/T	39 (39)	42 (29,6)	11 (16,9)	26 (29,2)		
609T/T	6 (6)	5 (3,5)	1 (1,6)	1 (1,1)		
Употребление алкогольных напитков более 10 лет						
609C/C	83 (63,4)	67 (60,4)	69 (74,2)	46 (74,2)	<i>n</i> =224 14,5 (8,83–252,36) 0,01	<i>n</i> =173 2,09 (1,03–4,24) 0,04
609C/T	39 (29,8)	42 (37,8)	24 (25,8)	14 (22,6)		
609T/T	9 (6,9)	2 (1,8)	—	2 (3,2)		
Употребление алкогольных напитков объемом более 200 г per week						
609C/C	65 (58,6)	85 (64,4)	75 (76,5)	40 (70,2)	<i>n</i> =209 7,53 (0,93–61,36) 0,03	<i>n</i> =189 1,3 (0,13–12,8) 0,82
609C/T	38 (34,2)	44 (33,3)	22 (22,5)	16 (28,1)		
609T/T	8 (7,2)	3 (2,3)	1 (1)	1 (1,8)		

Обсуждение результатов исследования

Изучение полиморфизмов генов антиоксидантной системы — одно из направлений интенсивных исследований, проводимых с целью раскрытия патогенетических механизмов развития и течения заболеваний органов ЖКТ, в том числе поджелудочной железы [10–14].

Так, J. Chen и соавт. [16] обнаружили ассоциацию аллеля Ser с высоким риском развития колоректального рака среди кавказцев. Xian-E Peng и соавт. [17] установили, что среди китайцев риск развития колоректального рака выше у курящих и ниже у пациентов, употребляющих в пищу чай, свежие фрукты и овощи. Также отмечено, что генотипы 609СТ и ТТ гена *NQO1* связаны с повышенным риском развития колоректального рака у китайцев, эта ассоциация усиливается при употреблении алкоголя и курении. В исследовании с участием европейцев чешского происхождения не установлено значимой ассоциации полиморфизма 609С>Т гена *NQO1* с риском развития рака поджелудочной железы [18]. Основные неблагоприятные факторы образа жизни, такие как курение, употребление алкоголя, кофе и чая, также не повлияли на риск развития заболевания. Однако среди японцев обнаружена связь аллеля С с развитием хронического алкогольного панкреатита [10], высокий уровень экспрессии *NQO1* был обнаружен у курящих пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, хотя ассоциации генотипов и аллелей с развитием заболевания не выявлено [11].

В рамках настоящего исследования впервые выявлена ассоциация полиморфизма (rs1800566) генотипа Т/Т гена *NQO1* с повышенным риском развития ОП, в большей степени ОНП, у мужчин. Также установлено, что риск развития заболевания повышен у пациентов с генотипом ТТ независимо от объема употребляемого алкоголя и длительности алкогольного анамнеза, а также у курящих и пациентов с генотипом СТ при употреблении алкоголя более 10 лет, даже пьющих менее 199 г этанола в неделю. У пациентов с генотипом СС при употреблении алкогольных напитков 2 раза и менее в месяц независимо от объема выпитого редко развивается ОНП.

Активность фермента находится в прямой зависимости от присутствия того или иного полиморфного варианта гена. Замена (609С>Т, rs1800566, Pro187Ser) выражается тремя фенотипами: фенотип (Pro/Pro) характеризуется полной, или нормальной, активностью фермента, гетерозиготный фенотип (Pro/Ser) — трехкратным снижением активности энзима, гомозиготный фенотип (Ser/Ser) — отсутствием ферментативной активности [14].

Таким образом, отсутствие ферментативной активности НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы 1 (*NQO1*) у пациентов приводит к тому, что образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул агрессивно воздействует на клетку, способствуя развитию окислительного стресса, вследствие чего повышается риск развития острого небилиарного панкреатита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Агапов М.А. Анти-медиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. Хирургия 2010; (3):54-61 [Gorsky V.A., Koval'chuk L.V., Agapov M.A. Anti-mediator therapy in complex treatment of acute destructive pancreatitis. Khirurgiya 2010; (3):54-61].
2. LaRusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2011; (27): 467-74.
3. Cho S.M., Shin S., Lee K.A. PRSS1, SPINK1, CFTR, and CTSC Pathogenic Variants in Korean Patients With Idiopathic Pancreatitis. Ann Lab Med 2016 Nov; 36(6):555-60.
4. Wang W., Sun X.T., Weng X.L. et al. Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study. Br Med J 2013; (3):003150.
5. Masamune A., Nakano E., Kume K. et al. PRSS1 c.623G>C (p.G208A) variant is associated with pancreatitis in Japan. Gut 2014; 63:366.
6. Самгина Т.А., Бушуева О.Ю., Назаренко П.М., Полоников А.В. Связь полиморфизма HindIII гена липопроteinлипазы с развитием острого небилиарного панкреатита: пилотное исследование. Бюл экспер биол и мед 2016;(1): 92-6 [Samgina T.A., Bushueva O.Yu., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. Association of HindIII lipoproteinlipase genetic polymorphism with acute non-biliary pancreatitis: the pilot study. Byul eksper biol i med 2016; (1):92-6].
7. Ockenga J., Strunck S., Post C. et al. The role of epoxide hydrolase Y113H gene variant in pancreatic diseases. Pancreas 2009 May; 38(4):97-101.
8. Yin Y.W., Sun Q.Q., Feng J.Q. et al. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: asystematic review and meta-analysis. Mol Biol Rep 2013 Oct; 40(10):5931-41.
9. Самгина Т.А., Бушуева О.Ю., Назаренко П.М., Полоников А.В. Связь промоторного полиморфизма –308 G>A гена фактора некроза опухоли с тяжестью течения острого панкреатита у русской популяции жителей Курской области. Экспер и клин гастроэнтерол 2014; (9):17-20 [Samgina T.A., Bushueva O.Yu.,

- Nazarenko P.M., Polonikov A.V.* Association of -308 G>A tumor necrosis factor promotor genetic polymorphism with severity of acute pancreatitis in the Russian population of Kursk region. *Eksper i klin gastroenterol* 2014; (9):17-20].
10. *Maruyama K., Harada S., Yokoyama A., Mizukami S.* et al. Association analyses of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, NQO1, NAT2, LPL, PRSS1, PSTI, and CFTR with chronic alcoholic pancreatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 2010 Feb;34:34-8.
 11. *Lyn-Cook B.D., Yan-Sanders Y., Moore S., Hammons G.J.* Increased levels of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in pancreatic tissues from smokers and pancreatic adenocarcinomas: A potential biomarker of early damage in the pancreas. *Cell Biol Toxicol* 2006 Mar;22(2):73-80.
 12. *Bartsch H., Malaveille C., Lowenfels A.B.* et al. Genetic polymorphism of N-acetyl transferases, glutathione S-transferase M1 and NAD(P)H: quinone oxidoreductase in relation to malignant and benign pancreatic disease risk. The International Pancreatic Disease Study Group. *Eur J Cancer Prev* 1998 Jun; 7(3):215-23.
 13. *Zhang J., Schulz W.A., Li Y., Wang R.* Association of NAD (P)H: quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. *Carcinogenesis* 2003; 24(5):905-9.
 14. *Sunaga N., Kohno T., Yanagitani N.* et al. Contribution of the NQO1 and GSTT1 polymorphisms to lung adenocarcinoma susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:730-8.
 15. *Liu C.H., Lin X.C., Xie F., Shao F., Zhu C.L., Huang Q.* NAD (P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T gene polymorphism association with digestive tract cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(4): 2349-54.
 16. *Chen J., Lin Y., Zhang R.* et al. Contribution of NAD(P)H Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) Pro187Ser Polymorphism and Risk of Colorectal Adenoma and Colorectal Cancer in Caucasians: A Meta-analysis. *Arch Med Res* 2012;43:58-66.
 17. *Xian-E Peng, Ying-Ying Jiang, Xi-Shun Shi, Zhi-Jian H.* NQO1609C>T polymorphism interaction with tobacco smoking and alcohol drinking increases colorectal cancer risk in a Chinese population. *Gene* 2013; 105-10.
 18. *Mohelnikova-Duchonova B.* Superoxide dismutase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: quinone oxidoreductase polymorphisms and pancreatic cancer risk. *Pancreas* 2011 Jan.; 40(1):72-8.

Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

А.И. Ульянин¹, Ю.М. Полуэктов², Е.А. Полуэктова¹,
Ч.С. Павлов¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; НИО Инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² ДОП МШ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Long-term results of irritable bowel syndrome treatment

A.I. Ulyanin¹, Yu.M. Poluektov², Ye.A. Poluektova¹, Ch.S. Pavlov¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology; Biomedicine scientific and technology park, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² «Meditsina buduschego» international college administration of educational program Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Определить длительность ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после проведения терапии мультиштаммовым пробиотическим препаратом, регулятором моторики или препаратом из группы спазмолитиков.

Материал и методы. В исследование были включены 87 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) или СРК в сочетании с функциональной диспепсией (ФД), у которых диагноз был подтвержден соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний, что было установлено при проведении лабораторных и инструментальных исследований. У 42 пациентов заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 45 больных — с преобладанием запора (СРК-З).

Aim of investigation. To estimate duration of remission of irritable bowel syndrome after treatment by multi-strain probiotic drug, motility regulator or antispasmodic medication.

Material and methods. Original study included overall 87 patients with irritable bowel syndrome (IBS) or IBS in combination with functional dyspepsia (FD) in whom the diagnosis was confirmed according to compliance of symptoms to the Rome-III criteria and absence of organic diseases according to laboratory and instrumental investigation. In 42 patients diarrhea-predominant variant of IBS was diagnosed (IBS-D), in 45 patients — constipation-predominant (IBS-C). All patients enrolled in original study underwent monotherapy by probiotic agent, motility regulator trimebutine or spasmolytic drug. The probiotic agent

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics medical faculty, Sechenov University, head of Scientific Research Department of the innovation therapy, Sechenov University

Поступила: 21.12.2017 / Received: 21.12.2017

Всем больным, включенным в исследование, проводили монотерапию пробиотическим препаратом, регулятором моторики тримебутином или препаратом из группы спазмолитиков. Пробиотический препарат (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) был назначен 15 пациентам с СРК-Д и 15 пациентам с СРК-З, регулятор моторики (тримебутин) — 12 и 15 больным соответственно, спазмолитики получали 15 больных с СРК-Д и 15 — с СРК-З. У всех пациентов к окончанию 28-го дня лечения была достигнута клиническая ремиссия заболевания (снижение общего балла, полученного при тестировании с использованием Опросника «7×7», на 50% и более). Через 30, 45 и 60 дней после окончания терапии в телефонном интервью пациентам были заданы вопросы относительно их самочувствия. Статистической обработке подвергали ответы пациентов, не получавших поддерживающую терапию.

Результаты. Через 30 дней после завершения курса медикаментозной терапии в ремиссии оставались 73,3% пациентов с СРК-Д, у которых предыдущее обострение было купировано с помощью пробиотика, 75% больных после лечения регулятором моторики и 60% пациентов, принимавших спазмолитики. Среди пациентов с СРК-З через 30 дней после окончания лечения ремиссия сохранялась у 60% больных, леченных пробиотиком, у 80% пациентов, получавших регулятор моторики, и у 60% пациентов, принимавших спазмолитики.

Спустя 45 дней хорошее самочувствие сохранялось у 47% больных с СРК-Д, леченных пробиотиками, у 58% пациентов, принимавших регуляторы моторики, и у 47% пациентов после терапии спазмолитиками. Среди пациентов с СРК-З через 1,5 мес жалоб не предъявляли 33,3% пациентов, получавших пробиотик, 46,3% больных, принимавших тримебутин, и 33,3% пациентов, у которых ремиссия была достигнута после проведения терапии спазмолитиком.

Через 60 дней в группе СРК-Д в ремиссии оставались 20% больных, леченных пробиотиком, 20% больных, принимавших тримебутин, и 33% пациентов, получавших спазмолитик. Среди пациентов с СРК-З клиническая ремиссия сохранялась у 20, 33 и 20% больных соответственно.

Статистически достоверных различий между группами пациентов с СРК-Д и СРК-З не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Согласно полученным данным, медикаментозно индуцированная ремиссия у большинства пациентов с СРК непродолжительная. Длительность ремиссии не зависит ни от варианта течения заболевания, ни от группы препаратов, с помощью которых она была достигнута.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пробиотики, спазмолитики.

(*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) was prescribed to 15 patients with IBS-D and 15 patients with IBS-C, motility regulator (trimebutine) — respectively to 12 and 15 patients, antispasmodic was used in 15 patients with IBS-D and 15 — with IBS-C. All patients at the end of 28th day of treatment achieved clinical remission of the disease (decrease of the total score of «7×7» Questionnaire for 50% and more). At the 30, 45 and 60 days after treatment secession in patients had telephone interview with health-related questions. Patients' responses of those who received no maintenance therapy were statistically analyzed.

Results. In 30 days secession of pharmaceutical therapy 73.3% of patients with IBS-D who received probiotic therapy during relapse maintained clinical remission, 75% of patients often motility regulator treatment and 60% of those who received antispasmodic medications. Of patients with IBS-C in 30 days after treatment termination remission was maintained in 60% of those after probiotic treatment, in 80% of the motility regulator treatment and in 60% antispasmodic therapy.

In 45 days 47% of IBS-D patients treated by probiotics had sense of well-being, 58% of those who received motility regulators and 47% of patients who received antispasmodics previously. Of IBS-C patients in 1.5 months 33.3% of those, who received probiotic were symptomless, 46,3% of patients after trimebutine therapy and 33,3% of patients who achieved remission after antispasmodic therapy.

In 60 days of IBS-D 20% in the group of patients remained in remission after probiotic treatment, 20% after trimebutine therapy and 33% after antispasmodic. Of IBS-C patients 20, 33 and 20% of patients respectively maintained clinical remission.

No statistically significant differences between groups of patients with IBS-D and IBS-C were revealed ($p > 0.05$).

Conclusion. According to the obtained data, pharmacologically induced remission in the most of IBS cases is short-term. Remission duration depend neither on clinical variant of disease, nor on the group of drugs applied for remission induction.

Key words: irritable bowel syndrome, probiotics, spasmolytics.

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктов Ю.М., Полуэктова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-26-32

For citation: Ulyanin A.I., Poluektov Yu.M., Poluektova Ye.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Long-term results of irritable bowel syndrome treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-26-32

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее часто наблюдающимся функциональным заболеваниям *желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*. Распространенность СРК составляет в среднем 9,8–12,8% [1], при этом у 27,0–82,6% пациентов с СРК отмечаются симптомы *функциональной диспепсии (ФД)* [2–4]. При развитии заболевания значительно ухудшается качество жизни и снижается социальная активность больных, а также требуются значительные материальные затраты на обследование и лечение [5]. Эффективность большинства рекомендованных для лечения СРК лекарственных препаратов и схем (спазмолитики, слабительные, антидиарейные препараты) остается невысокой, что свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза заболевания. Подходы к лечению сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ (например, СРК и ФД) не разработаны.

При проведении курса стандартной терапии ремиссии удается достичь у 67,2% пациентов с СРК, самочувствие 32,8% больных остается плохим в среднем в течение 318 дней в году [6, 7].

Терапия психотропными препаратами, проводимая пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ, приводит к увеличению продолжительности ремиссии, однако большое число таких больных отказываются от приема психотропных средств в связи с развитием побочных эффектов [7, 8].

Таким образом, пока не разработаны оптимальные схемы для достижения и поддержания ремиссии у данной категории пациентов.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 87 из 200 обследованных пациентов, у которых диагноз СРК и СРК в сочетании с ФД был подтвержден соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний согласно результатам обследования, проведенного в соответствии с «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника» [8] и «Рекомендациями

Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии» [9].

Всем больным, включенным в исследование, в разное время проводили монотерапию пробиотическим препаратом, регулятором моторики тримебутином или препаратом из группы спазмолитиков.

В отобранной группе больных было 56 женщин и 31 мужчина; средний возраст пациентов 31,5 [29,0; 41,0] года.

У 42 пациентов на момент назначения лечения заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи, у 45 больных — с преобладанием запора.

В группе больных с СРК-Д было 14 мужчин и 28 женщин, средний возраст 33,5 [28,0; 44,0] года. Длительность анамнеза у пациентов с данным вариантом течения заболевания составила 26 [19,8; 70,1] мес.

В группе пациентов с СРК-З было 13 мужчин и 33 женщины, средний возраст 30,5 [29,0; 44,5] года. Длительность анамнеза в среднем составила 55,8 [24,2; 129,2] мес.

Различия между группами по данным показателям не достигли статистически значимого уровня ($p > 0,05$) (табл. 1).

Пробиотический препарат (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) был назначен 15 пациентам с СРК-Д и 15 пациентам с СРК-З, регулятор моторики (тримебутин) — 12 и 15 больным соответственно, спазмолитики (гиосцина бутилбромид, мебеверин) — 15 и 15 больным.

У всех пациентов к окончанию 28-го дня лечения была достигнута клиническая ремиссия заболевания (снижение общего балла по Опроснику «7×7» на 50% и более) [10] (табл. 2).

Через 30, 45 и 60 дней после окончания терапии в телефонном интервью пациентам были заданы вопросы относительно их самочувствия.

Ваше самочувствие после завершения курса лечения:

не изменилось,

ухудшилось.

Принимаете ли Вы какие-либо препараты по поводу наблюдающихся у Вас симптомов заболевания?

Таблица 1

Сравнение пациентов из групп СРК-Д и СРК-З по полу, возрасту, длительности анамнеза и возрасту начала заболевания

Показатель	СРК-Д (n=42)	СРК-З (n=45)	p
Соотношение мужчины/женщины	14/28	13/33	>0,05
Возраст пациентов в группе, Ме [–ДИ; +ДИ]	33,5 [28,0; 44,0]	30,5 [29,0; 44,5]	>0,05
Длительность анамнеза, мес	26,0 [19,8; 70,1]	55,8 [24,2; 129,2]	>0,05

Таблица 2

Опросник «7×7»

	Были ли у Вас в течение последних 7 дней следующие жалобы?	Нет	1 раз в неделю и реже	2–3 раза в неделю	Ежедневно	Несколько раз в день	Степень выраженности
1	Боль в области желудка (в верхней и средней частях живота)?						Незначительная Умеренная Выраженная
2	Чувство жжения в области желудка (в верхней и средней частях живота)?						Незначительное Умеренное Выраженное
3	Чувство переполнения в области желудка (в верхней и средней частях живота) после еды?						
4	Раннее насыщение (возникает раннее чувство сытости)?						
5	Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника?						Незначительная Умеренная Выраженная
6	Вздутие живота						Незначительное Умеренное Выраженное
7	Изменение консистенции кала и/или частоты дефекации: менее 3 раз в неделю Да более 3 раз в день жидкий или кашицеобразный твердый или «орешками»						

Статистической обработке были подвергнуты ответы пациентов, не получавших никакой поддерживающей терапии.

Результаты исследования

Через 30 дней после завершения курса медикаментозной терапии в ремиссии оставались 11 (73,3%) из 15 пациентов с СРК-Д, у которых предыдущее обострение было купировано с помощью пробиотика, 9 (75%) из 12 — после терапии регулятором моторики и 9 (60%) из 15 пациентов, леченных спазмолитиками. Достоверных различий по числу больных между подгруппами не выявлено ($p>0,05$).

Среди пациентов с СРК-З через 30 дней после окончания лечения ремиссия сохранялась у 9 (60%) из 15 больных, леченных пробиотиком, у 12 (80%) из 15 пациентов, получавших регулятор моторики, и у 9 (60%) из 15 пациентов, принимавших спазмолитики. Достоверных различий по числу больных между подгруппами также не выявлено ($p>0,05$).

Через 1,5 мес (45 дней) из 11 пациентов с СРК-Д, оставшихся в ремиссии к 30-му дню наблюдения, хорошее самочувствие сохранялось у 7 (47% от исходного уровня) больных, леченных пробиотиками, у 7 из 9 (58% от исходного уровня) больных, принимавших регуляторы моторики, и у 7 из 9 (47% от исходного уровня) больных, получавших спазмолитики.

Из 9 пациентов с СРК-З, оставшихся в ремиссии, через 1,5 мес жалоб не предъявляли 5 (33,3% от исходного уровня) больных, получавших пробиотик, 7 из 12 (46,3% от исходного уровня) больных, леченных тримебутином, и 5 из 9 (33,3% от исходного уровня) пациентов, у которых ремиссия была достигнута после приема спазмолитика.

Достоверных различий по числу больных, оставшихся в ремиссии, между подгруппами СРК-З и СРК-Д не выявлено ($p>0,05$).

Через 2 мес (60 дней) в ремиссии оставались 2 (20% от исходного уровня) пациента с СРК-Д, леченных пробиотиком, 3 (20% от исходного уровня) больных, принимавших тримебутин, и 4

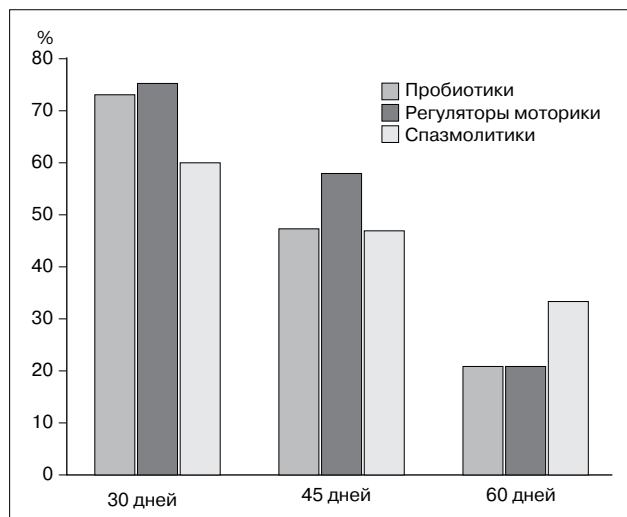


Рис. 1. Длительность сохранения клинической ремиссии у пациентов с СРК-Д, получавших в качестве монотерапии пробиотики, регуляторы моторики или спазмолитики

Fig. 1. Duration of remission maintenance in IBS-D patients receiving monotherapy by probiotics, motility regulators or spasmolytics

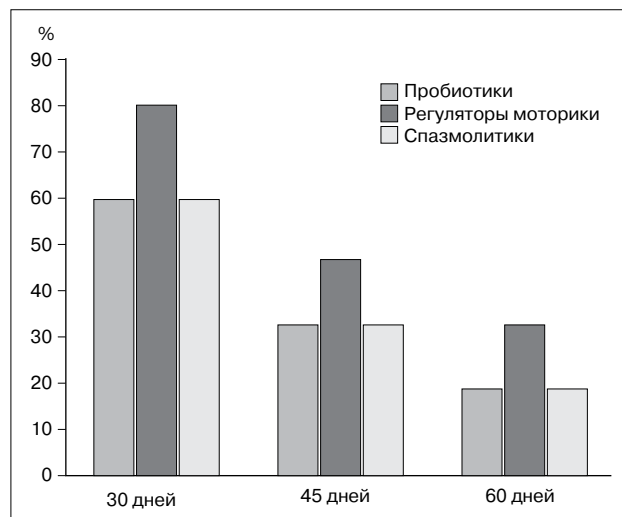


Рис. 2. Длительность сохранения клинической ремиссии у пациентов с СРК-С, получавших в качестве монотерапии пробиотики, регуляторы моторики или спазмолитики

Fig. 2. Duration of remission maintenance in IBS-C patients receiving monotherapy by probiotics, regulators of motility or spasmolytics

(33% от исходного уровня) больных, получавших спазмолитики.

Среди пациентов с СРК-С в состоянии клинической ремиссии оставались 3, 4 и 3 больных соответственно (20, 33 и 20% от исходного уровня; $p > 0,05$; рис. 1, 2).

Таким образом, согласно полученным данным, медикаментозно индуцированная ремиссия у большинства пациентов с СРК непродолжительная. Длительность ремиссии не зависит ни от варианта течения заболевания, ни от группы препаратов, с помощью которых ее удалось достичь.

Обсуждение результатов исследования

На основании результатов анализа полученных нами данных целесообразным представляется рассмотреть вопрос о назначении пациентам противоречивой терапии.

Препарат, используемый для предотвращения ухудшения самочувствия больных с функциональными заболеваниями ЖКТ, должен оказывать влияние на каждый из механизмов формирования симптомов, а также обладать высоким профилем безопасности, например благодаря включению в его состав только растительных компонентов.

В настоящее время получены данные о существенном изменении кишечной микробиоты у пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами. Так, у больных с СРК отмечается уменьшение степени микробного разнообразия, а также количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, пропионабактерий,

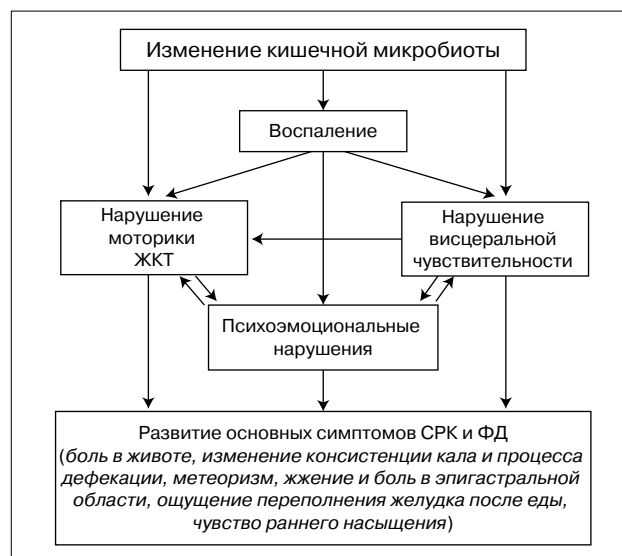


Рис. 3. Основные патогенетические механизмы развития симптомов СРК и СРК в сочетании с ФД

Fig. 3. Basic pathogenic mechanism of symptom development in IBS and IBS combined to FD

принимающих участие в синтезе оксида азота [11–13], что приводит к развитию воспаления в кишечной стенке. В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, приводящая к формированию центральной сенситизации и опосредованно к нарушению моторики кишки [14].

Кроме того, изменение состава кишечной микробиоты оказывает прямое влияние на дви-

гательную активность кишечника (например, вследствие уменьшения концентрации КЖК, оказывающих стимулирующее действие на энтерохромаффинные клетки [15], снижения уровня синтезируемого оксида азота [16]), а также приводит к формированию эмоциональных нарушений из-за снижения способности измененной кишечной микробиоты синтезировать нейромедиаторы (например, ГАМК синтезируется лакто- и бифидобактериями, образуя единый пул с эндогенной фракцией ГАМК) [17, 18].

Таким образом, на основании анализа приведенных в литературе данных можно обоснованно считать нарушение кишечной микробиоты у пациентов с СРК ключевым фактором, запускающим каскад событий, таких как формирование воспаления кишечной стенки, изменение моторики ЖКТ, снижение порога чувствительности рецепторов ЖКТ, эмоциональные расстройства, приводящих к формированию симптомов заболевания (рис. 3).

Следовательно, препарат, выбираемый для поддержания ремиссии у пациентов с СРК, на

фоне высокого профиля безопасности должен оказывать пробиотическое/пребиотическое, противовоспалительное действие, снижать висцеральную чувствительность, нормализовывать моторику кишки и оказывать влияние на эмоциональную сферу.

Выводы

Продолжительность ремиссии у пациентов с СРК непродолжительная.

Длительность ремиссии не зависит ни от варианта течения заболевания, ни от группы препаратов, с помощью которых ее удалось достичь.

Таким больным целесообразно назначать препараты для поддержания ремиссии, обладающие активностью в отношении большинства патогенетических механизмов формирования симптомов и высоким профилем безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
2. Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014 May;33(3):265-73.
3. Vakil N., Stelwag M. Shea E.P. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United Eur Gastroenterol J* 2016 Jun;4(3):413-22.
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(4):14-23 [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of the most commonly prescribed groups of drugs in functional gastrointestinal disorders: functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(4):14-23].
5. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17: 252-66.
6. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздражённого кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007 [Yurmanova Ye.N. Long-term treatment results and prognosis in irritable bowel syndrome patients: MD degree thesis. M; 2007].
7. Kleinstäuber M., Witthöft M., Steffanowski A., van Marwijk H., Hiller W., Lambert M.J. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Nov 7;(11):CD010628.
8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014;24(2):92-101 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and treatment: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association, Russian Association of coloproctology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(2):92-101].
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012;22(3):80-92 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(3):80-92].
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутков В.С. Возможности применения опросника «7х7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(3):24-32 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S.

- Potential of application of «7×7» questionnaire (7 symptoms in 7 days) assessment of symptom dynamics in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(3):24-32].
11. *Jeffery I.B., O'Toole P.W., Ohman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M., Simrén M.* An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012 Jul;61(7):997-1006.
 12. *Pozuelo M., Panda S., Santiago A.* Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015 Aug 4;5:12693.
 13. *Spiller R., Lam C.* An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:258-68.
 14. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ; 2013 [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional gastrointestinal disorders. M.: Medpress-inform; 2013].
 15. *Cash B.D., Chey W.D.* Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(11):1047-60.
 16. *Fichna J., Poole D., Veldhuis N.* Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits mouse colonic motility by activating NO-dependent enteric neurotransmission. *J Mol Med (Berl)* 2015 Dec;93(12):1297-309.
 17. *Sarkar Amar et.al.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016 Nov;39(11):763-81.
 18. *Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C.* γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113(2):411-7.

Влияние аллельных вариантов генов эндотелиальной дисфункции и системы свертывания крови на клинические проявления криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С

М.В. Соколова¹, Е.Е. Старостина¹, Т.Н. Краснова^{1,2}, Л.М. Самоходская¹, Т.П. Розина^{1,2}, В.Г. Авдеев^{1, 2}, М.Г. Артемова¹, Е.Б. Яровая¹, Н.А. Мухин^{1,2}

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Соколова Мария Вячеславовна — клинический ординатор. МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины. Контактная информация: maria_world@mail.ru

Sokolova Maria V. — resident, faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University. Contact information: maria_world@mail.ru

Старостина Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, терапевт. Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: starostinaee@gmail.com

Starostina Yekaterina Ye. — MD, gastroenterologist, physician. Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow State University. Contact information: starostinaee@gmail.com

Краснова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент. МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: krasnovamgu@yandex.ru

Krasnova Tatyana N. — MD, lecturer. Faculty of fundamental medicine of Lomonosov Moscow State University, Sechenov University. Contact information: krasnovamgu@yandex.ru

Самоходская Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент. МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины. Контактная информация: slm@fbm.msu.ru

Samokhodskaya Larisa M. — MD, lecturer. Faculty of fundamental medicine of Lomonosov Moscow State University. Contact information: slm@fbm.msu.ru

Розина Тэона Павловна — кандидат медицинских наук, доцент. МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: alrozin@ya.ru

Rozina Teona P. — MD, lecturer. Faculty of fundamental medicine of Lomonosov Moscow State University; Sechenov University. Contact information: alrozin@ya.ru

Авдеев Владимир Георгиевич — кандидат медицинских наук, доцент. МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины. Контактная информация: avdeevvg@gmail.com

Avdeyev Vladimir G. — MD, lecturer. Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University. Contact information: avdeevvg@gmail.com

Артемова Марина Геннадьевна — аспирант. МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины. Контактная информация: marinaffm@ya.ru

Artemova Marina G. — postgraduate student. Faculty of fundamental medicine of Lomonosov Moscow State University. Contact information: marinaffm@ya.ru

Яровая Елена Борисовна — доктор физико-математических наук, доцент. МГУ им. М.В. Ломоносова, механико-математический факультет. Контактная информация: yarovaya@mech.math.msu.su

Yarovaya Yelena B. — Dr. Sci. in Physics and Mathematics, lecturer, mechanics and mathematics faculty, Lomonosov Moscow State University. Contact information: yarovaya@mech.math.msu.su

Поступила: 17.09.2017 / Received: 17.09.2017

Clinical role of endothelial dysfunction and hemostasis gene allelic variants in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia

M.V. Sokolova¹, Ye.Ye. Starostina¹, T.N. Krasnova^{1,2}, L.M. Samokhodskaya¹, T.P. Rozina^{1,2}, V.G. Avdeyev^{1,2}, M.G. Artemova¹, Ye.B. Yarovaya¹, N.A. Mukhin^{1,2}

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education «Lomonosov Moscow State University», Moscow, the Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить влияние носительства аллельных вариантов генов эндотелиальной дисфункции и системы свертывания крови на развитие криоглобулинемического васкулита (КГВ) и его клинических проявлений у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы. В исследование были включены 72 пациента с ХГС и криоглобулинемией: 21 с КГВ и 51 без васкулита.

Результаты. Среди пациентов с КГВ была более распространена аллель Т гена NOS3 894 G/T, достоверно реже встречалась аллель Т гена ITGA2 807 C/T (ОШ=0,419), чаще — аллель С гена ITGB3 1565 T/C (ОШ=2,33). При многофакторном анализе независимым фактором риска оказалось количество мутантных аллелей (суммарный балл) генов NOS3 894 G/T, ITGA2 807 C/T и ITGB3 1565 T/C. Аллель Т гена NOS3 894 G/T достоверно реже выявляли у больных с поражением почек (15 и 45,5%; $p=0,035$) и пациентов с артериальной гипертензией (30 и 72,7%; $p=0,086$).

Выводы. Носительство генотипов GT гена NOS3894 G/T и CC гена ITGB31565 T/C ассоциировано с повышенным риском развития КГВ. Генотип TT гена ITGA2 807 C/T является «протективным». Суммарный балл — независимый предиктор развития КГВ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемический васкулит, полиморфизм генов, тромбофилия, гемостаз, тромбоцитарные рецепторы, эндотелиальная дисфункция.

Aim of investigation. To estimate the effect of carriage of endothelial dysfunction and hemostasis gene allelic variants on development of cryoglobulinemic vasculitis (CryoVas) and its clinical symptoms in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Material and methods. Original study included overall 72 patients with CHC and cryoglobulinemia: 21 patients had CryoVas, 51 — CHC without vasculitis.

Results. The T allele of NOS3 894 G/T gene was more frequent, T allele of ITGA2 807 C/T gene (OR = 0.419) was less common and C allele of ITGB3 1565 T/C gene was more frequent (OR=2.33) in CryoVas patients. Multivariate assay revealed the number of mutant alleles («total score») of NOS3 894 G/T, ITGA2 807 C/T and ITGB3 1565 T/C genes as independent risk factor. The T allele of NOS3 894 G/T gene was found in patients with renal disease significantly less frequently (15% vs 45.5%; $p=0.035$) as well as in patients with systemic hypertension (30% and 72.7%; $p=0.086$).

Conclusions. Carriage of GT genotype of NOS3 894 G/T gene and CC genotype of ITGB3 1565 T/C gene is associated with high risk of CryoVas development. The TT genotype of ITGA2 807 C/T gene possess «protective» properties. The «total score» is independent predictor of CryoVas development.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinemic vasculitis, genetic polymorphism, thrombophilia, hemostasis, platelet receptors, endothelial dysfunction.

Для цитирования: Соколова М.В., Старостина Е.Е., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Розина Т.П., Авдеев В.Г., Артемова М.Г., Яровая Е.Б., Мухин Н.А. Влияние аллельных вариантов генов эндотелиальной дисфункции и системы свертывания крови на клинические проявления криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):33-40 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-33-40

For citation: Sokolova M.V., Starostina Ye.Ye., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Rozina T.P., Avdeyev V.G., Artemova M.G., Yarovaya Ye.B., Mukhin N.A. Clinical role of endothelial dysfunction and hemostasis gene allelic variants in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):33-40 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-33-40

Введение

Течение хронического гепатита С (ХГС) у части больных сопровождается многочисленными иммунологическими феноменами. Один из наиболее часто выявляемых и клинически значимых — смешанная криоглобулинемия (КГ), ассоциированная с развитием криоглобулинеми-

ческого васкулита (КГВ) [1, 2]. Вместе с тем не у всех больных, в сыворотке крови которых обнаруживают криоглобулины, развивается системный васкулит [1, 3]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и тромбофилические состояния при иммуновоспалительных заболеваниях вносят значимый вклад в повреждение органов и тканей в связи с выраженной ишемией, что может слу-

жить дополнительным фактором риска прогрессирования заболеваний. Согласно данным литературы, полиморфизм генов, контролирующих ЭД и систему свертывания, при ряде системных заболеваний может оказывать значимое влияние на их клинические проявления [4].

Независимо от стадии фиброза печени и активности ХГС поражение внутренних органов в рамках КГВ может быть ведущим симптомом в клинической картине заболевания и стать причиной смерти пациента. В связи с этим представляется актуальным поиск предикторов развития и течения КГВ, в том числе генетических факторов.

Цель исследования — оценить влияние носительства аллельных вариантов генов ЭД (NOS3 894 G/T, MTHFR 677 C/T, CYBA 242 C/T) и системы свертывания крови (ITGA2 807 C/T и ITGB3 1565 T/C) на развитие КГВ и его клинических проявлений у пациентов с ХГС.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 72 пациента с ХГС и феноменом КГ в возрасте от 28 до 76 лет, наблюдавшиеся с июня 2001 г. по июнь 2013 г. в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (Университетская клиническая больница № 3) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Критериями включения являлись: установленный диагноз ХГС (наличие маркеров вирусного гепатита С — анти-HCV и HCV РНК, выявленных с помощью *полимеразной цепной реакции* — ПЦР, в течение более 6 мес), а также обнаружение криоглобулинов в сыворотке крови по методу R. Pellicano (1999). У 21 пациента в соответствии с критериями, разработанными S. De Vita и соавт. [5], диагностирован КГВ. У 51 больного в сыворотке крови обнаружены криоглобулины, однако отсутствовали клинические проявления КГВ.

Среди больных, включенных в исследование, были 22 (30,6%) мужчины и 50 (69,4%) женщины, среди пациентов с КГВ — 3 (14,3%) и 18 (85,7%) соответственно, в группе КГ без васкулита — 19 (37,3%) и 32 (62,7%).

Для дополнительного сравнительного анализа в обеих группах были выбраны пациенты с *длительностью заболевания* (ДЗ) 20–45 лет (10 человек из группы КГВ и 25 — из группы КГ). Это позволило исключить участие временного фактора в развитии КГВ.

Геномную ДНК выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной ЭДТА, с помощью коммерческого набора QIAmp DNA Blood Mini Kit и автоматической станции QIAcube™ (QIAGEN, Германия). Полиморфизм исследуемых генов определяли с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального вре-

мени и анализом кривых плавления с использованием коммерческих наборов реагентов фирмы «ДНК-технология» на детектирующем амплификаторе DTrime (ООО «ДНК-технология», Россия).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ STATISTICA 8 и Excel 2013. Для анализа качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний критерий Фишера, количественных переменных — параметрический критерий (t-критерий Стьюдента) и непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Многофакторный анализ проводили методом логистической регрессии в программе STATISTICA 8. Вычисление *отношения шансов* (ОШ) и 95% *доверительного интервала* (ДИ), а также выбор модели риска с помощью теста отношения правдоподобия осуществляли в программе SNPStats.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследование были включены 72 пациента с ХГС и наличием криоглобулинов в сыворотке крови, из них 21 пациент с КГВ и 51 пациент с КГ без васкулита. В группе КГВ были пациенты в возрасте от 33 до 75 лет (медиана возраста 57 лет), в группе КГ — пациенты в возрасте от 23 до 76 лет (медиана возраста 46 лет; $p=0,013$). Среди пациентов с КГВ было 18 (85,7%) женщин и 3 (14,3%) мужчин, в группе КГ — 32 (62,75%) и 19 (37,25%) соответственно ($p=0,056$). Медиана ДЗ у пациентов с КГВ составила 27 лет, у пациентов с КГ — 21 год ($p=0,027$).

Среди факторов риска заражения вирусом гепатита С гемотрансфузии или донорство составили 50,8%, оперативные вмешательства — 34,9%. Другими факторами риска были внутривенное введение наркотиков (6,3%), тату или пирсинг (3,2%), работа в сфере медицины (4,8%).

Среди пациентов с КГВ по сравнению с пациентами группы КГ было больше больных циррозом печени (71,4 и 43,1% соответственно; $p=0,029$) и с синдромом *портальной гипертензии* (ПГ) (66,7 и 43,1%; $p=0,07$). Повышение активности *аспартатаминоминотрансферазы* (АсАТ) до 2,5 норм и более чаще встречалось среди пациентов с КГВ (28,6 и 17,6%; $p=0,35$). Различий в частоте повышения активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) более чем в 2,5 раза в группах не отмечено (28,6% в группе КГВ и 25,5% в группе КГ; $p=0,78$).

Основным клиническим проявлением КГВ было поражение кожи, которое отмечалось у всех пациентов этой группы: у 19 — пальпируемая пурпура, преимущественно на коже голеней,

у одного — узловатая эритема, у одного — язвы небольшого размера на голених и кистях и сетчатое ливедо на коже голених, у 2 пациентов, помимо пурпуры, был синдром Рейно.

У 12 (57%) пациентов в рамках КГВ наблюдалось поражение суставов: у 8 — артралгии, у 3 — артриты крупных суставов, у одного — серопозитивный ревматоидный артрит. Частым проявлением КГВ было поражение почек (у 47,6% больных): хронический гломерулонефрит с сохраненной либо нарушенной функцией почек у 7 пациентов, хроническая болезнь почек у 2, интерстициальный нефрит у одного пациента. Для пациентов группы КГВ также была характерна *артериальная гипертензия* (АГ), отмеченная у 47,6% (в группе КГ — у 27,5%; $p=0,01$). У 7 (33,3%) пациентов с КГВ имелись признаки поражения нервной системы, представленные периферической сенсорной или смешанной нейропатией, у одной пациентки был синдром Гийена—Барре. У одного пациента с КГВ был диагностирован интерстициальный фиброз легких.

Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной дисфункции с развитием и клиническими проявлениями КГВ при ХГС

Полиморфизм гена NOS3 894 G/T

Мутантная аллель Т гена NOS3 894 G/T была более распространена среди пациентов с КГВ (у 31 и 22,3% соответственно; $p=0,28$; ОШ=1,558; 95%ДИ=0,69—3,519). Среди пациентов этой группы также достоверно чаще отмечалось носительство мутантной аллели данного гена в гетерозиготном состоянии (у 52,4 и 27,7%; $p=0,05$; ОШ=2,88; 95%ДИ=0,99—8,38). Достоверных различий по числу носителей аллели Т в гомозиготном состоянии между группами не выявлено (4,8% в группе КГВ и 8,5% в группе КГ; $p=1,00$).

При выполнении теста отношения правдоподобия наилучшей моделью для гена NOS3 894 G/T оказалось супердоминирование ($p=0,051$), т.е. риск развития васкулита в большей степени увеличивался при наличии мутантной аллели в гетерозиготном состоянии.

Для дальнейшего сравнения из обеих групп были выделены пациенты с ДЗ 20–45 лет (10 пациентов из группы КГВ и 25 — из группы КГ) с целью нивелирования времени, прошедшего от момента инфицирования, как фактора развития КГВ.

При сравнении групп пациентов с сопоставимой ДЗ среди пациентов группы КГВ чаще отмечалось носительство мутантной аллели Т гена NOS3 (35 и 22,9% соответственно; $p=0,3$).

Полиморфизм гена CYBA 242 C/T

Мутантная аллель Т гена CYBA 242 C/T была более распространена в группе пациентов с КГ,

чем в группе КГВ (31,82 и 18,42% соответственно; $p=0,123$; ОШ=0,484; 95%ДИ=0,19—1,232). В группе КГ также было больше пациентов, гетерозиготных по гену CYBA (20,46 и 15,8%; $p=0,76$; ОШ=0,27%; 95%ДИ=0,07—1,07). Носительство генотипа ТТ в обеих группах отмечалось с сопоставимой частотой (11,35% в группе КГ и 10,5% в группе КГВ; $p=1,00$). Достоверных различий между группами для данного гена не выявлено.

При сравнении пациентов с сопоставимой ДЗ различий по частоте встречаемости мутантной аллели гена CYBA среди пациентов обеих групп не установлено (30% в группе КГВ и 26% больных с КГ; $p=0,74$).

Полиморфизм гена MTHFR677 C/T

В обеих группах было почти одинаковое число пациентов—носителей мутантной аллели гена MTHFR 677 C/T (31% в группе КГВ и 26,47% в группе КГ; $p=0,585$; ОШ=1,245; 95%ДИ=0,566—2,739). Значимых различий в распределении генотипов по гену MTHFR 677 C/T среди пациентов обеих групп не выявлено. При сравнении групп с сопоставимой ДЗ среди пациентов группы КГВ чаще встречались носители мутантной аллели Т гена MTHFR (30% против 26%; $p=0,74$).

При сравнении групп пациентов с сопоставимой ДЗ у пациентов с КГВ чаще выявляли не только мутантную аллель Т гена NOS3 894 G/T, но и гетерозиготность (50% против 20,83%; $p=0,12$).

Полиморфизм гена ITGA2 807 C/T

Среди пациентов с КГВ было меньшее число носителей мутантной аллели Т гена ITGA2 807 C/T (26,3% против 46% в группе КГ; $p=0,0354$; ОШ=0,419; 95%ДИ=0,184—0,954), однако гомозиготность по мутантной аллели отмечалась реже (5,3% против 24%; $p=0,094$; ОШ=0,419; 95%ДИ=0,184—0,954). При сравнении групп с сопоставимой ДЗ мутантную аллель Т также реже выявляли у пациентов с КГВ (30% против 54%; $p=0,071$). Шесть (25%) пациентов группы КГ были гомозиготны по данной мутантной аллели, в то время как среди пациентов с васкулитом гомозиготность не наблюдалась.

Полиморфизм гена ITGB31565 T/C

В группе КГВ было более распространено носительство мутантной аллели С гена ITGB3 1565 T/C (27,5% против 14% соответственно; $p=0,06$; ОШ=2,33; 95%ДИ=0,952—5,702), а также гетерозиготности (35% против 28%; $p=0,57$; ОШ=1,38; 95%ДИ=0,46—4,19) и гомозиготности (10% против 0; $p=0,094$) по мутантной аллели С.

Мутантную аллель С также чаще обнаруживали у пациентов с КГВ при сравнении групп с сопоставимой ДЗ, различия были высокодостоверны (45% против 8,33%; $p=0,0005$; ОШ=9,00; 95%ДИ=2,332—34,733). Это было обусловле-

Таблица 1

Баллы, присваиваемые генотипам генов NOS3, ITGA2 и ITGB3

Генотип \ Ген	NOS3894 G/T	Генотип \ Ген	ITGA2807 C/T	Генотип \ Ген	ITGB31565 T/C
GG	0	CC	2	TT	0
GT	2	CT	1	TC	1
TT	0	TT	0	CC	2

Таблица 2

Сочетанное влияние на развитие криоглобулонемического васкулита полиморфизма генов NOS3, ITGA2 и ITGB3, абс. число (%) пациентов с суммарным баллом по генотипам генов NOS3, ITGA2 и ITGB3

Показатель	Суммарный балл						p
	0	1	2	3	4	5	
ХГС+КГВ (n=19)	1 (5,3)	0	4 (21)	6 (31,6)	5 (26,3)	3 (15,8)	0,0138
ХГС+КГ (n=45)	8 (17,8)	14 (31,1)	10 (22,2)	4 (8,9)	6 (13,3)	3 (6,7)	

Примечание. В табл. 2 и 3 полужирным шрифтом выделены достоверные данные.

Таблица 3

Результаты однофакторного и многофакторного анализов: сравнение групп КГВ и КГ по клинико-демографическим показателям и суммарному баллу

Показатель	Однофакторный анализ, ОШ (95%ДИ)	Многофакторный анализ, ОШ (95%ДИ)
Возраст	1,06 (1,009–1,11)	1,05 (0,946–1,16)
Пол	3,87 (0,98–15,2)	4,26 (0,346–52,59)
ДЗ	1,05 (1,005–1,1)	1,01 (0,935–1,098)
ПГ	2,55 (0,86–7,53)	1,046 (0,21–5,21)
АсАТ>2,5 N	1,87 (0,56–6,26)	1,6 (0,138–18,62)
АлАТ>2,5 N	1,17 (0,37–3,72)	1,98 (0,18–21,8)
Суммарный балл	1,84 (1,21–2,79)	2,14 (1,214–3,77)

но большим числом носителей как гетерозиготного (50% против 16,7%; $p=0,085$; ОШ=5,00; 95%ДИ=0,97–25,77), так и гомозиготного (20% против 0; $p=0,08$) генотипов по мутантной аллели в данной группе.

Прогностическое значение совместного влияния на развитие криоглобулонемического васкулита полиморфизма генов NOS3, ITGA2 и ITGB3

Учитывая тот факт, что при сравнении групп КГВ и КГ, в том числе пациентов с сопоставимой ДЗ, наиболее значимые различия выявлены по генам NOS3, ITGA2 и ITGB3, была разработана схема, в которой учтено носительство пациентами различных генотипов данных генов. Каждому генотипу присуждали определенный балл, затем баллы по трем генам для каждого пациента суммировали. Наибольший балл присваивали генотипам, по полученным нами данным, ассоциированным с риском развития васкулита у пациентов с КГ (табл. 1).

В группе КГВ преобладали пациенты с более высоким суммарным баллом (3–5), в то время как в группе КГ чаще регистрировали суммарные баллы 0–1 ($p=0,0138$) (табл. 2).

Проводили однофакторный анализ и многофакторный — методом логистической регрессии с включением следующих переменных: пол, возраст, ДЗ от факторов риска заражения ВГС, наличие ПГ, концентрация АсАТ и АлАТ в сыворотке крови более 2,5 нормы и суммарный балл. При однофакторном анализе с риском развития КГВ были ассоциированы возраст (ОШ=1,06; 95%ДИ=1,009–1,11), ДЗ (ОШ=1,05; 95%ДИ=1,005–1,1) и суммарный балл (ОШ=1,84; 95%ДИ=1,21–2,79). При многофакторном анализе независимым предиктором развития КГВ являлся лишь суммарный балл (ОШ=2,14; 95%ДИ=1,214–3,77). Данные, полученные при проведении однофакторного и многофакторного анализов, представлены в табл. 3.

Значение полиморфизма исследуемых генов в развитии симптомов КГВ

Из 21 пациента с КГВ у 10 (47,6%) имелось поражение почек. В группе КГВ с поражением почек было меньше пациентов—носителей мутантной аллели Т гена NOS3 894 G/T, чем в группе КГ (15% против 45,5% соответственно; $p=0,035$). Различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов гена CYBA 242 C/T между группами не выявлено. Мутантная аллель Т гена MTHFR 677 C/T была менее распространена среди пациентов с поражением почек, чем среди больных без него (20% против 41%; $p=0,19$). Среди пациентов с КГВ и поражением почек мутантная аллель Т гена ITGA2 807 C/T была менее распространена, чем в группе КГ (19% и 32% соответственно; $p=0,47$), а также чаще отмечалась гомозиготность по дикой аллели (62% против 45%; $p=0,65$).

В группе больных с поражением почек почти в 2 раза чаще обнаруживали мутантную аллель С гена ITGB3 1565 T/C (38,9% против 18,2%; $p=0,17$), а также гомозиготность по мутантной аллели (22% против 0; $p=0,19$).

У 10 (47,6%) пациентов из группы КГВ наблюдалась АГ. Среди пациентов с АГ реже выявлялись мутантные аллели генов NOS3 894 G/T (25% против 36,4%; $p=0,51$), CYBA 242 C/T (6,25% против 27,4%; $p=0,2$) и MTHFR 677 C/T (25% против 36,4%; $p=0,51$). В группе КГВ с АГ было меньше пациентов с гетерозиготностью по гену NOS3 (30% против 72,7% в группе без АГ; $p=0,086$) и больше — с гомозиготностью по дикой аллели (60% против 27,3%; $p=0,095$). В этой группе были также более распространены мутантные аллели генов ITGA2 807 C/T (35% против 16,7%; $p=0,28$) и ITGB3 1565 T/C (30% против 25%; $p=1,00$).

Обсуждение результатов исследования

По данным литературы, КГВ развивается лишь у 10–15% пациентов с КГ [6]. Meltzer и соавт. в 1966 г. описали классическую триаду признаков васкулита (кожная пурпура и/или язвы на ногах, артралгии и слабость), к которой позднее были добавлены мембранопролиферативный гломерулонефрит и периферическая нейропатия [1, 2, 6]. В проведенном нами исследовании васкулит у всех пациентов был представлен поражением кожи, у 12 (57%) пациентов наблюдались заболевания суставов. По данным литературы, суставы вовлекаются в патологический процесс у 24–90% пациентов с КГВ [8–10]. Частота поражения почек среди пациентов с КГВ в нашей выборке была несколько выше (47,6%), чем по данным других авторов — 20–30% [4]. У 7 (33,3%) пациентов с КГВ наблюдалось поражение нервной

системы. Согласно данным литературы, частота поражения нервной системы при КГВ достигает 60–80% [8, 11, 12].

Нами был проведен сравнительный анализ групп пациентов с КГВ и КГ, не соответствующей критериям васкулита, с целью выявления наиболее значимых для развития васкулита и его проявлений аллельных вариантов генов ЭД и системы свертывания крови. До настоящего времени проведено лишь небольшое число исследований по изучению тромбофилических дефектов и ЭД при КГВ. Исследования чаще посвящены установлению этиологии феномена КГ при ХГС, а не причин развития КГВ и его клинических проявлений.

В нашей выборке мутантная аллель Т гена NOS3 894 G/T была более распространена среди пациентов с КГВ (31% против 22,3% в группе КГ; $p=0,28$). При этом различие было обусловлено большим числом пациентов с генотипом GT в группе КГВ (52,4% против 27,66%; $p=0,05$), в то время как частота выявления генотипа TT была одинаковой в обеих группах. Тест отношения правдоподобия показал, что риск увеличился при носительстве гетерозиготного генотипа, но не гомозиготного. С генетической точки зрения наиболее вероятно, что в подобных случаях имеет значение «доза гена» (генетический термин, Самоходская Л.М.), т.е. каждая мутантная аллель увеличивает риск. Это соотносится с данными других авторов, которые сообщают о меньшей активности eNOS и увеличении риска развития патологических состояний при носительстве генотипа GT в большей степени, чем при носительстве генотипа TT [13, 14]. При этом ожидаемой была бы большая встречаемость генотипа TT в группе КГВ, однако подобное различие не установлено, что можно объяснить небольшим числом пациентов в сравниваемых группах и еще меньшей встречаемостью генотипа TT.

Различия групп по распространенности мутантной аллели гена NOS3 несколько увеличились при сравнении пациентов с сопоставимой ДЗ (от 20 до 45 лет) (35% в группе КГВ против 22,9% в группе КГ; $p=0,3$). Данных об изучении полиморфизма гена NOS3 при КГ и КГВ в литературе не найдено.

При сравнении групп КГВ и КГ по распределению аллелей и генотипов генов ЭД CYBA 242 C/T и MTHFR 677 C/T значимых различий не выявлено, в том числе для групп пациентов с сопоставимой длительностью заболевания.

В нашей выборке пациентов с КГВ достоверно реже встречались мутантная аллель Т гена ITGA2 807 C/T (26,3% против 46%; $p=0,0354$), а также гомозиготность по мутантной аллели (5,3% против 24%; $p=0,094$). При сравнении групп с сопоставимой ДЗ различия по гену ITGA2 увеличились, однако утратили достоверность

(30% против 54%; $p=0,071$). Тем не менее полученные данные позволяют предположить протективную роль полиморфизма гена ITGA2 807 C/T в развитии КГВ у пациентов с КГ. Механизм подобного эффекта неясен, так как при повышенной экспрессии рецепторов гликопротеина Ia на мембране тромбоцитов увеличивается риск возникновения тромботических осложнений. В литературе, в частности, показана связь наличия аллели Т с риском развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, особенно в молодом возрасте [15]. Полиморфизм данного гена при КГВ изучен впервые, в связи с чем необходимо дальнейшее проведение исследований.

В группе КГВ чаще выявляли мутантную аллель С гена ITGB3 1565 T/C (27,5% против 14%; $p=0,06$), а также гетерозиготность (35% против 28%; $p=0,57$) и гомозиготность (10% против 0; $p=0,094$) по данной аллели. При сравнении пациентов с сопоставимой ДЗ различия не только увеличились, но и стали высокодостоверными (45% против 8,33%; $p=0,0005$; ОШ=9,002; 95%ДИ=2,332–34,733). Таким образом, данный полиморфизм представляет наибольший интерес и, возможно, является фактором риска развития васкулита. Известно, что тромбоциты у носителей аллели С имеют более низкий порог агрегации, высвобождения α -гранул, активации гликопротеина IIb/IIIa и связывания фибриногена. Однонуклеотидная замена 1565 T/C изучена преимущественно при заболеваниях сердца и сосудов, а также в психиатрии. Результаты не всегда однозначны. Так, исследования показали более высокую частоту встречаемости мутации гена ITGB3 1565 T/C среди молодых пациентов с *ишемической болезнью сердца* (ИБС), однако распространенность данной замены в целом среди пациентов с ИБС не отличается от таковой в общей популяции [16]. В литературе данных об исследованиях, посвященных изучению полиморфизма гена ITGB3 при КГВ, не найдено.

Учитывая выявленные различия, была предложена система балльной оценки для каждого пациента по трем наиболее значимым полиморфизмам: NOS3 894 G/T, ITGA2 807 C/T и ITGB3 1565 T/C. В группе КГВ достоверно чаще получали более высокие суммарные баллы (от 3 до 5). Кроме того, суммарный балл оказался независимым фактором риска при многофакторном анали-

зе на фоне таких параметров, как возраст, пол, длительность заболевания, выраженность синдрома цитолиза и ПГ.

У пациентов с поражением почек достоверно реже обнаруживали аллель Т гена NOS3 894 G/T (15% против 45,5%; $p=0,035$). Ее также со склонностью к статистической достоверности реже выявляли у пациентов с АГ (30% против 72,7%; $p=0,086$). Мутантная аллель гена MTHFR 677 C/T была менее распространена в группе КГВ, однако носительство генотипа СТ чаще наблюдалось среди пациентов с КГВ, что свидетельствует о протективной роли мутантной аллели в гомозиготном состоянии. Этот вывод не согласуется с данными, полученными в исследовании М. Casato и соавт. [11], в котором гипергомоцистемия (ассоциированная с мутацией по гену MTHFR) коррелировала с наличием нефропатии и повышенным уровнем креатинина в сыворотках крови пациентов.

У пациентов с поражением почек реже выявляли полиморфизм гена ITGA2 807 C/T, что позволяет предположить его возможную протективную роль в развитии не только КГВ, но и поражения почек.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о различном вкладе полиморфизма изученных генов в развитие КГВ и его клинических проявлений. Так, генотипы GT гена NOS3 894 G/T, CC гена ITGB3 1565 T/C, очевидно, можно рассматривать в качестве факторов риска развития КГВ, в то время как генотип TT гена ITGA2 807 C/T продемонстрировал протективный эффект. Также установлено, что суммарный балл, рассчитанный, исходя из наличия мутантных аллелей генов NOS3 894 G/T, ITGA2 807 C/T и ITGB3 1565 T/C, является независимым предиктором развития КГВ. Применение полученных данных может помочь в индивидуальной оценке прогноза для пациентов с ХГС и феноменом КГ и при выборе терапевтической стратегии.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированно-

го с хроническим гепатитом С. Альманах клин мед 2014;30:46-51 [Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. Almanakh klin med 2014;30:46-51].

2. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. Тер арх 2000; 6:5-9 [Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Malysheko Ye.Yu. Hepatitis C virus-associated Cryoglobulinemic nephritis associated with chronic hepatitis C virus infection. Ter arkh 2000;6:5-9].
3. Игнатова Т.М., Мухин Н.А., Серов В.В., Апросина З.Г., Милованова С.Ю. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия. Клин мед 2005;6(83):37-43 [Ignatova T.M., Mukhin N.A., Serov V.V., Aprosina Z.G., Milovanova S.Yu. HCV-infection and mixed cryoglobulinemia. Klin med 2005;6(83):37-43].
4. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции с формированием и тяжестью портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С. Альманах клин мед 2016; 6(44):698-712 [Taratina O.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A. Association of genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction with development and severity of portal hypertension at chronic hepatitis C. Almanakh klin med 2016;6(44):698-712].
5. De Vita S., Soldano F., Isola M., et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2011; 70(7):1183-90.
6. Sansonno D., Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet Infect Dis 2005;5:227-36.
7. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. Rheumatology 2007;46(4):572-8.
8. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet 2012; 379:348-60.
9. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C., Tucci F.A., Racanelli V. The cryoglobulins: An overview. Eur J Clin Invest 2001;31:628-38.
10. Leone N., Pellicano R., Ariata Maiocco I., Modena V., Marietti G., Rizzetto M., Ponzetto A. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations. J Med Virol 2002;66(2):200-3.
11. Casato M., Carlesimo M., Francia A., Timarco C., Antenucci A., Bove M., Martini H., Visentini M., Fiorilli M., Conti L. Influence of inherited and acquired thrombophilic defects on the clinical manifestations of mixed cryoglobulinaemia. Rheumatology 2008;47:1659-63.
12. Dammacco F., Sansonno D. Therapy for Hepatitis C Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis. N Engl J Med 2013;369(11):1035-45.
13. Ahsan A. Heterozygotes of NOS3 polymorphisms contribute to reduced nitrogen oxides in high-altitude pulmonary edema. Chest 2006;130(5):1511-9.
14. Godfrey V., Chan S.L., Cassidy A., Butler R., Choy A., Fardon T., Struthers A., Lang C. The functional consequence of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in young healthy volunteers. Cardiovasc Drug Rev 2007;25(3):280-8.
15. Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.I., Zhi J., Chen Z.P., Wang W.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. Balk Med J 2014;31(1):55-9.
16. Verdoia M., Cassetti E., Schaffer A., Giovine G.D., De Luca G. Division Platelet glycoprotein IIIa Leu33Pro gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis of cohort studies. Platelets 2015;26(6):530-5.

Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики)

И.Ю. Пирогова¹, Н.Б. Ковалева², Е.П. Патлусов³, Е.С. Радченко⁴

¹ Центр гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр «Лотос»,

г. Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Екатеринбург, Российская Федерация

³ 5-й Военный клинический госпиталь ВВ МВД России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Российская Федерация

Differentiated approach at the choice of chronic hepatitis C antiviral therapy mode (real clinical practice experience)

I.Yu. Pirogova¹, N.B. Kovaleva², E.P. Patlusov³, E.S. Radchenko⁴

¹ Center of gastroenterology and hepatology, LLC «Medical center «Lotos», Chelyabinsk, Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university»,

Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

³ Military clinical hospital #5, Ministry of Internal Affairs of Russia, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁴ Khanty-Mansi Yugra autonomous government-financed regional institution «Surgut regional clinical hospital», Surgut, the Russian Federation

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», руководитель Центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск. Контактная информация:

irina_pirogova@inbox.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.43, кв. 58

Pirogova Irina Yu. — MD, PhD, lecturer, chair of internal diseases, faculty course, Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University, head of the Medical center «Lotos», Chelyabinsk. Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 43, fl. 58.

Ковалева Нина Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», ООО «Клиника «Уральская».

Контактная информация: kovaleva.gastro@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3

Kovalyova Nina B. — MD, lecturer, chair of internal diseases, Faculty of Continuing Medical Education and professional retraining, Ural state medical university, LLC «Uralskaya» clinic. Contact information: kovaleva.gastro@yandex.ru; 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3

Патлусов Евгений Павлович — начальник инфекционного отделения, главный врач-инфекционист, 5-й Военный клинический госпиталь ВВ МВД России. Контактная информация: patl73@mail.ru; 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д.10

Patlusov Yevgeny P. — head of contagious diseases department, chief infectiologist, Military clinical hospital #5, Ministry of Internal Affairs of Russia. Contact information: patl73@mail.ru; 620036, Yekaterinburg, Sobolev St., 10.

Радченко Екатерина Сергеевна — врач-инфекционист БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница». Контактная информация: radchenko5555@mail.ru; 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, д.14

Radchenko Ekaterina S. — infectiologist of Surgut regional clinical hospital. Contact information: radchenko5555@mail.ru; 628408, Surgut, Energetikov St., 14

Поступила: 13.05.2017 / Received: 13.05.2017

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность комбинации *цепегинтерферона альфа 2b* (цеПЕГ-ИФН α_{2b}) и рибавирин при лечении пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС), определить целесообразность определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В, оценить динамику показателей эластичности ткани печени на фоне проведения противовирусной терапии.

Материал и методы. В четырех лечебных учреждениях проведено лечение 164 пациентов с генотипами 1, 2 и 3 *вируса гепатита С* (HCV). Все пациенты получали цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин. Схема терапии и дозы препаратов соответствовали существующим стандартам. Эффективность терапии определялась частотой получения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО). Все пациенты были включены в анализ безопасности терапии. Кроме того, у 104 больных оценивали динамику показателей эластичности ткани печени по данным эластометрии.

Результаты. Проанализированы результаты применения двойной схемы противовирусной терапии (цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин) при лечении 164 пациентов с ХГС: 58,5% ($n=96$) — пациенты с генотипами 2 и 3 HCV, 41,5% ($n=68$) с генотипом 1 HCV. Большинство составили пациенты со слабовыраженным фиброзом и низкой вирусной нагрузкой. В целом УВО достигли 86,5% ($n=142$) пациентов. Среди пациентов с генотипом 1 HCV частота получения УВО составила 79,4% ($n=54$), у пациентов с генотипами 2 и 3 — 91,7% ($n=88$). У больных с вариантом С/С генотипа ИЛ-28В частота УВО составила 93,7% ($n=45$): 100% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV и 85,7% пациентов с генотипом 1 HCV. У 83,7% пациентов, включенных в анализ динамики показателей плотности ткани печени, было отмечено их статистически значимое уменьшение.

Заключение. В связи с тем что применение безынтерфероновых режимов терапии у большинства пациентов ограничено финансовыми причинами, актуально продолжение использования в клинической практике ИФН-содержащих режимов терапии. Результаты представленной работы демонстрируют, что тщательный отбор кандидатов для лечения позволяет добиться высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности двойной схемы терапии (цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин).

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, *цепегинтерферон альфа 2b*, полиморфизм гена ИЛ-28В.

Aim of the study. To estimate efficacy and safety of *cepeginterferon-alpha 2b* (cPEG-IFN α_{2b}) and ribavirin combination for the treatment of chronic hepatitis C (CHC), to define necessity of IL-28V genetic polymorphism diagnostics, to estimate liver elastometry scores at the background of antiviral therapy.

Material and methods. Overall 164 patients with hepatitis C viruses (HCV) genotypes 1, 2 and 3 in 4 medical centers received antiviral therapy. All patients received cPEG-IFN α_{2b} and ribavirin. The treatment mode and dose of drugs conformed to the existing standards. Treatment response was defined by the frequency of sustained virologic response (SVR) achievement. All patients were included in the treatment safety analysis. Besides that, in 104 patients liver tissue elasticity scores dynamics was estimated according to elastometry data.

Results. Results of double mode antiviral therapy (cPEG-IFN α_{2b} and ribavirin) at treatment of 164 CHC patients were analyzed: 58.5% ($n=96$) — patients had HCV genotypes 2–3, 41.5% ($n=68$) of patients — HCV genotype 1. The majority of the patients had mild fibrosis and low viral load.

Overall SVR was achieved in 86.5% of patients ($n=142$). Of patients with HCV genotype 1 the rate of SVR was 79.4% ($n=54$), in patients with genotypes 2 and 3 — 91.7% ($n=88$). In patients with the IL-28V genotype variant C/C the SVR rate was 93.7% ($n=45$): in 100% of patients with HCV genotypes 2 and 3 and in 85.7% of patients with HCV genotype 1. In 83.7% of the patients included in the analysis no statistically significant dynamics of liver tissue density was noted.

Conclusion. As administration of interferon-free treatment modes for most of patients is limited due to financial considerations, application of IFN-based modes of treatment in clinical practice is still actual. Results of the present study demonstrate that screening for treatment candidates allows to achieve high efficacy and favorable safety profile of double treatment mode (cPEG-IFN α_{2b} and ribavirin).

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, *cepeginterferon-alpha 2b*, genetic polymorphism of IL-28V.

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Ковалева Н.Б., Патлусов Е.П., Радченко Е.С. Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):41-49
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-41-49

For citation: Pirogova I.Yu., Kovaleva N.B., Patlusov E.P., Radchenko E.S. Differentiated approach at the choice of chronic hepatitis C antiviral therapy mode (real clinical practice experience). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):41-49
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-41-49

Введение

С момента открытия *вируса гепатита С* (HCV) около 30 лет назад и по сей день *хронический гепатит С* (ХГС) остается одной из ключевых проблем мирового здравоохранения. В 2016 г. ассамблея Всемирной организации здравоохранения определила глобальную стратегию борьбы с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию этих инфекций к 2030 г. Данная программа была одобрена представителями 194 стран мира. Признано, что одна из основных целей — уменьшение числа новых случаев заражения HCV на 90% и числа случаев смерти от гепатита на 65% по сравнению с уровнем 2016 г. [1].

В *Российской Федерации* (РФ) в рамках национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения проводят комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости *острым гепатитом С* (ОГС) и ХГС. Несмотря на это, заболеваемость ХГС в РФ продолжает увеличиваться, в 2016 г. этот показатель составил 39,26 на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС в 2016 г. составила 79% [2].

По данным национального регистра больных вирусными гепатитами за 2015 г., необходимую *противовирусную терапию* (ПВТ) получили менее 2% пациентов [3]. Такие низкие показатели объясняют недоступностью терапии для большинства больных по финансовым причинам. Увеличение количества пациентов, получивших ПВТ, позволит снизить заболеваемость ХГС в популяции. В свете этого представляется актуальным продолжение изучения доступных и экономически оправданных схем ПВТ.

Ввиду того что не все рекомендованные EASL в качестве предпочтительных схемы ПВТ доступны в настоящее время российским пациентам, в РФ широко применяют схемы терапии, включающие *интерферон* (ИФН). При тщательном отборе кандидатов для проведения ПВТ эффективность двойной схемы (*негилированный ИФН* и рибавирин) сравнима с результатами применения безынтерфероновых схем. Предикторы благоприятного ответа на терапию с использованием ИФН-содержащих схем хорошо изучены. Известно, что ПВТ, основанная на применении ИФН, наиболее эффективна у ранее не леченых пациентов (особенно у женщин) молодого возраста с генотипами 2 и 3 HCV без выраженного фиброза и тяжелых сопутствующих заболеваний.

Одним из факторов, определяющих высокую вероятность ответа на ПВТ с включением ИФН, является вариант полиморфизма гена ИЛ-28В. Ген ИЛ-28В, кодирующий ИФН 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высокое прогностическое значение в отношении достижения *устойчивого вирусологического опыта* (УВО) имеет однону-

клеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом вируса при ОГС в сравнении с лицами, у которых инфекция приобрела хроническое течение. По данным литературы, среди пациентов с ХГС, вызванным генотипом 1 HCV, европеоидной расы, леченных ПЕГ-ИФН и рибавирином и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО достигается у 69, 33 и 27% соответственно [4].

Наиболее доступным из представленных на фармацевтическом рынке РФ оригинальных препаратов ПЕГ-ИФН является *цепегинтерферон* альфа 2b (цеПЕГ-ИФН α_{2b}). Физико-химические свойства молекулы определяют ряд фармакокинетических преимуществ препарата, позволяющих достичь высокой эффективности лечения при благоприятном профиле безопасности. В проведенных качественных клинических исследованиях была подтверждена гипотеза о как минимум не меньшей эффективности цеПЕГ-ИФН α_{2b} по сравнению с ПЕГ-ИФН α_{2b} и ПЕГ-ИФН α_{2a} [5].

Цель работы — оценить эффективность и безопасность ПВТ, включающей цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин, определить целесообразность анализа варианта полиморфизма гена ИЛ-28В при отборе кандидатов для проведения ПВТ с применением двойной схемы терапии, а также оценить динамику показателей плотности ткани печени у пациентов с ХГС на фоне проведения ПВТ.

Материал и методы исследования

В данной статье представлен реальный клинический опыт авторов с ретроспективным анализом карт пациентов, которым было проведено лечение ХГС. Анализ карт проводили на базе четырех лечебных учреждений: Центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО МЦ «Лотос» (г. Челябинск), ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург), 5-го Военного клинического госпиталя ВВ МВД России (г. Екатеринбург), БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут). В общей сложности с применением двойной схемы ПВТ проведено лечение 164 больных ХГС (59% мужчин, $n=96$, и 41% женщин, $n=68$). Пациенты получали цеПЕГ-ИФН α_{2b} в дозе 1,5 мкг/кг в неделю в комбинации с рибавирином по 800–1400 мг/сут в зависимости от массы тела. Длительность терапии была стандартной: при генотипе 1 HCV — 48 нед, при генотипах 2 и 3 — 24 нед.

Следует отметить, что у 40 пациентов, проходивших лечение в Центре гастроэнтерологии и гепатологии ООО МЦ «Лотос» (г. Челябинск), при выборе схемы ПВТ осуществляли прицель-

ную оценку предикторов благоприятного ответа на лечение и указанную схему ПВТ назначали пациентам, у которых было выявлено несколько факторов, определяющих успех терапии.

У всех пациентов проводили исследование генотипа HCV, определяли уровень вирусной нагрузки до начала ПВТ и оценивали динамику данного показателя на фоне лечения. Уровень вирусной нагрузки оценивали как высокий при количестве HCV РНК более 8×10^5 МЕ/мл, как низкий — менее 8×10^5 МЕ/мл. В процессе проведения терапии уровень вирусной нагрузки определяли на 4-й и 12-й неделе и на момент окончания терапии (на 24-й или 48-й неделе в зависимости от генотипа). Эффективность лечения оценивали по частоте достижения *вирусологического ответа через 24 нед после окончания терапии* (УВО24).

Исследование мутации гена ИЛ-28В с определением варианта полиморфизма С/С и Т/Т было проведено у 61 пациента.

Стадию фиброза печени определяли с помощью эластометрии на аппарате «Фиброскан» до начала ПВТ и в среднем в течение года после ее окончания.

У всех пациентов оценивали динамику биохимических показателей, отражающих воспалительную активность заболевания печени (уровни *аланинаминотрансферазы* — АлАТ и *аспартатаминотрансферазы* — АсАТ), на фоне терапии.

В анализ безопасности и переносимости лечения были включены все 164 пациента. Регистрировали все случаи ухудшения самочувствия пациентов, проводили оценку динамики основных лабораторных показателей: количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, общего билирубина. Выраженность отклонений лабораторных показателей оценивали в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты исследования

Проанализированы результаты применения двойной схемы ПВТ (цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин) у 164 ранее не леченых пациентов с ХГС. Такой режим терапии чаще применяли у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV (58,5%, $n=96$), генотип 1 HCV был обнаружен у 41,5% ($n=68$) пациентов. Средний возраст больных $37,5 \pm 8,9$ года. Абсолютное большинство составили пациенты в возрасте до 40 лет — 73% ($n=120$).

У 61 пациента (27 пациентов с генотипом 1 HCV, 34 — с генотипами 2 и 3 HCV) при выборе схемы терапии учитывали результаты исследования полиморфизма гена ИЛ-28В. У большинства (78,7%, $n=48$) пациентов, которым была назначена двойная схема ПВТ, был выявлен наиболее благоприятный вариант полиморфизма С/С:

77,8% ($n=21$) пациентов с генотипом 1 и 79,4% ($n=27$) — с генотипами 2 и 3.

У 90,9% ($n=149$) пациентов до начала ПВТ определяли стадию фиброза. У абсолютного большинства больных фиброз был слабо или умеренно выражен: у 24,8% ($n=37$) пациентов не обнаружено признаков фиброза (F0), стадия фиброза F1 выявлена у 34,9% ($n=52$) пациентов, стадия F2 — у 26,2% ($n=39$), стадия F3 — у 10,1% ($n=15$), у 4% ($n=6$) больных диагностирован цирроз печени (F4). Медиана показателя эластичности ткани печени до начала ПВТ составила 6,8 [5,4–7,8] кПа.

Воспалительную активность заболевания печени оценивали на основании активности АлАТ и АсАТ. Медиана уровня АлАТ — 84,56 [54,43–123,5] ед/л, уровня АсАТ — 63 [45–95] ед/л.

Исходно низкий уровень HCV РНК зарегистрирован у 62,5% ($n=95$) пациентов, высокая вирусная нагрузка — у 37,5% ($n=57$).

Из сопутствующих заболеваний у 29,9% ($n=49$) пациентов диагностирован стеатоз печени, у 20,7% ($n=34$) — ожирение (табл. 1).

Известно, что при использовании схем ПВТ с включением ИФН предикторами благоприятного ответа, оцениваемыми в процессе проведения терапии, служат достижение *быстрого вирусологического ответа* (БВО) — отсутствие определяемого уровня HCV РНК на 4-й неделе терапии, и *раннего вирусологического ответа* (РВО) — отрицательный результат полимеразной цепной реакции на HCV РНК на 12-й неделе лечения. При отсутствии РВО продолжение ПВТ, как правило, нецелесообразно ввиду ее ожидаемой низкой эффективности.

БВО был зафиксирован у 79,3% ($n=130$) пациентов, РВО — у 95,7% ($n=157$), частичный РВО — у 6 (3,7%), у одного (0,6%) пациента РВО не был достигнут, но он настоял на продолжении терапии.

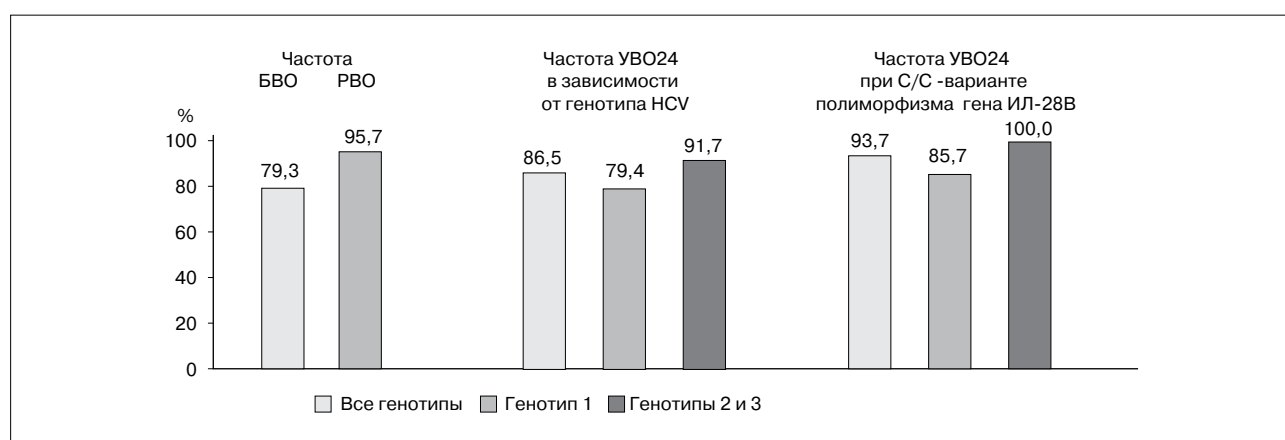
В целом УВО получен у 86,5% ($n=142$) пациентов. Среди пациентов с генотипом 1 HCV частота достижения УВО составила 79,4% ($n=54$), среди пациентов с генотипами 2 и 3 HCV лечение было эффективным у 91,7% ($n=88$).

При более детальном анализе результатов лечения пациентов с известным вариантом полиморфизма гена ИЛ-28В ($n=61$) установлено, что у больных с С/С-вариантом генотипа ИЛ-28В частота достижения УВО составила 93,7% ($n=45$). В этой группе лечение было эффективным у 100% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV и 85,7% пациентов с генотипом 1 HCV. Частота достижения УВО у пациентов с генотипом СТ или ТТ ИЛ-28В составила 46,2% [*отношение шансов* — ОШ — 17,5; 95% *доверительный интервал* — ДИ — 3,5; 86,5]. В группе с неизвестным профилем ИЛ-28В УВО получен у 86,5% больных (рис. 1).

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов (n=164)

Показатель	Число больных, абс. (%)
Распределение по полу:	
мужчины	96 (59)
женщины	68 (41)
Генотип HCV:	
1	68 (41,5)
2/3	96 (58,5)
Вариант полиморфизма гена ИЛ-28В (исследование выполнено у 61 пациента):	
C/C	48 (78,7)
C/T	6 (9,8)
T/T	7 (11,5)
Степень фиброза (исследование выполнено у 149 пациентов):	
F0	37 (24,8)
F1	52 (34,9)
F2	39 (26,2)
F3	15 (10,1)
F4	6 (4)
Уровень вирусной нагрузки:	
HCV РНК <8×10 ⁵ МЕ/мл	95 (62,5)
HCV РНК >8×10 ⁵ МЕ/мл	57 (37,5)
Сопутствующие состояния/заболевания:	
артериальная гипертензия	11 (6,7)
сахарный диабет	4 (2,4)
хронический гастрит	3 (5,5)
желчнокаменная болезнь	1 (0,6)
ожирение	34 (20,7)
стеатоз печени	49 (29,9)

Рис. 1. Эффективность двойной схемы ПВТ (сПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин) в зависимости от генотипа HCV и варианта полиморфизма гена ИЛ-28ВFig. 1. Efficacy of double AVT mode (cPEG-IFN α_{2b} and ribavirin) according to HCV genotype and genetic polymorphism variant of IL-28V

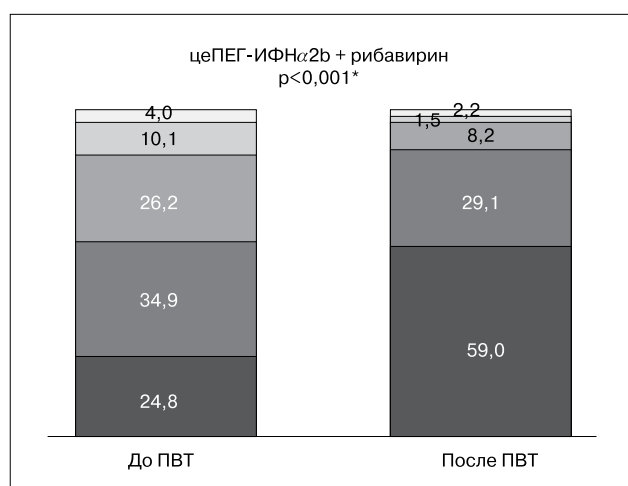


Рис. 2. Результаты эластометрии, проведенной пациентам с ХГС до и после ПВТ ($n=104$), %
*Критерий Вилкоксона

Fig. 2. Liver elastometry results in patients with CHC prior to AVT ($n=104$).

* Wilcoxon criterion

Помимо оценки эффективности ПВТ, целью работы было сравнение показателей эластичности ткани печени у пациентов до начала ПВТ и после ее окончания. Динамику этих показателей удалось оценить у 104 пациентов, у подавляющего большинства которых (83,7%, $n=87$) отмечено их уменьшение. Медиана показателей эластичности ткани печени после проведения ПВТ составила 5,4 [4,35–6,0] кПа, при сравнении с исходными показателями (6,8 [5,4–7,8] кПа) выявлено их статистически значимое снижение ($p<0,001$, критерий Вилкоксона). Интересно, что в группе пациентов, которым удалось выполнить эластометрию до и после ПВТ, по окончании лечения значимо увеличилась доля больных, у которых показатели эластичности ткани печени соответствовали стадии фиброза F0. Различия показателей выраженности фиброза до и после ПВТ были статистически достоверными ($p<0,001$, критерий Вилкоксона; рис. 2).

После окончания терапии у 94% ($n=154$) пациентов была отмечена полная нормализация биохимических показателей. Медиана уровня АЛАТ после завершения терапии составила 26 [19,6–34] ед/л, уровня АсАТ – 26 [21–35] ед/л при исходных значениях (представлены медиана и интерквартильный размах) активности АЛАТ 84,56 [54,43–123,5] ед/л, АсАТ 63 [45–95] ед/л. При сравнении показателей до и после лечения различия были статистически значимыми ($p<0,001$, критерий Вилкоксона).

При дальнейшем анализе выявлена достоверная положительная корреляционная связь между наличием стеатоза печени и показателями плотности ткани печени до ПВТ ($r=0,339$, $p=0,000$), а также между наличием стеатоза и соотношени-

Таблица 2
Частота возникновения нежелательных явлений на фоне проведения ПВТ с использованием двойной схемы (цеПЕГ-ИФН α_{2b} + рибавирин), $n=164$

Нежелательное явление	Число больных, абс. (%)
Гриппоподобный синдром	24 (14,6)
Лихорадка	9 (5,5)
Уменьшение массы тела	29 (17,7)
Астения/слабость	37 (22,6)
Кожный зуд	3 (1,8)
Крапивница/сыпь	3 (1,8)
Депрессия	10 (6,1)
Головокружение	2 (1,2)
Алопеция	1 (0,6)
Диарея	1 (0,6)
Анемия	19 (11,6)
Лейкопения	33 (20,1)
Тромбоцитопения	15 (9,1)

ем АсАТ/АЛАТ ($r=0,332$, $p=0,000$). Достижение УВО коррелировало с меньшей длительностью заболевания ($r=-0,305$, $p=0,000$) и выраженностью фиброза ($r=-0,255$, $p=0,002$), положительная корреляционная связь была выявлена между достижением УВО и не 1-м генотипом HCV ($r=0,207$, $p=0,008$).

В анализ безопасности были включены все пациенты, получавшие цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин ($n=164$). В процессе лечения фиксировали все случаи ухудшения состояния пациентов и отклонения от нормы лабораторных показателей крови. После окончания лечения самочувствие и лабораторные показатели всех пациентов нормализовались, т.е. изменения были обратимыми.

Наиболее часто на фоне терапии пациенты отмечали слабость и астению (22,6%, $n=37$), гриппоподобный синдром (14,6%, $n=24$), уменьшение массы тела (17,7%, $n=29$). У 6,1% ($n=10$) пациентов диагностирована депрессия, которая поддавалась коррекции и не служила причиной преждевременного прекращения терапии.

При мониторинговании лабораторных показателей наиболее частым отклонением была лейкопения (20,1%, $n=33$), у 11,6% ($n=19$) пациентов выявлена анемия, у 9,1% ($n=15$) – тромбоцитопения. В большинстве случаев указанные отклонения лабораторных показателей соответствовали 1–2 степени по СТСАЕ. В ряде случаев потребовалось временное снижение дозы цеПЕГ-ИФН α_{2b} или рибавирина, что не повлияло на эффективность терапии (табл. 2).

Нежелательные явления не привели к досрочному прекращению лечения ни у одного больного.

Запланированный курс терапии завершили 163 пациента, один пациент прервал лечение по собственному желанию. Таким образом, в ходе лечения наблюдался благоприятный профиль безопасности схемы ПВТ, включавшей цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин.

Обсуждение результатов исследования

В соответствии с рекомендациями EASL последнего пересмотра в условиях ограниченных экономических ресурсов и других случаях, когда применение безынтерфероновых режимов невозможно, комбинация ПЕГ-ИФН и рибавирина остается схемой терапии первой линии для пациентов с генотипами 2 и 3 HCV и больных с генотипом 1 HCV при наличии у них предикторов благоприятного ответа на лечение [6].

Согласно результатам регистрационного клинического исследования цеПЕГ-ИФН α_{2b} , в котором не проводили отбор пациентов в зависимости от наличия предикторов ответа на ПВТ, частота достижения УВО у больных с генотипом 1 HCV составила 67,9%, у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV — 83% [7].

В настоящее время опубликованы результаты анализа данных 36 ранее не леченых пациентов, включенных в пострегистрационное исследование цеПЕГ-ИФН α_{2b} . Общая частота достижения УВО составила 83,3% ($n=30$). УВО получен у 88,9% пациентов с генотипом 1 HCV ($n=8$) и 81,5% ($n=22$) пациентов с генотипами 2 и 3 HCV [8].

По данным литературы, эффективность рассматриваемого режима терапии в повседневной клинической практике достигает 75–78% при генотипе 1 HCV и 91–96% при генотипах 2 и 3 HCV [9, 10].

В представленной работе проанализированы данные 164 пациентов, которым была проведена ПВТ с применением комбинации цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирина. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность данного режима терапии при тщательном отборе кандидатов, основанном на анализе общеизвестных предикторов ответа на лечение.

Определение варианта полиморфизма гена ИЛ-28В проведено у 61 пациента. Показано, что при С/С-варианте полиморфизма гена ИЛ-28В частота достижения УВО составила 93,7%, у пациентов с генотипом 1 HCV — 85,7%, с генотипами 2 и 3 HCV — 100%, с генотипом СТ или ТТ — 46,2%. Среди пациентов с неизвестным генотипом ИЛ-28В УВО получен у 87,5%. Вероятность успеха терапии у пациентов с С/С-вариантом генотипа ИЛ-28В была в 17 раз выше, чем при неблагоприятном генотипе ИЛ-28В (СТ или ТТ) [ОШ 17,5; 95%ДИ 3,5;86,5], и практически в 2 раза выше, чем у пациентов с неиз-

вестным генотипом ИЛ-28В [ОШ 1,98; 95%ДИ 0,5; 7,4]. Таким образом, результаты исследования демонстрируют крайнюю важность определения полиморфизма гена ИЛ-28В при решении вопроса о лечебной тактике у больных ХГС, в первую очередь у пациентов с генотипом 1 HCV. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованного исследования по изучению цеПЕГ-ИФН α_{2b} , в котором частота УВО у пациентов с генотипом 1 HCV и С/С-вариантом полиморфизма гена ИЛ-28В составила 86,7% [7].

Согласно опубликованной статистике, в РФ большинство пациентов с ХГС составляют лица молодого возраста. Генотип С/С (полиморфизм rs12979860) широко распространен среди больных ХГС и встречается, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, у 39–82% пациентов в различных регионах страны [3]. Таким образом, существует большая когорта пациентов, которых можно обеспечить доступной эффективной и безопасной ПВТ, что представляется крайне важным не только с точки зрения практикующего врача, но и с позиции реализации национальной программы по борьбе с вирусными гепатитами.

Многолетний опыт применения ИФН для лечения больных ХГС позволил накопить большой объем данных о преимуществах применения таких схем терапии в отношении изменения течения заболевания. В одном из исследований у 126 пациентов до начала ПВТ с включением ИФН и после ее окончания (в среднем через 6 мес) была выполнена биопсия печени. Выраженность фиброза уменьшилась у 56% пациентов, не изменилась у 32% и увеличилась у 12% пациентов. Интересно, что у 9 (64%) из 14 больных циррозом печени после проведения ПВТ наблюдалась регрессия гистологических изменений ткани печени: у 6 пациентов после лечения зарегистрирован фиброз F3, у 2 — F2, у 1 пациента — F1 [10].

В другое исследование были включены 38 пациентов с циррозом печени, которым была выполнена биопсия печени до ПВТ (ПЕГ-ИФН и рибавирин) и после завершения курса лечения. Промежуток времени между двумя исследованиями в среднем составил 79 мес, средняя длительность периода наблюдения после окончания ПВТ — 67 мес. У всех пациентов до начала ПВТ диагностирован цирроз печени (F4 по METAVIR). При исследовании образцов ткани печени, полученных после окончания ПВТ, у 23 (61%) из 38 пациентов было отмечено уменьшение выраженности фиброза. Площадь фиброза уменьшилась у 34 (89%) пациентов, увеличилась у 3 (8%), не изменилась у одного (3%) пациента. У пациентов, у которых при повторной биопсии был выявлен цирроз печени, отмечено значительное уменьшение площади фиброза [11].

Опубликованные данные послужили поводом для изучения этого вопроса в рамках настоящей работы. Динамику показателей плотности ткани печени удалось оценить у 104 пациентов с фиброзом, у подавляющего большинства из них (83,7%, $n=87$) отмечено уменьшение этих показателей. Медиана показателя плотности ткани печени после проведения ПБТ составила 5,4 [4,35–6,0] кПа, при сравнении с исходными показателями (6,8 [5,4–7,8] кПа) выявлено статистически значимое снижение показателя ($p<0,001$, критерий Вилкоксона).

Заключение

В рамках глобальной стратегии ВОЗ и национальной программы, направленных на борьбу с вирусными гепатитами, крайне важным представляется поиск способов в кратчайшие сроки обеспечить наибольшее число лиц, инфицирован-

ных HCV, доступной эффективной и безопасной ПБТ. К сожалению, в условиях ограниченных экономических ресурсов применение безынтерфероновых режимов терапии при лечении большинства больных ХГС невозможно. В связи с этим актуально продолжение изучения эффективности и безопасности ИФН-содержащих режимов терапии.

Проведен анализ результатов лечения 164 пациентов с использованием двойной схемы ПБТ (цеПЕГ-ИФН α_{2b} и рибавирин). Полученные данные демонстрируют, что тщательный отбор кандидатов для лечения позволяет добиться высокой эффективности терапии. Показано, что у пациентов, у которых выявлен С/С-вариант полиморфизма гена ИЛ-28В, частота достижения УВО составляла 93,7%. В этой группе лечение было эффективным у 85,7% пациентов с генотипом 1 HCV и 100% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV.

Конфликт интересов. В данной статье представлены результаты инициативного исследования с ретроспективным анализом карт пациентов, которым было проведено лечение хронического гепатита С. Конфликта интересов авторов, представивших свой личный клинический опыт, в представленной работе нет.

Conflict of interest. Article presents the results of initiative study with retrospective analysis of the outpatient records of chronic hepatitis C patients. No conflict of interests of authors who submitted their personal clinical experience in this article is present.

Список литературы/References

1. World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016) <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en/>
2. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#
3. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонтова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения сегодня и завтра. Тер арх 2015; (11): 5-10 [Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamontova N.A. et al. Chronic hepatitis C as health care problem today and tomorrow. Ter arkh 2015; (11):5-10].
4. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Под ред В.Т. Ивашкина, Н.Д. Юшчука. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа; 2015. 302 с. [Diagnosis and treatment of hepatitis B and C in adults: guidelines.: V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk. M, Publishing group GEOTAR-Media; 2015. 302 p.].
5. Знойко О.О., Климова Е.А., Маевская М.В., Шудьяков А.А., Линькова Ю.Н., Морозова М.А. Возможности применения цепагинтерферона альфа-2b в составе двух- (цепагинтерферон альфа-2b и рибавирин) и трехкомпонентной (симепревил, цепагинтерферон альфа-2b и рибавирин) схем противовирусной терапии хронического гепатита С. Обзор клинических исследований и опыта повседневной клинической практики. Тер арх 2016; (11):156-62 [Znoyko O.O., Klimova E.A., Mayevskaya M.V., Shuldyakov A.A., Linkova Yu.N., Morozova M.A. Potential of cepeginterferon-alpha 2b application as a competent of double (cepeginterferon alpha 2b and ribavirin) and tribal (simeprevir, cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) antiviral therapy modes for chronic hepatitis C. Review of clinical trials and experience of daily clinical practice. Ter arkh 2016; (11):156-62].
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
7. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепагинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 2(24):53-64 [Mayevskaya M.V., Znoyko O.O., Klimova Ye.A. et al. Treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon-alpha 2b in combination to ribavirin (final results of randomized comparative clinical trial). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 2(24):53-64].
8. Знойко О.О., Климова Е.А., Дудина К.Р., Козина А.Н., Рензина Е.И., Ленкова Д.О., Линькова Ю.Н., Морозова М.А. Оценка эффективности и безопасности применения цепагинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2016; (4):112-8 [Znoyko O.O., Klimova Ye.A., Dudina K.R., Kozina A.N., Renzina Ye.I., Lenkova D.O., Linkova Yu.N., Morozova M.A. Estimation of efficacy and safety of cepeginterferon alpha 2b and ribavirin combination for the treatment of chronic hepatitis C within post-registration IV phase study. Infectious diseases: news, opinions, training 2016; (4):112-8].
9. Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цепагинтер-

- ферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. Журн инфектол 2016; 8(2):48-55 [Blochina N.P., Nurmukhametova E.A. et al. Efficacy and safety of cepeginterferon-alpha 2b as component of double (cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) antiviral therapy modes for chronic hepatitis C. Experience of real clinical practice. Zhurn infektol 2016; 8(2):48-55].
10. Павлов А.И., Кириллов С.М. и др. Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3. Опыт реальной клинической практики. Журн инфектол 2016; 8(3):92-9 [Pavlov A.I., Kirillov S.M. et al. efficacy and safety of cepeginterferon-alpha 2b as a competent of double mode (cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) antiviral therapy for chronic hepatitis C, genotype 2 and 3. Experience of real clinical practice. Zhurn infektol 2016; 8(3):92-9].
11. Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 2008;135(3):821-9.
12. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M. et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012; 56(2):532-43. doi:10.1002/hep.25606.

Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров

Ж.К. Буркитбаев¹, Г.А. Есенбаева¹, С.А. Абдрахманова¹,
Ж.Ж. Бибеков¹, Е.Б. Жибурт²

¹Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Научно-производственный центр трансфузиологии» Минздрава Республики Казахстан,
г. Астана, Казахстан

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
г. Москва, Российская Федерация

Alaninaminotransferase and specific viral hepatitis markers in the blood of donors

Zh. K. Burkitbayev¹, G.A. Yesenbayeva¹, S. A. Abdrakhmanova¹, Zh. Zh. Bibekov¹, Ye. B. Zhiburt²

¹ Republican state enterprise with the right of economic management «Scientific-Production Center of Transfusiology», Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

² Federal state government-financed institution «Pirogov National Medical and Surgical Center», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation.

Буркитбаев Жандос Конысович — кандидат медицинских наук, директор РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Минздрава Республики Казахстан. Контактная информация: omninpct16@mail.ru; 010000, Казахстан, г. Астана, ул. Керей, Жанибек хандар, д. 10

Burkitbayev Zhandos K. — MD, director of Scientific-Production Center of Transfusiology, Ministry of healthcare of the Republic of Kazakhstan. Contact information: omninpct16@mail.ru; 010000, Kazakhstan, Astana, Kerey St., Zhanibek khandar, 10

Абдрахманова Сания Алишевна — кандидат медицинских наук, первый заместитель директора РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Минздрава Республики Казахстан.

Abdrakhmanova Saniya A. — MD, first deputy director of Scientific-Production Center of Transfusiology, Ministry of healthcare of the Republic of Kazakhstan. Contact information: a.saniya@mail.ru; 010000, Kazakhstan, Astana, Kerey St., Zhanibek khandar, 10

Есенбаева Галияш Абеновна — заведующая отделением временного хранения и выбраковки крови РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Минздрава Республики Казахстан. Контактная информация: g.yessenbayeva@mail.ru; 010000, Казахстан, г. Астана, ул. Керей, Жанибек хандар, д. 10 (для корреспонденции)

Yesenbayeva Galiyash A. — head of blood interim storage and culling department, Scientific-Production Center of Transfusiology, Ministry of healthcare of the Republic of Kazakhstan. Contact information: g.yessenbayeva@mail.ru; 010000, Kazakhstan, Astana, Kerey St., Zhanibek khandar, 10 (for correspondence)

Бибеков Жарас Жанузакович — заведующий отделением заготовки крови и ее компонентов РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Минздрава Республики Казахстан. Контактная информация: zharas-71@mail.ru; 010000, Казахстан, г. Астана, ул. Керей, Жанибек хандар, д. 10

Bibekov Zharas Zh. — manager of blood and blood products stocking department, Scientific-Production Center of Transfusiology, Ministry of healthcare of the Republic of Kazakhstan. Contact information: zharas-71@mail.ru; 010000, Kazakhstan, Astana, Kerey St., Zhanibek khandar, 10

Жибурт Евгений Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

Контактная информация: ezhiburt@yandex.ru

Zhiburt Yevgeny B. — MD, PhD, professor, head of the chair of transfusion medicine and hemotransfusion problems, Continuous medical education institute Pirogov National Medical and Surgical, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation. Contact information: ezhiburt@yandex.ru

Поступила: 21.07.2017 / Received: 21.07.2017

Цель исследования. Изучить изменения выявления маркеров вирусных гепатитов после внедрения в клиническую практику предварительного обследования доноров для определения активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ).

Материал и методы. Изучена частота выявления маркеров вирусных гепатитов с помощью иммунохемилюминесцентного анализа при исследовании активности АлАТ в венозной ($n=47080$) и капиллярной ($n=22530$) крови доноров.

Результаты. У мужчин активность АлАТ выше, чем у женщин, как в венозной (на 54,1%), так и в капиллярной (на 27,2%) крови. Активность АлАТ в капиллярной крови в среднем выше, чем в венозной, на 10,1% у мужчин и 33,3% у женщин.

Выводы. Повышение активности АлАТ сопряжено с двукратным увеличением частоты обнаружения хилеза и более частым выявлением серологических маркеров гепатитов. В образцах, отобранных после выбраковки капиллярной крови, снижена частота определения антител к вирусу гепатита С. Связь активности АлАТ и результата скрининга геномов гемотрансмиссивных вирусов не выявлена.

Ключевые слова: маркеры вирусных гепатитов, активность аланинаминотрансферазы, хилез.

Aim of investigation. To study the dynamics of viral hepatitis detection rate after implementation of donors preliminary testing for alanine aminotransferase (ALT) activity.

Material and methods. Viral hepatitis markers detection rate by immuno-chemiluminescence assay at testing for ALT activity in venous ($n=47080$) and capillary ($n=22530$) blood of donors was studied.

Results. Males had higher ALT activity in comparison to that in females, both in venous (for 54.1%), and in capillary (for 27.2%) blood. ALT capillary blood activity was higher on the average, than in venous, for 10.1% in men and 33.3% in women.

Conclusions. ALT activity elevation is associated by twofold increase in the rate of lacteous serum and more frequent detection of hepatitis serological markers. In the samples received after capillary blood culling the anti-hepatitis C virus antibodies positivity rate was decreased. No relation of ALT activity to results of par-enteral virus genomes screen was revealed.

Key words: viral hepatitis markers, alanine transaminase activity, lacteous serum.

Для цитирования: Буркитбаев Ж.К., Есенбаева Г.А., Абдрахманова С.А., Бибиков Ж.Ж., Жибурт Е.Б. Аланинаминотрансфераза и специфические маркеры вирусных гепатитов в крови доноров. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):50-54
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-50-54

For citation: Burkitbayev Zh.K., Yesenbayeva G.A., Abdrakhmanova S.A., Bibikov Zh.Zh., Zhiburt Ye.B. Alanine transaminase and specific viral hepatitis markers in the blood of donors. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):50-54
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-50-54

Введение

Скрининг в донорской крови активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) был внедрен в клиническую практику как суррогатный маркер вирусного гепатита «не-А, не-В» до открытия *вируса гепатита С* (ВГС) [1]. В настоящее время эффективность скрининга активности АлАТ у доноров является предметом дискуссии [2–9]. Полагают, что в ряде случаев отвод доноров с повышенной активностью АлАТ позволяет предотвратить передачу вируса гепатита Е при переливании крови [10]. Также предложен алгоритм клиничко-лабораторного и инструментального тестирования при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз [11].

В Казахстане определение АлАТ входит в стандарт скрининга донорской крови, при этом допускается тестирование крови на АлАТ до донации [12].

В Научно-производственном центре трансфузиологии с 19 октября 2015 г. внедрено тестирование крови доноров на содержание АлАТ до донации, что позволило сократить выбраковку крови на 66% [13].

Представляет интерес изучение изменения выявления маркеров вирусных гепатитов после внедрения предварительного исследования крови доноров с целью оценки активности АлАТ.

Материал и методы исследования

У 47080 доноров определяли активность АлАТ в венозной крови, отобранной из донорской магии-страли, кинетическим методом с использованием биохимических анализаторов Cobas c-111 («Roche Diagnostics», Швейцария) и Random Access A-25 («BioSystems S.A.», Испания).

У 22530 доноров оценивали активность АлАТ в капиллярной крови, взятой из пальца, до донации методом экспресс-диагностики с использованием анализатора Reflotron Plus («Roche Diagnostics», Швейцария).

Норму активности АлАТ установили: для мужчин — менее 41 ед/л, для женщин — менее 31 ед/л. Доноров с повышенной активностью АлАТ к донации не допускали.

Таблица 1

Результаты обследования доноров с использованием различных технологий определения активности АЛАТ

Показатель	Кровь			
	венозная		капиллярная	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Число обследованных, абс. число (%):				
всего	35912 (76,2)	11168 (23,8)	16977 (75,3)	5553 (24,7)
с повышенной активностью АЛАТ	1706 (4,8)	446 (4,0)	1386 (8,2)	429 (7,7)
Активность АЛАТ, ед/л	20,8±0,2	13,5±0,2	22,9±0,2*	18,0±0,3*
Возраст, годы	31,6±0,1	34,2±0,2	31,8±0,1	34,6±0,3*
Рост, см	175,2±0,1	163,9±0,1	175,2±0,1	164,0±0,2
Масса тела, кг	76,6±0,1	66,6±0,2	77,2±0,2*	67,9±0,3*
Номер донации	13,4±0,2	3,7±0,2	12,4±0,3*	4,1±0,3*
Концентрация гемоглобина, г/л	148,1±0,1	127,2±0,2	150,9±0,2*	130,0±0,3*

* $p < 0,05$ между аналогичными показателями в группах исследования венозной и капиллярной крови.

В крови из донорской магистрали дополнительно проводили поиск *поверхностного антигена вируса гепатита В* (HBsAg) и *антител к ВГС* (анти-ВГС) с помощью *иммунохемилюминесцентного анализа* (ИХЛА) на анализаторе Architect i2000sr с использованием реагентов Architect HBsAg Qual. II и Architect anti-HCV («АВБОТТ», США). При определении HBsAg и анти-ВГС установили «серую зону» на уровне 80% критерия позитивности.

При получении положительного результата:

- повторяли исследование с соблюдением условий первой постановки;

- проводили исследование HBsAg и анти-ВГС в тест-системах других производителей: Monolisa HBsAg Ultra («Био-рад», Франция) и INNOTEST HCV Ab IV («Инногенетикс НВ», Бельгия), соответственно;

- выполняли подтверждающие тесты:

- HBsAg — реакция нейтрализации (Векторген В-HBs-антиген — подтверждающий тест, «Вектор-Бест», Новосибирск; Architect — поверхностный антиген вируса гепатита В — подтверждающий тест, «АВБОТТ», США);

- анти-ВГС — *иммуноферментный анализ* (ИФА) (РекомбиБест — подтверждающий тест, «Вектор-Бест», Новосибирск), иммуноблот («ВГС-блот-Бест», «Вектор-Бест», Новосибирск).

Образцы без серологических маркеров исследовали на автоматизированной ПЦР-системе Cobas S-201 («Roche», «Швейцария»), используя мультиплексные тесты для определения РНК *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ 1/2), ДНК ВГВ и РНК ВГС (NAT-тестирование).

Кровь также отбраковывали при визуальном определении хилеза плазмы.

Результаты исследования обработаны с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В группе, в которой определяли активность АЛАТ в венозной крови, женщин было на 3,7% меньше (ОШ 0,95; 95%ДИ 0,92–0,99; $\chi^2=7,16$; $p < 0,05$).

Активность АЛАТ в капиллярной крови в среднем была выше, чем в венозной, на 10,1% (t-критерий 14,5; $p < 0,001$) у мужчин и на 33,3% (t-критерий 23,9; $p < 0,001$) у женщин. Ранее было показано, что у пациентов с травмой активность АЛАТ в периферической венозной крови выше, чем в крови, взятой из центральной вены [14]. Увеличение активности лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы в капиллярной крови по сравнению с аналогичными показателями в венозной крови объясняют наличием в образце тромбоцитов [15].

У мужчин активность АЛАТ выше, чем у женщин, как в венозной, так и в капиллярной крови — на 54,1% (t-критерий 44,9; $p < 0,001$) и на 27,2% (t-критерий 22,2; $p < 0,001$) соответственно.

Возраст мужчин в исследуемых группах не различался. Женщины, у которых исследовали капиллярную кровь, были немного старше. Различий в росте доноров не было. Масса тела доноров, у которых исследовали венозную кровь, была немного меньше. Донорский стаж обследованных существенно различался (у мужчин обеих групп он значительно больше). Концентрация гемоглобина была немного выше у доноров, у которых исследовали капиллярную кровь (табл. 1).

Повышение активности АЛАТ сопряжено с двукратным (с 0,43 до 0,98%) увеличением частоты выявления хилеза. В этой группе также существенно чаще обнаруживали серологические маркеры гепатитов. В образцах, отобранных после выбраковки капиллярной крови, была значимо (с 0,15% до 0) снижена частота определения анти-ВГС, но не HBsAg. Положительные в мульт-

Таблица 2

Частота выявления разной выбраковки крови доноров при использовании различных технологий определения активности АЛАТ

Показатель	Кровь		
	венозная		капиллярная
Активность АЛАТ	Норма ($n=44928$)	Повышена ($n=2152$)	Норма ($n=20715$)
Хилез	195 (0,43)	21 (0,98)*	89 (0,43)
HBsAg:			
«серая зона»	125 (0,28)	16 (0,74)*	45 (0,22)
положительный	313 (0,70)	51 (2,37)*	136 (0,66)
Анти-ВГС:			
«серая зона»	148 (0,33)	16 (0,74)*	1 (0,00)*
положительный	37 (0,08)	58 (2,70)*	0*
NAT-тест	23 (0,05)	2 (0,09)	8 (0,04)

* $p < 0,05$ с аналогичными показателями в группе с нормальной активностью АЛАТ в венозной крови.

Таблица 3

Верификация результатов исследования образцов «серой зоны» (количество и доля подтвержденных положительных результатов), абс. число (%)

Показатель	Кровь		
	венозная		капиллярная
Активность АЛАТ	Норма	Повышена	Норма
HBsAg	23 (15,7)	8 (50,0)*	9 (20,0)
Анти-ВГС	30 (20,3)	5 (31,3)	0

* $p < 0,05$ с аналогичными показателями в группе с нормальной активностью АЛАТ в венозной крови.

типлексном NAT-тесте образцы с равной частотой (0,04–0,09%) обнаруживали во всех обследованных группах (табл. 2).

Несмотря на отсутствие рекомендации производителя, углубленное исследование образцов «серой зоны» позволяет выявить инфекции при использовании как ИФА [16], так и ИХЛА [17]. Возможно, низкий уровень серологических маркеров свидетельствует о скрытом инфицировании ВГВ и ВГС [18].

В проведенном нами исследовании подтверждающий тест выполнили не только с первично положительными образцами, но и с образцами «серой зоны». Положительные результаты получены: HBsAg — в 40 (21,5%) образцах из 186, анти-ВГС — в 35 (21,2%) образцах из 165 (таблица 3).

Заключение

У мужчин активность АЛАТ выше, чем у женщин, как в венозной, так и в капиллярной крови —

на 54,1% (t -критерий 44,9; $p < 0,001$) и 27,2% (t -критерий 22,2; $p < 0,001$) соответственно.

Активность АЛАТ в капиллярной крови в среднем выше, чем в венозной, на 10,1% (t -критерий 14,5; $p < 0,001$) у мужчин и 33,3% (t -критерий 23,9; $p < 0,001$) у женщин.

Повышение активности АЛАТ сопряжено с двукратным (с 0,43 до 0,98%) увеличением частоты развития хилеза. В этой группе также существенно чаще выявляли серологические маркеры гепатитов. В образцах, отобранных после выбраковки капиллярной крови, была значимо (с 0,15% до 0) снижена частота обнаружения анти-ВГС, но не HBsAg.

При верификации образцов «серой зоны» (уровень сигнала выше 80% критерия позитивности) положительные результаты получены: HBsAg — в 21,5% образцов, анти-ВГС — в 21,2%.

Связь активности АЛАТ и результата мультиплексного NAT-теста не установлена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Zhiburt E.B., Belgesov N.V., Vaschenko T.N. et al. Alanine aminotransferase is a surrogate marker of viral hepatitis. *Vopr virusol* 1995; 1(40):25-7.
2. Zhiburt E.B. Study design «The Importance of Screening of Alanine Aminotransferase in donors blood for the Prevention of Post-Transfusion Hepatitis». *Transfusiology* 2004; 1(5):90-7.
3. Zhiburt E.B. About ALT and not only. *Transfusiology* 2004; 1(5):102-6.
4. Zhiburt E.B., Abzhueva O.V., Atakishiev M.M. et al. Significance of activity of alanine aminotransferase as a surrogate marker of transfusion-transmitted infections — the results of a national study. *Vestnik Sluzby Krovi Rossii* 2005; 2:22-7.
5. Zhiburt E.B. Alanine aminotransferase is a surrogate marker of viral hepatitis. *Vopr virusol* 2005; 6(50):18-20.
6. Zhiburt E.B., Kodenev A.T. Preliminary screening of alanine aminotransferase activity increases the economic efficiency of blood production. *Klin labor diagnost* 2009; 11:14-6.
7. Golosova S.A., Cherkasov E.G., Popova V.I. et al. Donors blood with increased ALT activity, but with a negative EIA result for viral hepatitis, does not contain these viruses. *Top issues hematol transfusiol* 2004; 118-9.
8. Filina N.G., Kolotvina T.B., Titova S.A., Zhiburt E.B. Diagnostic significance of alaninaminotransferase detection in donors blood. *Transfusiology* 2011; 1(12):9-12.
9. Filina N.G., Kolotvina T.B., Titova S.A., Zhiburt E.B. Preliminary screening of blood donor alaninaminotransferase activity has been lost its economical efficacy. *Transfusiology* 2011; 3(12):61-4.
10. Petrik J., Lozano M., Seed C.R. et al. Hepatitis E. *Vox Sang* 2016; 1(110):93-103.
11. Tereshchenko Y.A., Tereshchenko S.Y. Asymptomatic increase in serum aminotransferase activity: stages of diagnostic search. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 1(24):29-38.
12. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 684 «Об утверждении Правил контроля качества и безопасности донорской крови и ее компонентов» [Order of the Republic of Kazakhstan Minister of healthcare deputy, November 10, 2009 No. 684 «Approval of Rules of quality control and safety of donor blood and its components»].
13. Abdrakhmanova S. The pattern of donor blood rejection after implementation of pre-donation liver transferase screening. *Vox Sang* 2016; 111(Suppl. 1):149-50.
14. Rommel K., Koch C.D., Spilker D. Influence of specimen withdrawal on the results of chemical analyses of blood, plasma and serum in patients with stable or centralized circulation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978; 16(7):373-80.
15. Haymond R.E., Knight J.A. Venous serum, capillary serum, and capillary plasma compared for use in determination of lactate dehydrogenase and aspartate aminotransferase activities. *Clin Chem* 1975; 21(7):896-7.
16. Solanki A., Singh A., Chaudhary R. Impact of grey zone sample testing by enzyme-linked immunosorbent assay in enhancing blood safety: Experience at a tertiary care hospital in North India. *AJTS* 2016; 10(1):71-4.
17. Alter M.J., Kuhnert W.L., Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-3):1-13, 15; quiz CE1-4.
18. Ivashkin V.T., Herman E.N., Maevskaya M.V. Hidden infection with hepatitis B virus. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2008; 2(18):4-11.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина¹, А.А. Шептулин¹, А.С. Трухманов¹,
Е.К. Баранская¹, Р.А. Абдулхаков³, О.П. Алексеева⁴, С.А. Алексеенко⁵,
Н.Н. Дехнич⁶, Р.С. Козлов⁷, И.Л. Кляритская⁸, Н.В. Корочанская⁹,
С.А. Курилович^{10,11}, М.Ф. Осипенко¹¹, В.И. Симаненков¹², А.В. Ткачев¹³,
И.Б. Хлынов¹⁴, В.В. Цуканов¹⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

⁴ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кафедра факультетской терапии, г. Смоленск, Российская Федерация

⁷Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск, Российская Федерация

⁸Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

¹⁰Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» г. Новосибирск, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁵ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Российская Федерация

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lapina Tatyana L. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 12.12.2017 / Received: 12.12.2017

Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², T.L. Lapina¹, A.A. Sheptulin¹, A.S. Trukhmanov¹, Ye.K. Baranskaya¹, R.A. Abdulkhakov³, O.P. Alekseyeva⁴, S.A. Alekseyenko⁵, N. N. Dekhnich⁶, R. S. Kozlov⁷, I.L. Klyaritskaya⁸, N. V. Korochanskaya⁹, S.A. Kurilovich¹⁰, M.F. Osipenko¹¹, V.I. Simanenko¹², A.V. Tkachev¹³, I.B. Khlynov¹⁴, V.V. Tsukanov¹⁵

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Federal state educational government-financed institution of higher education «Kazan State Medical University», Kazan, the Russian Federation

⁴ State government-financed healthcare institution «Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital» of Nizhny Novgorod region Ministry of Healthcare, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

⁵ Federal state educational government-financed institution of higher education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, the Russian Federation

⁶ Chair of internal diseases, faculty course, Federal state educational government-financed institution of higher education «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁷ Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. Federal state educational government-financed institution of higher education «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁸ Georgiyevsky Medical Academy, Federal state government-financed educational institution of higher education «Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, the Russian Federation

⁹ Federal state educational government-financed institution of higher education «Kuban state medical university», State government-financed healthcare institution «Regional hospital No.2», Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, the Russian Federation

¹⁰ Research institute of internal diseases and preventive medicine – branch of Federal state government-financed scientific institution «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, the Russian Federation

¹¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

¹² State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, the Russian Federation

¹³ State educational government-financed educational institution of higher education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation

¹⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

¹⁵ Federal research center Krasnoyarsk scientific center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific research institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, the Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком проведения диагностики и эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Основные положения. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе у «бессимптомных» лиц, можно рассматривать как показание к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в качестве этиотропного лечения и оппортунистического скрининга для профилактики рака желудка. Показаниями к обязательному проведению антигеликобактерной терапии служат язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома желудка, ранний рак желудка с эндоскопической резекцией. В качестве методов первичной диагностики инфекции *H. pylori* используют дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом, быстрый уреазный тест и серологический метод. После проведения антигеликобактерной терапии серологический метод не применяется. Согласно результатам большинства региональных исследований, показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не выше

Aim of publication. To present indications for anti-helicobacter therapy, methods and sequence of diagnostics and eradication treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection to general practitioners.

Key points. Chronic gastritis caused by *H. pylori* infection, including that in «asymptomatic» patients can be considered to be an indication for *H. pylori* eradication therapy both as etiological treatment and opportunistic screening diagnostics for gastric cancer prevention. Indications for obligatory antihelicobacter therapy include stomach and a duodenum peptic ulcer (PU), stomach MALT-lymphoma, early gastric cancer with endoscopic resection. Breath test with ¹³C-labeled urea, laboratory test for assessment of anti-*H. pylori* antibodies in feces, rapid urease test and serological method can be recommended for primary diagnostics of infection. Serological test is not applicable after anti-helicobacter therapy.

According to the bulk of regional studies clarithromycin resistance level of *H. pylori* strains in Russia does not exceed 15%. Obtained data indicate the absence of high metronidazole-resistance of *H. pylori* as well as double resistance to clarithromycin and metronidazole. Standard triple therapy including proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin is recommended

15%. Получены данные об отсутствии высокой устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и о низком уровне двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Стандартную тройную терапию следует проводить, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. В качестве альтернативного варианта эрадикационной терапии первой линии может быть использована классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата или квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол.

Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии включает ИПП, левофлоксацин и амоксициллин. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. Терапию третьей линии подбирают индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения. Среди методов оптимизации, позволяющих повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, следует отметить увеличение продолжительности лечения до 14 дней, выбор более современного ИПП или увеличение дозы ИПП, добавление висмута трикалия дицитрата или пробиотика.

Заключение. В каждом случае обнаружения *H. pylori* целесообразно решить вопрос о проведении эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка. Методы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* могут быть применены для повышения эффективности не только стандартной тройной терапии, но и других режимов антигеликобактерного лечения, а комбинирование этих методов позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

as first-line treatment for *H. pylori* eradication. Standard triple therapy should be carried out, applying various means that increase its efficacy. Alternatively to standard triple therapy, first-line eradication treatment may include four-component bismuth tripotassium dicitrate-based therapy or non-bismuth quadrotherapy which includes PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole.

Quadrotherapy with bismuth tripotassium dicitrate can also be applied as a basic mode of the second line treatment at inefficiency of standard triple therapy. Alternative mode of second line eradication treatment includes PPI, levofloxacin and amoxicillin. Levofloxacin-based triple therapy prescription in the presence of strict indications should be limited to gastroenterologists. The third-line eradication treatment is adjusted individually according to the history of previous treatment modes. Eradication efficacy may be increased by prolongation of treatment up to 14 days, application of modern PPIs or increase of PPI dose, addition of bismuth tripotassium dicitrate or probiotic.

Conclusion. In each case of *H. pylori* detection it is reasonable to consider eradication therapy that is especially actual as *H. pylori* infection eradication is recognized as effective method of stomach cancer prevention. *H. pylori* eradication optimization methods can be applied both to standard and alternative modes while combination of these approaches allows to achieve the best result in a given patient.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, *H. pylori* eradication therapy.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):55-70

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnych N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):55-70

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

Введение

Необходимость обновления «Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» [1] обусловлена тем, что в последние годы были выполнены новые отечественные и зарубежные клинические исследования по ведению больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, а также разработаны ключевые международные документы, такие как Киотский консенсус [2] и консенсус Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты [European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG)] [3]. 19 мая 2017 г. под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета РГА, на котором были рассмотрены вопросы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в рамках подготовки настоящей редакции Рекомендаций [4], ее положения были представлены для дискуссии в рамках 23-й Объединенной Российской гастроэнтерологической недели (9–11 октября 2017, г. Москва).

Согласно данным из различных регионов нашей страны, инфекцию *H. pylori* обнаруживают у 65–92% взрослых [4], в связи с чем вопросы ее диагностики и лечения крайне актуальны для практики врачей различных специальностей. Высокая частота формирования хронического геликобактерного гастрита обуславливает высокую частоту развития других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В нашей стране ежегодно регистрируют более 37 тыс. новых случаев рака желудка, который занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности при онкологических заболеваниях.

Цель рекомендаций — ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком проведения диагностики и эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Показания к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Современная классификация хронического гастрита основана на этиологическом подходе. Бактерия *H. pylori*, колонизирующая слизистую оболочку желудка, — наиболее частая причина ее воспалительных изменений, она признана этиологическим фактором гастрита, а сам гастрит — инфекционным заболеванием [2]. Хронический геликобактерный гастрит служит фоном для развития болезней, ассоциированных с *H. pylori*, в том числе рака желудка [3, 5]. С точки зрения современной гастроэнтерологии, наиболее

эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при хроническом гастрите, в том числе у «бессимптомных» лиц [6, 7]. Степень снижения риска развития рака желудка после успешной антигеликобактерной терапии зависит от наличия, выраженности и площади атрофии (необратимой утраты желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием) на момент эрадикации *H. pylori*. Максимальный профилактический эффект эрадикации *H. pylori* достигается при отсутствии атрофических изменений слизистой оболочки желудка, т.е. на стадии поверхностного гастрита [2, 3, 5–8].

Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе у больных с ее бессимптомным течением, можно рассматривать как показание к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (**УДД 1, УУР В**).

Любой индивидум может обратиться к врачу для диагностики *H. pylori* и проведения лечения инфекции при положительном результате. Врач может посоветовать провести диагностику и лечение инфекции *H. pylori* в профилактических целях, оценив наличие или отсутствие противопоказаний к антибиотикотерапии и дополнительных факторов риска развития рака желудка (например, злостное курение, отягощенный семейный анамнез, наличие предраковых изменений в желудке, таких как атрофия и кишечная метаплазия) [2, 8]. Таким образом будет проведено этиотропное лечение при хроническом гастрите и осуществлен оппортунистический скрининг гастрита как предракового заболевания. Повышенный риск развития аденокарциномы желудка в отдельных профессиональных популяциях и регионах нашей страны может служить основанием для осуществления организованного скрининга инфекции *H. pylori*.

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4–8 нед для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка (**УДД 5, УУР D**) [8, 9].

Эрадикационную терапию *H. pylori* желательно провести больным хроническим геликобактерным гастритом в случае назначения им **ингибиторов протонной помпы (ИПП)** на длительный срок (**УДД 3, УУР C**) [3]. В зависимости от модели колонизации слизистой оболочки желудка бактерией выделяют гастрит с поражением антрального отдела и пангастрит с преимущественным поражением тела желудка. Модель колонизации зависит от кислотности в желудке: при ее нормальных или повышенных значениях, как правило, развивается антральный гастрит. В случае снижения кислотности, в том числе при проведении антисекреторной терапии ИПП, про-

исходит колонизация бактерией тела желудка параллельно с усилением воспаления и ускорением процесса атрофии слизистой оболочки в этом отделе. Эрадикация *H. pylori* способствует излечению хронического гастрита и ликвидации его морфологических проявлений независимо от продолжения антисекреторной терапии [10–12].

Показанием к **обязательному** проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* служит **язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки** в стадии обострения и ремиссии (**УДД 1, УУР А**) [1, 13, 14]. При осложненных формах ЯБ, в первую очередь при кровотечении, эрадикационная терапия должна быть проведена обязательно и начата при переводе больного на пероральный прием лекарственных средств (**УДД 1, УУР А**) [1, 13].

Благодаря успешному проведению эрадикации стало реальным обсуждение вопроса о принципиальной излечимости ЯБ на основании данных с высокой степенью доказательности. Число больных, которых необходимо пролечить (number needed to treat) посредством проведения эрадикации *H. pylori* для предотвращения одного случая рецидива язвы двенадцатиперстной кишки, составило 2, для предотвращения рецидива язвы желудка — 3 [15]. Эрадикационная терапия также более эффективна для заживления язв любой локализации даже по сравнению с монотерапией антисекреторными средствами [15]. При осложненной ЯБ эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* необходима для успешной профилактики повторных осложнений: так, число больных, которых необходимо пролечить посредством проведения эрадикации *H. pylori* для предотвращения одного случая повторного язвенного кровотечения, составило 5 [16].

Показанием к **обязательному** проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* служит **MALT-лимфома желудка (УДД 1, УУР В)** [3, 14, 17]. Антигеликобактерная терапия признана эффективным инициальным методом лечения локализованной MALT-лимфомы желудка у *H. pylori*-позитивных больных, которое может привести к регрессии опухоли и долговременному контролю над ней у большинства из них [17]. Оценка эффективности антигеликобактерной терапии и при необходимости назначение повторного курса лечения входят в алгоритм ведения больных с MALT-лимфомой желудка. Направление больного в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего наблюдения является обязательным.

Обязательно проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* больным, которым планируют выполнить **эндоскопическую резекцию на стадии раннего рака желудка** или она уже проведена (**УДД 1, УУР А**) [1, 14]. Эффективная антигеликобактерная терапия

у данной категории пациентов служит надежной мерой профилактики метакронного рака желудка [18–20].

Гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), служит основанием для **обязательного** проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (**УДД 1–2, УУР В**). Инфекция *H. pylori* признана независимым фактором риска образования язв при приеме НПВС. Эрадикацию *H. pylori* обязательно назначают больным, при лечении которых планируют длительное применение НПВС и аспирин, а также пациентам с длительным анамнезом ЯБ, особенно при развитии ее осложнений [3, 21]. Антигеликобактерное лечение снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при лечении НПВС и аспирином, в том числе при приеме последнего в низких дозах [22]. Однако проведение только эрадикации *H. pylori* полностью не исключает риск образования гастродуоденальных язв и их осложнений, в первую очередь кровотечений, у больных, уже принимающих НПВС [14, 23].

Функциональная диспепсия (ФД) является показанием к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (**УДД 1, УУР В**) [2, 24, 25]. При лечении больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии она служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с ФД больных с диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*, т.е. обусловленной именно этой инфекцией [2, 24]. Мета-анализ 17 исследований, включавший 3566 человек, показал исчезновение симптомов диспепсии после проведения антигеликобактерной терапии, при этом снижение относительного риска составило 10% (95% доверительный интервал — ДИ — 6–14%), а число больных, которых необходимо пролечить, — 14 (95% ДИ 10–25) [26].

Специального обсуждения требует вопрос о целесообразности проведения эрадикации *H. pylori* при **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)**. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* не входит в программу ведения пациентов с ГЭРБ и не отвечает целям лечения этого заболевания (например, целям купирования изжоги, заживления эрозий пищевода, профилактики рецидива ГЭРБ) [27]. Несмотря на то что в эпидемиологических исследованиях не установлена связь между выявлением *H. pylori* и развитием ГЭРБ, а также adenocarcinомы пищевода, инфекцию *H. pylori* в этом случае не следует расценивать как защитный фактор [28–30]. В том случае, если проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* необходимо по другим показаниям (ЯБ, хронический геликобактерный гастрит), такая терапия может быть проведена при ГЭРБ, поскольку она

не провоцирует ухудшение ее течения и не оказывает влияния на эффективность лечения [31–33].

Назначение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* признано **целесообразным** при **аутоиммунной тромбоцитопении (УДД 1, УУР В)** [1, 3, 14] и **железодефицитной анемии (УДД 1, УУР В)** [1, 3, 14]. Систематический обзор, включавший 25 исследований (1555 взрослых пациентов), продемонстрировал тенденцию к увеличению количества тромбоцитов после уничтожения *H. pylori* [34]. У *H. pylori*-позитивных лиц железодефицитная анемия развивается достоверно чаще, чем у неинфицированных. Согласно результатам мета-анализа 7 исследований, после проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в сочетании с приемом препаратов железа отмечен более высокий уровень ферритина (но не гемоглобина) по сравнению с таковым при назначении только препаратов железа [35].

Диагностика инфекции *H. pylori*

Первичная диагностика

Референсными методами диагностики инфекции *H. pylori* служат дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , и определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом (**УДД 2, УУР В**) [1, 3, 36].

В качестве метода первичной диагностики у лиц, у которых имеются показания к проведению эзофагогастродуоденоскопии, может быть использован быстрый уреазный тест с получением биоптата из антрального отдела и тела желудка (**УДД 4, УУР С**) [3, 13, 37, 38].

Необходимо учитывать, что при лечении с применением ИПП могут быть получены ложноотрицательные результаты диагностических тестов [39], поэтому рекомендуется отменить ИПП не менее чем за 2 нед до проведения диагностических мероприятий [40]. Антибиотики и препараты висмута следует отменить не менее чем за 4 нед до выполнения диагностических тестов.

Серологические методы определения антител к *H. pylori* могут быть назначены в качестве первичной диагностики инфекции, в том числе в случае снижения степени колонизации бактерий слизистой оболочки желудка, например после недавнего приема антисекреторных или антибактериальных лекарственных средств, при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите (**УДД 3, УУР С**) [3, 41].

Оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Оценку необходимо осуществлять с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ^{13}C , или определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом не ранее чем через 4 нед

после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения сопутствующих заболеваний любыми антибиотиками, препаратом висмута или антисекреторными средствами (**УДД 2, УУР В**) [1, 3, 42–44]. Серологические методы определения антител к *H. pylori* в этой ситуации не применяют (**УДД 2, УУР В**).

В отсутствие возможности использовать референсные методы диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка — бактериологического, морфологического, быстрого уреазного теста) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела (**УДД 5, УУР D**).

Лечение больных с инфекцией *H. pylori*

Антибиотикорезистентность считают основной причиной неэффективности эрадикации *H. pylori* [45, 46]. Для выбора режимов антигеликобактерной терапии в консенсусе Маастрихт V EHMSG на основании данных локальных эпидемиологических исследований по определению чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам *in vitro* эмпирически установлено пороговое значение резистентности к кларитромицину 15% [3]. Клиническое значение имеет резистентность *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. Можно прогнозировать индивидуальный результат применения любого режима терапии в случае известной эффективности его при наличии чувствительного или резистентного штамма, а также известных уровней антибиотикорезистентности в конкретной популяции. Важно отметить, что антибиотикорезистентность характеризует определенную популяцию в определенном географическом регионе [3].

На заседании Экспертного совета РГА 19 мая 2017 г. академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул, что полученные *in vitro* показатели антибиотикорезистентности следует крайне осторожно интерпретировать при оценке эффекта многокомпонентной антигеликобактерной терапии, в том числе включающей ИПП, существенно изменяющей pH желудка и жизнедеятельность бактерии [4]. Влияние pH желудка на чувствительность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам не изучено [4]. Особенности назначаемой схемы эрадикационной терапии, такие как выбор лекарственных препаратов, в частности антисекреторных, дозы и частоты приема в течение дня, в том числе в зависимости от приема пищи, конкретной лекарственной формы, продолжительности лечения, обуславливают успех терапии [4, 47–49]. Недоступность данных по антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе

не является основанием для отказа от проведения антигеликобактерной терапии, так как выбор лечебной тактики основан на эмпирической оптимизации любого режима.

Суммируя результаты российских исследований, можно сделать заключение, что средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, выявленных в различных регионах России за последние 10 лет, к кларитромицину составил 8,3%, к метронидазолу — 35,8%. Эти показатели свидетельствуют о низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в большинстве регионов России. Распространенность штаммов *H. pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая — в среднем 3,3% [4, 50–54]. Таким образом, с одной стороны, в Российской Федерации большинство доступных данных по-прежнему свидетельствует о низкой резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%), с другой стороны, уровни антибиотикорезистентности неизвестны в большинстве регионов.

Терапия первой линии

Терапией первой линии для эрадикации *H. pylori* служит **стандартная тройная терапия**, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) (**УДД 1, УУР 1**). **Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность** (см. далее).

Как альтернативный вариант **эрадикационной терапии первой линии** может быть назначена **классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата** (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) (**УДД 1, УУР А**). Другой альтернативный вариант **эрадикационной терапии первой линии** — **квадротерапия без препарата висмута**, которая включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 3 раза в сутки) (**УДД 2, УУР В**).

Классическая квадротерапия с препаратом висмута продолжает демонстрировать высокую эффективность в современных условиях, в том числе при доказанной резистентности *H. pylori* к метронидазолу [3, 55–57]. Эту схему лечения применяют и как альтернативную терапию первой линии, и как терапию второй линии после применения стандартной тройной терапии с кларитромицином. Квадротерапия без препарата висмута, или сочетанная терапия (по-английски «concomitant»), включающая ИПП и сочетание амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, в последние годы в международных и национальных рекомен-

дациях уверенно занимает место терапии первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [3, 58]. По сути сочетанная терапия является стандартной тройной схемой, усиленной метронидазолом.

Меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» редакции 2012 г. перечислены меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии [1]. За последние годы в литературе сформировалось четкое представление о путях оптимизации антигеликобактерного лечения [49, 56–60]. Очевидно, что эти меры должны быть универсальными и могут быть применены в любой линии терапии, а комбинирование этих мер позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

Продолжительность лечения

Продолжительность всех схем лечения *H. pylori* должна составлять 14 дней, минимальная продолжительность 10 дней может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность. Увеличение продолжительности лечения имеет универсальный характер, так как положительный эффект наблюдается при использовании всех изученных режимов антигеликобактерного лечения, в том числе при стандартной тройной терапии (**УДД 1, УУР 1**) [3, 49, 56–60].

Кохрейновский мета-анализ 45 *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) в параллельных группах однозначно показывает повышение частоты случаев эрадикации *H. pylori* в результате проведения тройной терапии при увеличении ее продолжительности с 7 до 14 дней (72,9% против 81,9%), при этом *относительный риск* (RR) персистенции *H. pylori* составляет 0,66 (95%ДИ 0,60–0,74), NNT — 11 (95%ДИ 9–14). Выраженный эффект наблюдали при сочетании ИПП с кларитромицином и амоксициллином (34 исследования, RR0,65, 95%ДИ 0,57–0,75; NNT 12, 95%ДИ 9–16), а также ИПП с левофлоксацином и амоксициллином (2 исследования, RR0,37, 95%ДИ 0,16–0,83; NNT 3, 95%ДИ 2–10). Значимое повышение эффективности эрадикации *H. pylori* отмечено при увеличении продолжительности тройной терапии с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7% против 79,9%; RR0,80, 95%ДИ 0,72–0,89; NNT 21, 95%ДИ 15–38) и с 10 до 14 дней (12 исследований, 78,5% против 84,4%; RR0,72, 95%ДИ 0,58–0,90; NNT 17, 95%ДИ 11–46), особенно для сочетания ИПП с кларитромицином и амоксициллином при уве-

личении продолжительности с 7 до 10 дней (17 исследований, RR0,80, 95%ДИ 0,70–0,91) и с 10 до 14 дней (10 исследований, RR0,69, 95%ДИ 0,52–0,91) [61].

В основе увеличения продолжительности квадротерапии с висмута трикалия дицитратом лежат данные о преодолении резистентности к метронидазолу в итоге такого лечения. В Китае при резистентности *H. pylori* к метронидазолу более чем в 40% случаев квадротерапия продолжительностью 7 дней была неэффективной [62], в то время как при проведении ее в течение 10 дней, а особенно 2 нед всегда удавалось достичь заданного уровня эрадикации *H. pylori* даже при высокой резистентности к метронидазолу [63, 64]. Эффективность квадротерапии без препарата висмута также возрастает при увеличении ее продолжительности [3, 60].

Выбор ИПП и его дозы как основы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Схемы эрадикационной терапии обязательно включают ИПП. В составе эрадикационной терапии их применяют в следующих дозах: лансопразол 30 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки (**УДД 1, УУР 1**) [1, 3]. Применение ИПП в высокой дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения (**УДД 1, УУР D**) [1, 3, 65, 66].

При проведении эрадикационной терапии предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу (**УДД 1, УУР 1**) [3, 67].

Рабепразол — современный стандарт терапии кислотозависимых заболеваний, включая эрадикационную терапию инфекции *H. pylori*. Согласно данным мета-анализов, благодаря выраженному кислотоподавляющему эффекту рабепразол в составе эрадикационной терапии обеспечивает лучшие показатели эрадикации *H. pylori* по сравнению с более ранними ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол). Рабепразол отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, давая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он, в отличие от других ИПП, метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [68, 69]. Это служит обоснованием его предпочтительного использования в странах Европейского региона (в том числе в России), в которых высока распространенность фенотипа быстрых метаболизаторов [70–72]. При этом у рабепразола выявлены специальные характеристики (собственный антигеликобактерный эффект, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка), которые могут

обеспечивать дополнительные преимущества при эрадикации *H. pylori* [73–76].

Согласно данным мета-анализов, выраженное антисекреторное действие эзомепразола в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* обеспечивает более высокую эффективность лечения по сравнению с таковой при использовании омепразола, лансопразола и пантопразола [67]. Эзомепразол представляет собой S-энантиомер (левый изомер) омепразола и благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 в печени обладает большей биодоступностью, чем омепразол, следствием чего является более предсказуемый контроль секреции кислоты в желудке, который не зависит от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма у лиц, принимающих ИПП [77].

Включение висмута трикалия дицитрата в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности (**УДД 2, УУР B**) [1, 8], которая основана на бактерицидном эффекте висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, а также цитопротективных свойствах этой соли висмута [78–80]. Антигеликобактерную активность солей висмута впервые описал В.Ж. Маршалл: при электронной микроскопии было показано, что уже через 30–90 мин после приема лекарственного средства внутрь бактерии отделялись от эпителиоцитов желудка (блокирование адгезии) и демонстрировали признаки структурной деградации из-за появления депозитов висмута на поверхности и внутри микроорганизмов [85]. Недавно было установлено, что висмута трикалия дицитрат затрудняет проникновение протонов внутрь бактерии, сохраняя pH цитоплазмы в пределах, благоприятных для максимальной метаболической активности микроорганизма, что делает ее уязвимой для антибиотиков [86].

Данные российских исследований по изучению результатов добавления висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* раскрывают потенциал такого подхода и показывают, что эта мера оптимизации эффективна и для тройной, и для последовательной схем лечения [87–90]. Некоторые клинические исследования, в которых был достигнут высокий уровень эрадикации *H. pylori* при использовании висмута трикалия дицитрата, выполнены с оценкой чувствительности микроорганизма в данном регионе, причем эта мера повышает эффективность терапии на 30–40% при наличии антибиотикорезистентности к кларитромицину и левофлоксацину [91–95].

Добавление препарата висмута к тройной терапии инфекции *H. pylori* является общепризнанной практикой в Китае [96], а в последние годы эта мера стала находить поддержку в Европе и США [60, 80]. Такая мера оптимизации усиливает эффект антибиотиков, препятствует развитию антибиотикорезистентности, особенно с учетом того, что резистентность *H. pylori* к висмута трикалия дицитрату не формируется [60, 80]. Мета-анализ 35 РКИ, включавших 4763 пациента, показал безопасность висмута трикалия дицитрата и хорошую переносимость такого лечения больными [97].

Включение пробиотика в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Включение пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности и снижению частоты возникновения нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни (**УДД 1, УУР В**) [3, 8, 102–107].

Механизм действия пробиотиков на инфекцию *H. pylori* и их синергизма с эрадикационной терапией полностью не раскрыт. Снижение колонизационной способности *H. pylori* при наличии пробиотиков показано в эксперименте. Предполагают, что пробиотические штаммы способствуют блокаде уреазы *H. pylori*, снижению адгезии *H. pylori* к желудочным эпителиоцитам (доказано для *Lactobacillus*) и подвижности *H. pylori* [94, 100].

В большинстве систематических обзоров и мета-анализов сообщается об эффективности применения пробиотиков в сочетании с эрадикационной терапией *H. pylori* в отношении увеличения процента эрадикации [102–107]. Так, в мета-анализе Z. Lv и соавт. [102] по итогам оценки 21 РКИ с числом больных 3814 уровень эрадикации *H. pylori* при использовании пробиотиков составил 80,3% по сравнению с 72,2% при проведении терапии без пробиотиков (RR1,12, 95%ДИ 1,06–1,19). Положительное влияние на эффективность лечения оказывали применение пробиотиков в течение более 2 нед, назначение мультиштаммовых пробиотиков и *Lactobacillus* [102]. При добавлении пробиотиков к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* снижается частота возникновения нежелательных явлений, наблюдающихся при ее проведении [102–107], например, по данным Z. Lv и соавт. [102], RR составил 0,60 (95%ДИ 0,40–0,91).

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, количество

используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют. Очевидна необходимость дальнейшего поиска наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов и оптимальной длительности проводимого лечения, оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии. В консенсусе Маастрихт V EHMSG отмечено, что определенные пробиотики могут оказывать положительное влияние на эрадикацию *H. pylori*, а также снижают частоту возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемые антигеликобактерным лечением. Определенные штаммы должны быть отобраны на основе доказанной клинической эффективности [3].

Эффективность отечественного пробиотического препарата, содержащего наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*), изучена в отечественных исследованиях, в которых отмечены улучшение показателей качества жизни, устранение синдрома избыточного бактериального роста (по данным водородного дыхательного теста), предотвращение развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [108–110].

Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности (**УДД 1, УУР В**) [116]. Защитные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его не только для проведения курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки (**УДД 1, УУР В**) [116, 117]. Продолжительность курса постэрадикационной терапии ребамипидом составляет 4–8 нед.

Ребамипид обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта благодаря стимулированию синтеза простагландинов и ингибированию продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Препарат способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышает синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка [111, 112]. Собственный антигеликобактерный эффект ребамипида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при его воздействии доказано [113]. Длительный прием ребамипида (в течение 12 мес) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита со сниже-

нием нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации как в присутствии *H. pylori*, так и после эрадикации инфекции [114, 115].

Потенциальный антигеликобактерный эффект ребамипида подтвержден в ходе клинических исследований, в которых оценивали эффективность препарата в рамках схем эрадикационной терапии. Недавно проведенный мета-анализ 6 РКИ (611 пациентов) продемонстрировал эффективность ребамипида при включении его в состав эрадикационной терапии: 73,3% против 61,4%. *Отношение шансов* (ОШ) успешной эрадикации при сочетанном назначении ребамипида составило 1,74 (95%ДИ 1,19–2,53), а достоверных различий в частоте развития побочных эффектов в обеих группах не выявлено (ОШ 0,69; 95%ДИ 0,376–1,300; $p=0,329$) [116]. Группа исследователей проанализировали эффективность лечения ребамипидом после окончания эрадикационной терапии. В РКИ, включавшем 309 пациентов, которые завершили курс антигеликобактерного лечения, частота рубцевания язвенного дефекта слизистой оболочки желудка в группе больных, продолжавших принимать ребамипид, оказалась выше, чем в группе больных, получавших плацебо (80% против 66,1%) [117]. Таким образом, препарат может быть использован для продолжения лечения и после окончания эрадикационной терапии, поскольку он потенцирует репаративные процессы в слизистой оболочке желудка.

Повышение приверженности пациентов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Подробное инструктирование пациентов и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств повышают их приверженность лечению и эффективность эрадикационной терапии.

Приверженность пациентов лечению рассматривают как важнейший фактор эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, причем отсутствие комплаентности может быть причиной неудачи при наличии чувствительных к назначенным антибиотикам штаммов *H. pylori* и развития антибиотикорезистентности [1, 3, 118]. Согласно классическим данным D.Y. Graham и соавт. (1992), эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% предписанных лекарственных средств, соответствовала результатам двухнедельного курса с включением тетрациклина и препарата висмута и составила 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, — лишь 69% [119]. Традиционно считается, что комплаентность определяет ряд факторов: сложность многокомпонентного лечения, его продолжительность и эффективность, возникновение нежелательных явлений, мотива-

ция врача и пациента, полнота информирования больного [118].

Может создаться впечатление, что современная тенденция к переходу от трех к четырем препаратам в составе терапии может оказать негативное влияние на приверженность лечению. Однако результаты ряда оригинальных исследований, обзоров и мета-анализов свидетельствуют о том, что комплаентность не зависит от назначаемого режима терапии, в том числе от количества таблеток, которое следует принять в течение суток. L.A. Fischbach и соавт. [120] при проведении мета-анализа не выявили уменьшения приверженности лечению при назначении четырехкомпонентной терапии по сравнению с таковой при тройной терапии. Современную квадротерапию с висмутом разрабатывали с учетом улучшения комплаентности [121].

Мета-анализ многокомпонентных схем приводит высокие данные по комплаентности: для исследований, в которых сравнивали гибридную схему лечения (чередование двойной терапии и квадротерапии без препарата висмута) с последовательной, комплаентность составила 96 и 98%, для исследований, в которых проводили сравнительную оценку гибридной и сочетанной схем, — 95,8 и 93,2% соответственно [122]. Добавление пробиотика к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* не оказывает отрицательного влияния на приверженность терапии (RR0,98; 95%ДИ 0,68–1,39; $p=0,889$) [105].

Индивидуальная работа с пациентом, создание у него правильной мотивации, предоставление полной информации о лечении и контроль за его соблюдением — лучшие методы повышения приверженности антигеликобактерной терапии. Благодаря таким простым мерам, как объяснение включенным в исследование больным природы их заболевания, особенностей лечения, возможных нежелательных явлений, предоставление листовки с этой информацией и дневника приема лекарственных препаратов, телефонный звонок с напоминанием о необходимости соблюдения режима терапии, удалось увеличить эффективность *H. pylori* до 94,7% (против 73,7%) и комплаентность до 92,1% (против 23,7% в группе больных с рутинным назначением терапии) [123].

Терапия второй и третьей линий

Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют как основную схему *терапии второй линии* при неэффективности стандартной тройной терапии (**УДД 1, УУР 1**) [1, 3]. Другая схема терапии второй линии включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) (**УДД 2, УУР В**) [1, 3]. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим

показаниям. *Терапию третьей линии* подбирают индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения, по возможности основываясь на результатах определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Приложение. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-терапевты
- врачи общей практики (семейные врачи)
- гастроэнтерологи
- хирурги
- эндоскописты.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. При изложении рекомендаций использованы следующие **уровни достоверности доказательств**

(табл. 1) и **уровни убедительности рекомендаций** (табл. 2).

В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение относительно тактики ведения конкретного пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за лечение.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Рекомендации подлежат регулярному (не реже чем каждые 3 года) пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Состав рабочей группы, участвующей в обновлении рекомендаций, определяет Президиум Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Таблица 1

Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины)

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный либо отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай—контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта» у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай—контроль»
4	Исследование «случай—контроль» или исследование с некачественным либо независимым «золотым стандартом»	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай—контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Таблица 2

Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины)

A.	Согласующиеся между собой исследования 1-го уровня
B.	Согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня или экстраполяция на основе исследований 1-го уровня
C.	Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе исследований 2-го или 3-го уровня
D.	Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and expert board. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1): 87-9].
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-67.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации, 19 мая 2017 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):4-21 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenko V.I., Khlynov I.B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association, May 19, 2017). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):4-21].
- IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8) <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
- Ford A.C., Forman D., Hunt R.H., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2014;348: g3174.
- Seta T., Takahashi Y., Noguchi Y., Shikata S., Sakai T., Sakai K. et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. PLoS ONE 2017;12(8): e0183321.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим helicobacterным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов, 9 декабря 2013 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24 (2):102-4 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Practical steps on stomach cancer prevention in the Russian Federation: algorithm for chronic H.pylori-associated gastritis management (Proceedings and the resolution of the expert board, December 9, 2013). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24 (2):102-4.].
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротек-
- тивного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):21-8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Estimation of bismuth tripotassium dicitrate cytoprotective effect on stomach mucosa at H. pylori eradication and prolonged drug administration. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):21-8].
- Kuipers E.J., Uytendaele A.M., Peña A.S. et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. Am J Gastroenterol 1995;90:1401-6.
- Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis G.F. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000;46:615-21.
- Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut 2004;53:12-20.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):40-54. DOI:10.22416/1382-4376-2016-6-32-39 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Kalinin A.V., Tkachev A.V. Diagnostics and treatment of peptic ulcer disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):40-54. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39].
- Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017;112(2):212-39.
- Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. Cochrane Database Syst Rev 2016;4: CD003840. doi: 10.1002/14651858.CD003840.pub5.
- Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F., Calvet X., Gene E., Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(6):617-29.
- Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U., Thieblemont C., Raderer M., Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148.
- Bang C.S., Baik G.H., Shin I.S. et al. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. J Korean Med Sci 2015;30:749-56.
- Jung da H., Kim J.H., Chung H.S. et al. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. PLoS One 2015; 10:e0124725.
- Yoon S.B., Park J.M., Lim C.H. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. Helicobacter 2014;19:243-8.
- Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е.,

- Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р., Скоробогатых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):69-75 [Nasonov Ye.L., Ivashkin V.T., Yakhno N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateev A.Ye., Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Evseyev M.A., Kukushkin M.L., Lila A.M., Rebrov A.P., Novikova D.S., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R., Skorobogatyykh K.V., Lapina T.L., Popkova T.V. Rational Application of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: National clinical guidelines of the Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association and Russian Association for the Study of Pain (the draft) (Proceedings of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):69-75].
22. Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1411-8.
 23. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гончаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):5-17 [Karateyev A.Ye., Moroz Ye.V., Tsurgan A.V. Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required if erosions and ulcers develop at non-steroidal anti-inflammatory drugs intake? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):5-17].
 24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):50-61].
 25. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N., Enns R.A., Howden C.W., Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol 2017;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
 26. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD002096.
 27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75-95].
 28. Hong S.J., Kim S.W. *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease in the Asian Countries. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:985249.
 29. Gatenby P., Soon Y. Barrett's oesophagus: evidence from the current meta-analyses. World J Gastrointest Pathophysiol 2014;5:178-87.
 30. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1413-17, 1417.e1-2.
 31. Moayyedi P., Bardhan C., Young L. et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001;121:1120-6.
 32. Raghunath A.S., Hungin A.P., Woo D. et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:733-44.
 33. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y. et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2010;105:1007-13; quiz 1006, 1014.
 34. Stasi R., Sarpatawari A., Segal J.B. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113:1231-40.
 35. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. Helicobacter 2017 Feb;22(1). doi: 10.1111/hel.12330.
 36. Ивашкин В.Т., Степанов Е.В., Баранская Е.К., Лапшин А.В. Лазерный ¹³C уреазный дыхательный тест в оценке результатов терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(2):79-83 [Ivashkin V.T., Stepanov Ye.V., Baranskaya Ye.K., Lapshin A.V. Laser ¹³C-urease breath test in estimation of *H. pylori*-associated diseases treatment results. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(2):79-83].
 37. el-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M. et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. Am J Gastroenterol 1995;90:1962-4.
 38. Lan H.C., Chen T.S., Li A.F.Y. et al. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. BMC Gastroenterol 2012;12:182.
 39. Gatta L., Vakil N., Ricci C. et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2004;99:823-9.
 40. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. United Eur Gastroenterol J 2015;3:429-31.
 41. Leal Y.A., Flores L.L., García-Cortés L.B. et al. Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. PloS One 2008; 3:e3751.
 42. Vaira D., Vakil N., Menegatti M. et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. Ann Intern Med 2002;136:280-7.
 43. Chey W.D., Metz D.C., Shaw S. et al. Appropriate timing of the ¹⁴C-urea breath test to establish eradication of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2000;95:1171-4.
 44. Neil G.A., Suchower L.J., Ronca P.D. et al. Time of *Helicobacter pylori* eradication assessment following treatment. Helicobacter 1997;2:13-20.
 45. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34-42.
 46. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori*

- antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514-33.
47. *Graham D.Y.* Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:145-8.
48. *Graham D.Y., Fischbach L.* *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-53.
49. *Лапина Т.Л., Мутузгулина Э.Р., Ивашкин В.Т.* Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013;23(5):74-80 [*Lapina T.L., Mutuzgulina E.R., Ivashkin V.T.* Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(5):74-80].
50. *Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е.* Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008-2013 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2016;(2):146-51 [*Pozdeyev O.K., Morozova L.G., Pozdeyeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E.* Monitoring of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in the Tatarstan Republic in 2008-2013 *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2016; (2):146-51].
51. *Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.* Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011;21(2):37-42 [*Dekhnich N.N., Kostyakova Ye.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S.* Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of regional microbiological study. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(2):37-42].
52. *Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Лукьянова А.В., Нагаева О.А., Стешиц А.С., Брук П.Г.* Чувствительность штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015-2016 гг. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;6:24-31 [*Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Alimov A.V., Lukyanova A.V., Nagayeva O.A., Steshits A.S., Bruk P.G.* Antibiotic sensitivity of *H. pylori* strains in Smolensk in 2015-2016. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016;6:24-31].
53. *Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г., Михайлова И.А., Сварваль А.В., Жибрун А.Б.* Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. *Экспер клин фармакол* 2012;(8):18-23 [*Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V., Ilchishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., Mikhaylova I.A., Svarval A.V., Zhibrun A.B.* Primary *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance in St. Petersburg. *Eksper klin farmakol* 2012; (8):18-23].
54. *Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Савилова И.В., Ферман Р.С.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Леч врач* 2015;(4):91-5 [*Simanenko V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B., Svarval A.V., Savilova I.V., Ferman R.S.* antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* according to bacteriological testing. *Lech vrach* 2015; (4):91-5].
55. *Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C.* et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
56. *Hu Y., Zhu Y., Lu N.H.* Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:168. doi: 10.3389/fcimb.2017.00168.
57. *Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y.* Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med* 2017;84(4):310-8. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110.
58. *Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H.* et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69 e14.
59. *Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А.* Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее. *Эксперимент клин гастроэнтерол* 2016; 135(11):84-93 [*Safina D.D., Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A.* *Helicobacter pylori* eradication therapy: present and future. *Eksperiment klin gastroenterol* 2016; 135(11):84-93].
60. *Gisbert J.P., McNicholl A.G.* Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017 May 2. doi: 10.1111/hel.12392.
61. *Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., Gisbert J.P., Forman D., Leontiadis G.I.* et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12: CD008337.
62. *Lu H., Zhang W., Graham D.Y.* Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:1134-40.
63. *Laine L., Hunt R., El-Zimaity H., Nguyen B., Osato M., Spenard J.* Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.
64. *Liang X., Xu X., Zheng Q., Zhang W., Sun Q., Liu W.* et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:802-7.
65. *Villoria A., Garcia P., Calvet X.* et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:868-77.
66. *Vallee M., Vergara M., Gisbert J.P.* et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1149-56.
67. *McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P.* Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(5):414-25.
68. *Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U.* et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(1):19-31.
69. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M.* et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-14.
70. *Морозов С.В.* Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность лечения больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ингибиторами протонного насоса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005: 23 с. [*Morozov S.V.* The effect of CYP2C19 genetic polymorphism on proton pump inhibitors efficacy in erosive gastroesophageal reflux disease. MD degree thesis, Author's abstract. М.; 2005: 23 p.].
71. *Оганесян Т.С.* Значение полиморфизма генов цитохрома P450C19 и интерлейкина-1β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008:24 с. [*Oganesyan T.S.* The role of cytochrome P450s19 and interleukin-1β genetic polymorphism in prediction of eradication therapy outcomes in *Helicobacter pylori*-associated stomach and duodenal peptic ulcer disease. MD degree thesis. Author's abstract. М.; 2008:24 p.].

72. Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Изучение полиморфизма гена цитохрома Р-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. *Практ мед* 2012; 58(3):53-5. [Khalikova A.R., Arkhipova A.A., Akhmetov I.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. Cytochrome R-450 CYP2C19 genetic polymorphism in Tatar population living Tatarstan Republic territory. *Prakt med* 2012; 58(3):53-5]
73. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(3):18-26 [Zaborovsky A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in acid-related diseases treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2017; 27(3):18-26].
74. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2001; 6(2):125-9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x.
75. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci* 2003; 48(2):322-8.
76. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T., Horie T., Iuchi A., Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest* 2007; 54(1-2):83-90.
77. Scott J.L., Dunn C.J., Mallarkey G., Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002; 62(10):1503-38.
78. Ланина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(5):2-7.
79. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(6):21-8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Assessment of bismuth tripotassium dicitrate cytoprotective effect on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2006; 16(6):21-8].
80. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65(5):870-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019.
81. Marshall B.J., Armstrong J.A., Francis G.J. et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 1987; 37 (Suppl 2):16-30.
82. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:922-33.
83. Коровина Т.И. Клинико-инструментальная оценка эффективности последовательной эрадикационной терапии у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2014. 24 с. [Korovina T.I. Clinical and instrumental assessment of efficacy of consecutive eradication treatment mode at *Helicobacter pylori* associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. MD degree thesis. Author's abstract. 2014. 24 p.].
84. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Тер арх* 2014; 8:57-61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Korovina T.I., Lezhneva Yu.A., Mayev I.V. Assessment of pharmacoeconomical scores of *Helicobacter pylori*-associated disease treatment. *Ter arkh* 2014; 8:57-61].
85. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high claritromycin resistance. *Helicobacter* 2015; 20(Suppl 1):92.
86. Щанова Н.О., Прохорова Л.В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(2):11-1 [Shanova N.O., Prokhorova L.V. Potential of increase of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenal peptic ulcer disease. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):11-1].
87. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18:373-7.
88. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233-8.
89. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015; 64:1715-20.
90. Gisbert J.P., Romano M., Gravina A.G. et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:768-75.
91. Cao Z., Chen Q., Zhang W. et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1185-90.
92. Xie C., Lu N.H. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China. *Helicobacter* 2015; 20(1):1-10. doi: 10.1111/hel.12178.
93. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M., Santana J., Khan M., Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:7361-70.
94. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Тер арх* 2017; 2:84-90 [Andreyev D.N., Dicheva D.T., Mayev I.V. Potential of *Helicobacter pylori* infection eradication improvement in modern clinical practice. *Ter arkh* 2017; 2:84-90].
95. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(1): 8-14 [Kashukh Ye.A., Ivashkin V.T. Probiotics, metabolism and functional state of cardiovascular system. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(1): 8-14.].
96. Полужктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 24(3):58-68 [Poluektova Ye.A., Sidorina Yu.O., Kuchumova S.Yu., Korolev A.V., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Rationale for administration and efficacy estimation of probiotics at inflammatory bowel

- diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3): 58-68].
97. Walker W.A. Mechanisms of action of probiotics. Clin Infect Dis 2008; 46:87-91.
 98. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., Донец В.Н., Сундукова З.Р., Шумихина И.А. Возможности пробиотической терапии в гастроэнтерологии. Вестн Северо-Западного гос мед ун-та им. И.И. Мечникова 2011;3(4):69-80 [Solovyeva O.I., Simanenkova V.I., Suvorov A.N., Donets V.N., Sundukova Z.R., Shumikhina I.A. Potential of probiotic therapy in gastroenterology. Vestn Severo-Zapadnogo gos med un-ta im. I.I. Mechnikova 2011; 3(4):69-80].
 99. Suvorov A., Simanenkova V., Ermolenko E., Koldjiev V., Tcapieva A., Zakharova N.V., Soloveva O.I. Enterococci as probiotics or autoprobiotics in the treatment of the gastrointestinal diseases. Microb Ecol Health Dis 2012; 23(Suppl 1):108.
 100. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5(4):384-91.
 101. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X. et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. PLoS One 2014;9: e111030.
 102. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. Exp Ther Med 2015; 9:707-16.
 103. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:155-68.
 104. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. J Clin Gastroenterol 2013; 47:25-32.
 105. Zhang M-M., Qian W., Qin Y-Y. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2015; 21:4345-57.
 106. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2013; 105:445-53.
 107. Zhu R., Chen K., Zheng Y-Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. World J Gastroenterol 2014; 20:18013-21.
 108. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шенгулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и пруклоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 24(3):21-32 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3): 21-32].
 109. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomised, simple-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Med Res 2014; 3(2):18-23.
 110. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шенгулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):56-6 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):56-6].
 111. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 4(3):261-70.
 112. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal- protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(Suppl 1):153-15. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x.
 113. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1895-9.
 114. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., Tanaka S., Yoshihara M., Chayama K. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. Dig Dis Sci. 2002; 47(4):862-7.
 115. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., Manabe N., Ito M., Tanaka S., Inoue K., Shiotani A., Akiyama T., Hata J., Haruma K. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. Biomed Res Int 2015; 2015:865146. doi:10.1155/2015/865146.
 116. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(Suppl 4):20-4. doi:10.1111/jgh.12769.
 117. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., Higuchi K., Haruma K., Murakami K., Kobayashi K. Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol 2007; 42(8):690-93. doi:10.1007/s00535-007-2076-2.
 118. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? Ther Adv Gastroenterol 2009; 2(5):273-9. doi: 10.1177/1756283X09337342.
 119. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102(2):493-6.
 120. Fischbach L.A., van Zanten S., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:1071-82.
 121. Graham D.Y., Lee S.Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44(3):537-63. doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.003.
 122. Song Z.Q., Zhou L.Y. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2016; 22(19):4766-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4766.
 123. Al-Eidan F.A., McElroy J.C., Scott M.G., McConnell J.B. Management of *Helicobacter pylori* eradication - the influence of structured counselling and follow-up. Br J Clin Pharmacol 2002; 53:163-71.

Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

А.А. Шептулин, А.А. Курбатова, С.А. Баранов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней,
г. Москва, Российская Федерация

Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment

A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova, S.A. Baranov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, chair of internal diseases
propedeutics, Moscow, the Russian Federation

Цель лекции. Познакомить врачей-гастроэнтерологов с современными подходами к назначению прокинетиков при лечении больных с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Основные положения. ГЭРБ относится к кислото-зависимым заболеваниям, поскольку основное значение в ее развитии имеет повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода. Однако важную роль в патогенезе данного заболевания играют также нарушения моторики пищевода и желудка: увеличение числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, снижение пищеводного клиренса, повышение внутрижелудочного давления. Эти факторы, а также нередко

Aim of the lecture. To present modern approaches to prokinetic treatment at gastroesophageal reflux disease (GERD) to gastroenterologists.

Summary. GERD belongs to acid-related diseases, because detrimental action of hydrochloric acid on esophageal mucosa plays major role in its pathogenesis. However esophageal and stomach motility disorders, e.g.: increase in frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations, decrease of esophageal clearance and increase of intragastric pressure play important role in GERD development as well. These factors along with the not uncommon resistance of GERD patients to the proton pump inhibitors (PPI) caused by nonacidic refluxes require prokinetic admin-

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Kurbatova Anastasia A. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Баранов Сергей Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Baranov Sergey A. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 20.09.2017 / Received: 20.09.2017

наблюдающаяся резистентность больных с ГЭРБ к ингибиторам протонной помпы (ИПП), обусловленная в ряде случаев не кислотным характером рефлюктата, оправдывают применение прокинетиков в лечении данного заболевания. При этом чаще всего прокинетики назначают в режиме дополнительной — по отношению к приему ИПП — терапии. Оптимальным прокинетиком, доказавшим свою эффективность при лечении ГЭРБ и других заболеваний, сопровождающихся нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта, в настоящее время является итоприда гидрохлорид (Ганатон®).

Заключение. Учитывая важную роль нарушений моторики пищевода и желудка в возникновении ГЭРБ, прокинетики можно применять в комплексном лечении заболевания, особенно при неэффективности монотерапии ИПП.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения моторики пищевода и желудка, прокинетики.

istration. Most commonly prokinetics are prescribed as supplemental to PPI treatment. At the present time the optimal prokinetic drug, with proved efficacy at GERD and other diseases associated to gastrointestinal dysmotility is itopride hydrochloride (Ganaton®).

Conclusion. Taken into account important role of esophageal and stomach dysmotility in GERD pathogenesis, prokinetics can be recommended for comprehensive disease treatment, especially at PPI inefficacy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, dysmotility of the esophagus and stomach, prokinetics.

Для цитирования: Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2018; 28(1):71-77
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77

For citation: Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):71-77
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77

Как известно, под *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) понимают заболевание, при котором отмечается патологический заброс содержимого желудка в пищевод с развитием характерной клинической картины, сопровождающейся или не сопровождающейся видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода.

ГЭРБ относят к кислотозависимым заболеваниям, поскольку в большинстве случаев основную роль в ее развитии играет длительный контакт слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой в результате более продолжительного, чем в норме, сохранения рН в пищеводе ниже 4,0. В связи с этим ведущее место в лечении ГЭРБ в настоящее время отводят *ингибиторам протонной помпы* (ИПП), которые считают наиболее эффективными и безопасными препаратами в терапии данного заболевания [1]. В то же время в лечении ГЭРБ используют препараты других групп, в частности прокинетики, нормализующие двигательную функцию различных отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). При этом можно выделить ряд факторов, которые способны служить обоснованием целесообразности назначения прокинетиков таким пациентам.

Основания для применения прокинетиков в лечении больных с ГЭРБ

Основание 1. Роль нарушений моторики верхних отделов ЖКТ в патогенезе ГЭРБ

Несмотря на ведущее значение кислотного фактора в развитии ГЭРБ, ее можно также считать заболеванием с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов ЖКТ [1]. К возникновению ГЭРБ приводят в первую очередь снижение тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), вызывающее эпизоды его *преходящего расслабления* (ПРНПС), ослабление пищеводного клиренса (способности пищевода удалять обратно в желудок попавшее в него при рефлюксе содержимое), повышение внутрижелудочного давления вследствие нарушения эвакуации из желудка.

Как подчеркивали М.М. Wolfe и R.C. Lowe [2] в ходе согласительного совещания, проходившего в канадском городе Уистлере (2006), которое было посвящено вопросам оптимизации лечения ГЭРБ, «с учетом того, что ГЭРБ — это заболевание с первичным нарушением моторики, прокинетики были бы идеальными препаратами для ее лечения». Известный американский гастроэнтеролог J. Dent, выступая на курсе последипломного совершенствования, проводившегося

в рамках 17-й Объединенной Европейской недели гастроэнтерологии в Лондоне (2009), с лекцией о новом понимании патофизиологии ГЭРБ, отметил, что «наиболее важным патогенетическим фактором ГЭРБ является увеличение числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и предупреждение его релаксации служит лучшим способом профилактики эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса» [3].

Основание 2. Высокая частота случаев ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы

После установления зависимости заживления эрозий слизистой оболочки пищевода у больных с ГЭРБ от продолжительности повышения внутрипищеводного pH (правило Белла) и способности ИПП обеспечивать необходимую продолжительность сохранения pH в пищеводе выше 4,0 [4] создалось впечатление, что все проблемы, связанные с лечением ГЭРБ, решены. Однако накопленный клинический опыт свидетельствовал о поспешности таких выводов. Установлено, что общая частота случаев клинической неэффективности ИПП при лечении ГЭРБ составляет 10–40% [5], причем у 7–23% больных изжога сохраняется даже при приеме ИПП 2 раза в сутки [6, 7]. Это дало основание ведущим гастроэнтерологам сделать заключение, что «волна первоначального энтузиазма, связанная с результатами применения ИПП при лечении ГЭРБ, после появления ряда отрезвляющих публикаций несколько стихла» [8].

Конечно, существуют объяснения неэффективности терапии ГЭРБ, не связанные непосредственно с ИПП: недостаточная приверженность больных лечению, его высокая стоимость и т.д. [9], однако были выявлены и объективные причины недостаточной эффективности ИПП при ГЭРБ. В частности, она может быть связана с сохраняющимися «ночными кислотными прорывами» (nocturnal acid breakthrough). Этим термином обозначают периоды сохранения pH в пищеводе < 4,0 в ночное время продолжительностью более 1 ч. «Ночные кислотные прорывы» отмечаются у 10% больных с ГЭРБ, получающих различные ИПП, в том числе в режиме их приема 2 раза в сутки [6, 10].

Основание 3. Некислотный характер рефлюктата при ГЭРБ

Резистентность к ИПП у больных с ГЭРБ может быть связана также с наличием некислотных рефлюксов, при которых клинические симптомы, в первую очередь изжога, возникают в результате действия желчи и панкреатических ферментов на слизистую оболочку пищевода, а также вследствие растяжения стенки пищевода, обусловленного рефлюксом. ИПП в таких случаях малоэффективны. Классическим примером

некислотного дуоденоэзофагеального рефлюкса может служить рефлюкс-эзофагит, возникающий после гастрэктомии. В выявлении некислотных рефлюксов помогает комбинированное применение суточного мониторирования pH в пищеводе и внутрипросветной многоканальной импедансометрии. Проведенные исследования показали, что некислотный характер рефлюктата отмечается у 20,5% больных с ГЭРБ [11], а в тех случаях, когда в рефлюктате выявляют желчь, т.е. имеются основания предполагать дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, логично, по мнению J. Task [12], назначение прокинетиков.

Основание 4. Изменение подходов к назначению ингибиторов протонной помпы при ГЭРБ

В последние годы установлены более строгие показания к длительному применению ИПП при ГЭРБ. Видный специалист в области клинической фармакологии ИПП С. Scarpignato писал: «Неправильное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), особенно пожилым больным с коморбидными состояниями, принимающим много других препаратов и имеющим повышенный риск побочных эффектов при длительном приеме ИПП в силу лекарственных взаимодействий, вызывает большую озабоченность. Как следствие, в последнее десятилетие ежегодно возрастает число публикаций, посвященных побочным эффектам и лекарственным взаимодействиям при применении ИПП» [13]. Применительно к назначению ИПП при ГЭРБ появились термины «overuse» («чрезмерное применение») и «deprescribing» («уход от назначения»), отражающие стремление отказаться от длительного применения ИПП. Подобные ограничения относятся только к больным с неэрозивными формами ГЭРБ и не касаются пациентов с эрозивными формами заболевания и пищеводом Баррета [14]. Понятно, что в таких условиях возрастает значение препаратов других групп, в частности прокинетиков.

Основание 5. Частое сочетание ГЭРБ с другими нарушениями моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В июне 2017 г. известный специалист в области нарушений моторики ЖКТ J. Task проводил в Лёвене (Бельгия) мастер-класс с чтением лекций по диагностике и лечению функциональных заболеваний ЖКТ. Когда после одной из лекций его спросили о возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ, J. Task ответил: «Чем чаще я обнаруживаю симптомы диспепсии у больных с ГЭРБ, тем больше я нахожу оснований для назначения им прокинетиков». Действительно, у половины больных с ГЭРБ обнаруживают симптомы *функциональной диспепсии* (ФД)

и у 40–52% пациентов с ФД выявляют сопутствующую ГЭРБ [15, 16]. Такая высокая частота сочетания ГЭРБ и ФД объясняется тем, что нарушения аккомодации фундального отдела желудка и замедление его опорожнения способствуют увеличению частоты эпизодов ПРНПС [17]. Безусловно, назначение таким больным прокинетиков патогенетически обосновано.

Эффективность прокинетиков в лечении ГЭРБ

Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важнейшие звенья патогенеза заболевания. Прокинетика повышают тонус НПС и ускоряют эвакуацию из желудка. Известно, что ИППЗ замедляют опорожнение желудка вследствие неадекватного гидролиза компонентов пищи в условиях сниженной секреции соляной кислоты и изменения уровня гастрина [18]. Добавление прокинетиков позволяет устранить этот нежелательный эффект ИППЗ [19].

Чаще всего прокинетика применяют при лечении ГЭРБ как дополнение к терапии ИППЗ (режим «add-on medication»). Опубликованный недавно мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков (блокаторов допаминовых рецепторов, селективных агонистов рецепторов гамма-аминооксимасляной кислоты [ГАВА(В)-рецепторов], агонистов 5-НТ₄-рецепторов) при ГЭРБ и включавших 2403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИППЗ способствовало более существенному уменьшению выраженности клинических симптомов (2,14–3,02, $p < 0,00001$) и числа эпизодов рефлюкса (–5,96 [–1,78]; $N = 0,0003$). На основании результатов проведенного мета-анализа авторы пришли к заключению, что «комбинация прокинетиков и ИППЗ может быть новой парадигмой в лечении больных с ГЭРБ, у которых монотерапия ИППЗ является недостаточно эффективной» [20].

В настоящее время прокинетика входят в национальные рекомендации по лечению ГЭРБ разных стран. Так, положение 63 Рекомендаций Немецкого общества гастроэнтерологии по ведению больных с ГЭРБ гласит, что «при недостаточном клиническом эффекте ИППЗ у больных с ГЭРБ после контроля приверженности пациента лечению необходима оптимизация терапии». В комментарии к этому положению отмечается, что под оптимизацией подразумевается назначение H₂-блокаторов или прокинетиков дополнительно к ИППЗ [21]. Рекомендации Японского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ предусматривают добавление прокинетиков к лечению в случаях резистентности больных к монотерапии ИППЗ [22].

В Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению ГЭРБ отмечается, что «прокинетика способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество ПРНПС и улучшая пищеводный клиренс, и могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИППЗ» [1].

В последние 20 лет при лечении ГЭРБ назначали прокинетические препараты различных фармакологических групп: антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5-НТ₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид (Ганатон®) и др.

Наиболее известные **блокаторы допаминовых рецепторов** — *метоклопрамид* и *домперидон*. При этом метоклопрамид оказывает как центральное, так и периферическое антидофаминергическое действие, а домперидон влияет преимущественно на допаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Метоклопрамид и домперидон повышают тонус НПС, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают антро-дуоденальную координацию. Отмечена умеренно выраженная эффективность блокаторов допаминовых рецепторов при лечении ГЭРБ [23]. Однако в клинической практике метоклопрамид находит очень ограниченное применение из-за высокой частоты (до 25%) возникновения побочных эффектов, к которым относятся экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия).

В последние годы установлено, что домперидон способен блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q–T, что может привести к развитию выраженных нарушений ритма. Риск возникновения таких побочных явлений увеличивается при одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся, как и домперидон, с помощью системы CYP3A4, в результате чего возрастает концентрация домперидона в крови. Учитывая это, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) распространило письмо, в котором предостерегает от назначения домперидона больным старше 60 лет и предлагает ограничить показания к применению домперидо-

на симптоматическим лечением тошноты и рвоты в течение не более 7 дней. Минздрав России дополнительно включил в перечень противопоказаний к его назначению печеночную недостаточность среднетяжелой и тяжелой степени, беременность, период кормления грудью, возраст менее 12 лет и массу тела менее 35 кг, а также однократное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал $Q-T$ и ингибирующих фермент CYP3A4 [Письмо № 20–3/162 от 05.03.2015].

Агонисты 5-HT₄-рецепторов способствуют высвобождению ацетилхолина в нейронных сплетениях мышечной оболочки ЖКТ. Широко применявшийся в 90-х годах прошлого века препарат этой группы *цизаприд* оказывал выраженное стимулирующее действие на моторику пищевода и желудка, повышая тонус НПС, усиливая сократительную активность желудка и нормализуя антродуоденальную координацию.

Опубликовано большое число работ об эффективности цизаприда при курсовом и поддерживающем лечении ГЭРБ, которая соответствовала таковой при применении ранитидина или даже превосходила ее. Наилучшего результата достигали при комбинированном назначении цизаприда и H₂-блокаторов. Однако из-за обнаруженных выраженных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала $Q-T$, опасные желудочковые аритмии) цизаприд в 2000 г. был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран.

Другой препарат, относящийся к этой группе, *тегасерод*, первоначально хорошо зарекомендовал себя при лечении синдрома раздраженного кишечника у женщин (вариант с преобладанием запора), были получены также обнадеживающие результаты применения тегасерода при лечении ГЭРБ [24]. Однако в марте 2007 г. реализация тегасерода на фармацевтическом рынке была приостановлена из-за повышения риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) на фоне приема препарата.

В Японии для лечения ГЭРБ был предложен агонист 5-HT₄-рецепторов *мозаприд*, однако его эффективность получила противоречивую оценку [19, 25–27].

К новым **прокинетикам с комбинированным механизмом действия** относится *итоприда гидрохлорид*, который является одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение.

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием здоровых добровольцев показало, что итоприда гидрохлорид в дозе 50

и 100 мг 3 раза в день предупреждает возникновение эпизодов ПРНПС, что, по мнению авторов, может служить объяснением его эффективности при ГЭРБ [28].

Проведен ряд исследований, посвященных изучению эффективности итоприда гидрохлорида при лечении ГЭРБ. Так, О.Н. Минушкин и Ю.Н. Лощинина [29] применяли препарат Ганатон® в течение 4 нед в дозе 50 мг 3 раза в сутки при лечении 20 больных с ГЭРБ. Авторы отметили уменьшение выраженности изжоги уже к 7-му дню лечения и полное ее исчезновение у 90% больных к 9-му дню. При этом улучшались показатели качества жизни и общее самочувствие больных.

В исследовании, проведенном К. Ипоуе и соавт. [30], итоприда гидрохлорид применяли при лечении больных с ФД и сопутствующими симптомами ГЭРБ в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 8 нед. На фоне приема препарата были отмечены уменьшение выраженности изжоги у 56% больных, улучшение эндоскопической картины у 34,6%. В более позднем исследовании [31] итоприда гидрохлорид, который назначали больным с ГЭРБ в дозе 50 или 100 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед, способствовал достоверному клиническому улучшению и уменьшению продолжительности снижения pH в пищеводе. При его добавлении к рабепразолу при лечении больных с ГЭРБ со слабодиспепсическими симптомами уменьшались выраженность клинических симптомов и общее число гастроэзофагеальных рефлюксов (с 24,5 до 13,5) [32]. Важным преимуществом итоприда гидрохлорида по сравнению с другими прокинетидами является его высокий профиль безопасности, что было специально подчеркнуто в Римских критериях функциональных расстройств IV пересмотра (2016) [33].

В Рекомендациях РГА по диагностике и лечению ГЭРБ итоприда гидрохлорид (в дозе 50 мг 3 раза в сутки) позиционируется как препарат для патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку он нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта (уровень достоверности доказательств 1, уровень убедительности рекомендаций А) [1].

В настоящее время изучается целесообразность применения при лечении ГЭРБ препаратов других фармакологических групп, оказывающих влияние на тонус НПС. Так, примерно 15 лет назад в литературе появились упоминания о способности агониста GABA(B)-рецепторов *баклофена* уменьшать число спонтанных расслаблений НПС у больных с ГЭРБ [34–36]. Мета-анализ 5 контролируемых исследований показал, что применение баклофена способствует уменьшению числа эпизодов спонтанного расслабления НПС и продолжительности снижения pH в пищеводе [37]. Однако в широкую клиническую практику баклофен так и не был внедрен, поскольку его

применение ограничивают серьезные побочные неврологические эффекты (головокружение, спутанность сознания).

Проводят также клинические испытания применения при лечении ГЭРБ нового агониста ГАВА(В)-рецепторов *AZD3355 (лезагаберан)*, который при его назначении в дозе 65 мг 2 раза в сутки в сочетании с ИПП способствует уменьшению общего числа рефлюксов и повышению pH в пищеводе [38]. Изучается также возможность использования антагониста рецепторов холецистокинина (ССК₁-рецепторов) *локсиглуида*, препятствующего релаксации НПС у больных с ГЭРБ [39].

Эпизоды ПРНПС модулируются метаболическим рецептором глутамата 5 (mGluR5). Показано, что селективный антагонист (mGluR5) *мавоглурант (AFQ056)*, который применяли при лечении больных с ГЭРБ в дозе 400 мг, достовер-

но уменьшал число постпрандиальных эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса [40]. Авторы проведенного исследования полагают, что в будущем этот препарат может найти свое место в лечении резистентных форм ГЭРБ.

Таким образом, объективная оценка эффективности проводимой больным с ГЭРБ монотерапии антисекреторными препаратами способствовала пересмотру места прокинетики в лечении таких больных. Сохранение у больных симптомов ГЭРБ на фоне терапии ИПП (особенно при подтверждении наличия некислотных рефлюксов) может служить показанием к назначению прокинетики (в частности, итоприда гидрохлорида). В настоящее время многие терапевтические алгоритмы лечения больных с ГЭРБ предполагают включение в них в качестве средств дополнительной терапии прокинетики, способных повысить эффективность лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75-95].
2. Wolfe M.M., Lowe R.C. Investing in the future of GERD. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (Suppl. 2):204-8.
3. Dent J. Pathophysiology of GERD: a new understanding. 17 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. London; 2009. P. 153-5.
4. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (Suppl. 1):59-67.
5. Baldi F. PPI non responsive heartburn. 15 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. Paris; 2007. P. 143-8.
6. Hunt R.H., Yuan Y., Yaghhoobi M. GERD: new strategies and new failures. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (Suppl. 2):72-7.
7. Mainie I., Tutuian R., Shay S. et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. Gut 2006; 55:1398-402.
8. Tytgat G.N.J. Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (Suppl. 2):222-5.
9. Шептулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5 [Sheptulin A.A. Modern approach and perspectives of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6): 81-5].
10. Peres de la Serna J., Ruiz de Leon A., Sevilla-Mantilla C. et al. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice. 15. UEGW. Abstracts. Gut 2007; 56 (Suppl. 3):A217.
11. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Морфофункциональные изменения пищевода при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2014; 5:28-36 [Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. Morphofunctional changes of the esophagus at GERD in relation to refluxate nature. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2014; 5:28-36].
12. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin on the pathophysiology and treatment of gastro-esophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (Suppl. 2):10-6.
13. Scarpignato C., Gatta L., Zulo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid depression. BMC Med 2016; 14:179. Doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
14. Farrell B., Pottie K., Thompson W. et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician 2017; 63(5): 354-64.
15. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанов В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 144 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianov V.A. Functional dyspepsia. M.: Medpress-inform; 2017. 144 p.].
16. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2019; 19(6):17-22 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. Clinical aspects of the functional dyspepsia and ganaton (hydrochloride itopride) efficacy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2019; 19(6): 17-22].
17. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux

- events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:581-8.
18. *Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y.* Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systemic review. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2431-40.
19. *Lim H.C., Kim J.H., Youn Y.H.* et al. Effects of the addition of mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: a prospective randomized, double-blind study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(4):495-502.
20. *Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(9):2412-9.
21. *Koop H., Fuchs K.H., Labnensz L.* et al. S2k-Leitlinie: Gastroesophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2014; 52(11):1299-346.
22. *Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu J.* et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51(8):751-67.
23. *Шептулин А.А., Голочевская В.С.* Прокинетики в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Клин фармакол и тер* 1996; 1:94-6 [*Sheptulin A.A., Golochevskaya V.S.* Prokinetics in treatment of gastroenterological diseases. *Klin farmakol i ter* 1996; 1:94-6].
24. *Kahrilas P.J., Quigley E.M., Castell D.O., Spechler T.J.* The effects of tegaserod (HTF 919) on esophageal acid exposure in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:503-9.
25. *Koshino K., Adachi K., Furuta K.* et al. Effects of mosapride on esophageal functions and gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(6):1066-71.
26. *Miwa H., Inoue K., Ashida K.* et al. Randomized clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease — a double-blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(3):323-32.
27. *Cho Y.K., Choi M.G., Park E.Y.* Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58(4):1035-41.
28. *Scarpellini E., Vos R., Blondeau K.* et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(1):99-105.
29. *Минушкин О.Н., Лощина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии 2008; 3:1-4 [*Minushkin O.N., Loschinina Yu.N.* Efficacy of the drug Ganaton at the treatment of GERD patients. *Effective pharmacotherapy in gastroenterology* 2008; 3:1-4].
30. *Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O.* Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *Clin Med* 1999; 15: 1803-8.
31. *Kim Y.S., Kim T.H., Chi C.S.* et al. Effect of itopride, a new prokinetic in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4210-4.
32. *Лущук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В.* Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тер арх* 2017; 89(4):57-63 [*Lishchuk N.B., Simanenkova V.I., Tikhonov S.V.* Individualized approach for «non-acidic» forms of gastroesophageal reflux disease. *Ter arkh* 2017; 89(4):57-63].
33. *Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L.* et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-92.
34. *Lidiums I., Lehmann A., Checklin H.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000; 118: 7-13.
35. *Zhang Q., Lehmann A., Rigda R.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux by the GABA agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50:19-24.
36. *Vela M., Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastroesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:243-51.
37. *Macatula T.C., Nolasko E.R., Gloria V.I.* et al. Use of baclofen in the treatment of gastroesophageal disease: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56 (Suppl. 3):216.
38. *Boeckstaens G.E., Denison H., Ruth M.* Effect of A ZD3355, a novel GABA(B) agonist, on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with GERD with symptoms despite proton pump inhibitor treatment. *Gut* 2009; 58 (Suppl. 2):A6.
39. *Trugdill N.J., Hussain F.N., Moustafa M.* et al. The effect of cholecystokinin antagonism on postprandial lower oesophageal sphincter function in asymptomatic volunteers and patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1357-64.
40. *Rouzade-Dominguez M., Pezous N., David O.J.* The selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist mavoglurant (AFQ056) reduces the incidence of reflux episodes in dogs and patients with moderate to severe gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2017 Mar 23. doi: 10.1111/nmo.13058.

Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта

Д.Е. Румянцева¹, А.С. Трухманов¹, А.В. Кудрявцева^{2,3}, В.Т. Ивашкин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, лаборатория постгеномных исследований, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, отделение патологической анатомии, г. Москва, Российская Федерация

Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota

D.Ye. Rumyantseva¹, A.S. Trukhmanov¹, A.V. Kudryavtseva^{2,3}, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State educational Autonomous institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt institute of molecular biology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of post-genomic studies, Moscow, Russian Federation

³ National medical research radiological center, Ministry of healthcare Russian Federation, Department of pathological anatomy, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные о влиянии ингибиторов протонной помпы на микробиоту желудочно-кишечного тракта.

Основные положения. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — основа терапии кислотозависимых заболеваний. Получены данные, свидетельствующие об изменении микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме препаратов данной группы. Возможными механизмами такого влияния являются прямое воздействие на H⁺/K⁺-АТФазу бактерий, а также косвенное, путем изменения pH

Aim of review. To present the data on the effect of proton pump inhibitors to gastrointestinal microbiota.

Summary. Proton pump inhibitors (PPI) — is a basic class of drugs for acid-related diseases treatment. The data proving gastrointestinal microbiota alteration at PPI administration were obtained. Possible mechanism may include the direct action on bacterial H⁺/K⁺-ATPase, as well as indirect action on the environment pH. Increase of *Lachnospiraceae* family bacteria quantity in esophagus after PPI treatment and unclassified Clostridial families alone with reduction of

Румянцева Диана Евгеньевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Rumyantseva Diana E. — postgraduate student, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov university

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Trukhmanov Alexander S. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov university

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИРЦ»

Kudryavtseva Anna V. — candidate of Biology, head of post-economic studies laboratory, Federal government-financed institution «Engelhardt institute of molecular biology» of the Russian Academy of Sciences; research associate, department of pathology, Federal State government-financed institution national medical research radiological center, Ministry of healthcare of the Russian Federation

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University

Поступила: 18.09.2017 / Received: 18.09.2017

среды. В пищеводе после терапии ИПП наблюдалось увеличение количества бактерий семейства *Lachnospiraceae* и неклассифицируемых клостридиальных семейств и уменьшение содержания бактерий семейства *Methylobacteriaceae*. В желудке было отмечено уменьшение численности бактерий семейств *Moraxellaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae* и увеличение количества бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* и неклассифицируемых семейств порядка *Clostridiales*. Длительный прием ИПП способен привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также может быть связан с возникновением *Cl. difficile*-ассоциированной болезни.

Заключение. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют об изменениях микробиоты на всем протяжении ЖКТ при приеме ИПП. Однако эти результаты противоречивы и не позволяют однозначно ответить на вопрос о пользе и вреде этих изменений, что обуславливает необходимость дальнейшего проведения исследований.

Ключевые слова: микробиота, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Methylobacteriaceae family were observed. Decrease of *Moraxellaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae* family bacteria and increase of *Erysipelotrichaceae* family and unclassified *Clostridiales* order families was noted in the stomach. Long-term PPI intake can result in development of small-intestinal bacterial overgrowth syndrome, and also can be associated to development of *Clostridium difficile*-associated disease.

Conclusion. The data of few available studies demonstrate microbiota changes throughout gastrointestinal tract at PPI intake. However these results are inconsistent and provide no definite answer whether this changes are beneficial or harmful that requires further studies.

Key words: microbiota, proton pump inhibitors, rabeprazole.

Для цитирования: Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):78-88
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88

For citation: Rumyantseva D.Ye., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):78-88
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88

Вступление

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — высокоэффективные и относительно безопасные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний.

Обоснованное применение ИПП позволяет добиться излечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, а также улучшить качество их жизни. Однако, согласно результатам проведенных исследований, более половины госпитализированных пациентов не имеют показаний к назначению ИПП [1]. У 80% амбулаторных больных назначение ИПП было повторным, и у 40–50% пациентов их использовали без установления точной причины болей в животе [2]. В последнее время в литературе появляются данные о влиянии препаратов, снижающих кислотность органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), на микробиоту человека, однако небольшое количество исследований, посвященных изучению этой проблемы, и противоречивость их результатов не позволяют получить однозначный ответ на вопрос о пользе и вреде подобного влияния, в связи с чем требуется дальнейшее проведение исследований.

Механизм действия ингибиторов протонной помпы

Механизм действия ИПП основан на способности блокировать H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток слизистой оболочки желудка и таким образом уменьшать секрецию соляной кислоты (рис. 1).

ИПП (производные бензимидазола) при пероральном приеме, пройдя желудок, всасываются в тонкой кишке, в дальнейшем по портальной вене попадают в печень, после чего из системного кровотока проникают в париетальные клетки слизистой оболочки желудка. В кислой среде просвета канальца париетальной клетки азот пиридинового цикла связывает протон водорода (H^+) (1). В результате образуется еще один цикл между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом (2), что приводит к образованию циклического сульфенамида, который вступает в ковалентную связь с S-H-группами протонной помпы, блокируя ее (3).

H^+/K^+ -АТФаза (водородно-калиевая АТФаза) — фермент, способный создавать трансмембранный градиент pH [3]. H^+/K^+ -АТФаза относится к семейству АТФаз Р-типа. Она встречается не только в эпителиальных клетках желуд-

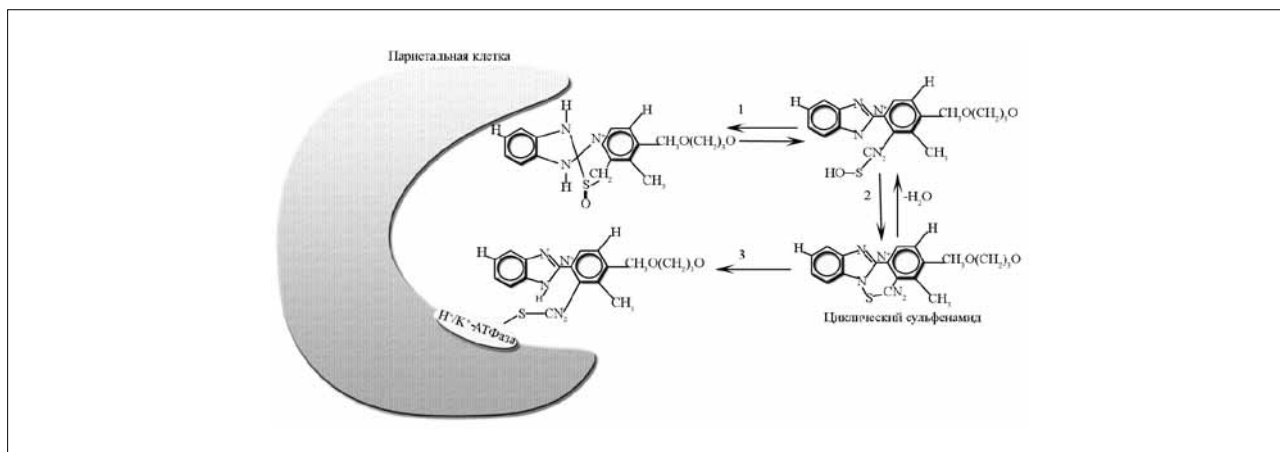


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов протонной помпы

Fig. 1. Mechanism of PPI's action

ка, но также в эпителиальных клетках почечных канальцев и эпителии некоторых отделов кишечника. Кроме того, ионтранспортирующие АТФазы были обнаружены у многих бактерий и грибов. Большинство бактерий обладает АТФазой F-типа, однако АТФаза Р-типа была идентифицирована у различных бактерий, в том числе у *Helicobacter pylori* [4] и *Streptococcus pneumoniae* [5]. Некоторые грибы, такие как *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* и *Aspergillus niger*, содержат АТФазу Р-типа в своих плазматических мембранах [6, 7]. Проведено много исследований, которые продемонстрировали не только высокую степень гомологии между различными АТФазами Р-типа, но и молекулярную мимикрию между АТФазой *H. pylori* и H^+/K^+ -АТФазой в париетальных клетках желудка при развитии аутоиммунного гастрита [8, 9].

Таким образом, точкой приложения ИПП может стать H^+/K^+ -АТФаза не только париетальных клеток желудка, но и некоторых микроорганизмов, обладающих АТФазой Р-типа [10]. Кроме того, помимо прямого воздействия на протонную помпу бактерий и/или грибов, содержащих АТФазу Р-типа, ИПП могут оказывать косвенное влияние на микробиоту посредством изменений рН среды.

Взаимосвязь микробиоты верхних отделов желудочно-кишечного тракта и продукции муцинов

Хорошо известно, что механизмы естественной защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ противостоят повреждающему действию соляной кислоты и пепсина при кислотозависимых заболеваниях. При этом снижение защитных свойств слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, связанное прежде всего с уменьшением выработки и/или изменением состава

слизи, регенераторной активности эпителиальных клеток, кровоснабжения слизистой оболочки, синтеза простагландинов и оксида азота, является дополнительным патогенетическим звеном развития воспаления.

К основным органическим компонентам слизистого слоя относятся муцины, которые представляют собой гелеобразующие гликопротеины. Секреторные муцины являются основным источником защиты слизистой оболочки органов ЖКТ, обеспечивают барьерную функцию и поддерживают физико-химические свойства слизи. Установлено, что слизь и муцины способны оказывать двойное влияние на микробиоту ЖКТ. С одной стороны, муцины выполняют барьерную функцию: образуют защитный слой между микробиотой и иммунными клетками слизистой оболочки органов ЖКТ и препятствуют нежелательному взаимодействию с патогенными микроорганизмами. С другой стороны, муцины выполняют «пребиотическую» функцию: обеспечивают начальный этап адгезии, создают субстратное обеспечение эпителиоцитов и матрицу, на которой бактерии могут размножаться и существовать.

Деградация муцинов может быть обусловлена не только содержимым желудка, но и нестероидными противовоспалительными препаратами, инфекцией *H. pylori* и рядом других бактерий (*Streptococcus*, *Helicobacter*, *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Streptomyces*), производящих ферменты, которые разрушают муцин. Продукция муцинов может снижаться вследствие уменьшения выраженности простагландинзависимых эффектов и активности NO-эргической системы [11, 12]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о количественных и качественных изменениях состава муцинов слизи при заболеваниях пищевода и желудка [13, 14].

Муцины вместе с секреторным IgA принимают участие в воспалительных реакциях, кроме того, они способны связывать цитокины и медиаторы воспаления, в частности *интерлейкины* (IL) — IL-1, IL-4 и IL-6, фактор некроза опухоли, которые могут вызывать повреждение слизистой оболочки органов ЖКТ [15]. В ответ эти цитокины оказывают влияние на секрецию муцина. Бактерии стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и одновременно уменьшают секрецию муцина. Так, бутират продуцируется анаэробными бактериями и стимулирует выработку MUC2, а грамположительные и грамотрицательные бактерии повышают выработку MUC2 и MUC5AC.

Степень повреждения слизистой оболочки пищевода и частота возникновения симптомов *гастроэзофагельной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) определяются длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе. В ряде исследований было показано, что у здорового человека в ответ на попадание кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода повышается продукция муцина и гликопротеидов, что не наблюдается у пациентов с ГЭРБ. Установлено также, что секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается на 52–86% в зависимости от тяжести эзофагита. Это является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного поражения слизистой оболочки в условиях продолжающегося рефлюкса [16].

Проведенные исследования подтвердили, что у пациентов с ГЭРБ воздействие факторов агрессии на слизистую оболочку пищевода стимулирует выработку секреторных муцинов (MUC5AC, MUC6 и MUC2) железами подслизистого слоя стенки пищевода. Если эта защитная реакция адекватна, то пациенты могут длительное время находиться в состоянии ремиссии или имеющаяся у них НЭРБ будет протекать без осложнений. Однако преобладание агрессивного воздействия над протективными механизмами ведёт к развитию острого воспаления и повреждению слизистой оболочки с формированием эрозий и язв, а в дальнейшем — к образованию цилиндрического эпителия кишечного типа — пищевода Баррета (при преимущественном воздействии желчных кислот) и желудочного типа (при преимущественном воздействии соляной кислоты и пепсина). Увеличение толщины слизистого слоя возможно после купирования воспалительного процесса, что будет препятствовать перерождению пищевода Баррета в аденокарциному [17].

В настоящее время опубликовано небольшое количество работ, посвященных изучению изменений микробиоты ЖКТ при приеме кислотосупрессивных препаратов. Еще меньше исследований, в которых была проведена сравнительная оценка цитопротективного эффекта и влияния

на микрофлору органов ЖКТ различных групп ИПП.

В экспериментах на животных при изучении действия омепразола, лансопразола и оригинального рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден только у последнего [18]. Исследование на людях, в котором изучали цитопротективное действие рабепразола, было проведено I. Sarosiek и соавт. [16]. Результаты этого исследования свидетельствуют как о кислотосупрессивном эффекте, так и о дополнительном цитопротективном воздействии на слизистую оболочку пищевода, которое реализуется благодаря увеличению секреции муцинов в эзофагеальном секрете в 2–5 раз.

Кроме того, интерес представляет способность рабепразола активировать секрецию муцинов, NO-синтазы, циклооксигеназы-2 и увеличение уровня простагландинов [19]. Рабепразол положительно зарекомендовал себя в лечении ГЭРБ, проявив наиболее высокую скорость антисекреторного действия и обеспечив более продолжительное (до суток) повышение pH в желудке и пищеводе по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом, что было показано в сравнительном анализе фармакодинамической эффективности эквивалентных доз этих ИПП [20, 21].

Однако, для того чтобы установить, является ли цитопротективный эффект при лечении пациентов с рефлюкс-эзофагитом свойством только оригинального рабепразола или всех препаратов из группы ИПП, необходимо дальнейшее проведение исследований.

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту пищевода

В клинических исследованиях ИПП продемонстрировали наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании симптомов ГЭРБ, а также в контроле уровня pH в нижней трети пищевода.

До недавнего времени пищевод считали стерильным. Появление молекулярно-генетических методов исследования микробиоты, в том числе *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) 16S рибосомальной РНК (рРНК) [22], позволило идентифицировать микроорганизмы, которые ранее не удавалось обнаружить с помощью культурального метода. N. Liu и соавт. [23] провели в Японии оценку микробиоты дистальной части пищевода с использованием ПЦР 16S рРНК у пациентов с нормальной эндоскопической картиной пищевода, больных с ГЭРБ и пищеводом Баррета (см. таблицу). Анализ показал, что бактерии родов *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*), *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, цар-

Микробиота пищевода у здоровых добровольцев, больных с ГЭРБ и пищеводом Баррета
до и после лечения ингибиторами протонной помпы

Группа обследуемых	N. Liu и соавт. [23]	I. Amir и соавт. [27]	Daniel E. Freedberg и соавт. [24]
		После лечения	После лечения
Нормальная эндоскопическая картина пищевода	Proteobacteria (49%): <i>Citrobacter</i> (4%) <i>Haemophilus</i> (4%) <i>Helicobacter</i> (4%) <i>Escherichia</i> (4%) Firmicutes (40%): <i>Streptococcus</i> (21%) <i>Klebsiella</i> (10%) <i>Gemella</i> (6%) <i>Eubacterium</i> (5%) <i>Granulicatella</i> (4%) <i>Bulleidia</i> (3%) Bacteroidetes (8%): <i>Prevotella</i> (3%) Actinobacteria (3%)	Firmicutes: ↑ <i>Clostridiaceae</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Gemellales</i> ↑ <i>Lactobacillales</i> Actinobacteria: ↑ <i>Micrococcaceae</i> ↑ <i>Actinomycetaceae</i> Proteobacteria: ↓ <i>Comamonadaceae</i>	Firmicutes: ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Clostridiales</i> Proteobacteria: ↑ <i>Comamonadaceae</i>
ГЭРБ	Proteobacteria (43%): <i>Pasteurella</i> (10%) <i>Haemophilus</i> (9%) <i>Neisseria</i> (4%) <i>Helicobacter</i> (3%) <i>Bacillus</i> (3%) Firmicutes (33%): <i>Streptococcus</i> (20%) <i>Klebsiella</i> (9%) <i>Veillonella</i> (3%) Bacteroidetes (10%): <i>Prevotella</i> (5%) Fusobacteria (10%) Actinobacteria (2%) TM7 (2%)		
Пищевод Баррета	Firmicutes (55%): <i>Streptococcus</i> (11%) <i>Gemella</i> (4%) <i>Lactobacillus</i> (4%) <i>Dialister</i> (3%) Proteobacteria (20%): <i>Helicobacter</i> (4%) <i>Neisseria</i> (4%) <i>Achromobacter</i> (3%) <i>Actinobacillus</i> (4%) Bacteroidetes (14%): <i>Prevotella</i> (12%) Fusobacteria (9%): <i>Veillonella</i> (19%) Actinobacteria (2%)		

ство *Bacteria*) и *Helicobacter* (семейство *Helicobacteraceae*, порядок *Campylobacterales*, класс *Epsilonproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*) наиболее часто выявляли в пищеводе обследованных. При этом бактерии родов *Neisseria* (семейство *Neisseriaceae*, порядок *Neisseriales*, класс *Betaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*), *Veillonella* (семейство *Veillonellaceae*, порядок *Veillonellales*, класс *Negativicutes*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) и *Fusobacterium* (семейство *Fusobacteriaceae*, порядок *Fusobacteriales*, класс

Fusobacteria, тип *Fusobacteria*, царство *Bacteria*) были наиболее распространены у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и пищеводом Баррета, но не обнаружены у лиц с нормальной эндоскопической картиной пищевода.

Изменения микробиоты пищевода также продемонстрированы в исследованиях других авторов, результаты которых свидетельствуют о различиях в ее составе в норме и при патологии (таблица). Отмечено, что в здоровой слизистой оболочке пищевода преобладали грамположительные бактерии типа *Firmicutes*, самыми часто выявляемы-

ми представителями которых были бактерии рода *Streptococcus*. При эзофагите и пищеводе Баррета доминировали грамотрицательные штаммы (анаэробы/микроаэрофилы типов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Spirochaete*) [24].

Исследования показали, что изменение состава микробиоты пищевода сопровождается повышением экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов. Результаты исследования, проведенного K.L. Blackett и соавт. [25], свидетельствуют, что у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Баррета было значительно уменьшено число основных видов бактерий родов *Fusobacterium* (семейство *Fusobacteriaceae*, порядок *Fusobacteriales*, класс *Fusobacteria*, тип *Fusobacteria*) и *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) в сочетании с достоверным увеличением числа бактерий рода *Campylobacter* (семейство *Campylobacteraceae*, порядок *Campylobacterales*, класс *Epsilonproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*) и повышением продукции IL-18. Известно, что IL-18 является фактором, индуцирующим интерферон гамма. Последний повышает активность естественных киллеров, стимулирует апоптоз и приводит к развитию как Th1-, так и Th2-опосредованного иммунного ответа. IL-18 играет важную роль в клеточной пролиферации у больных раком желудка и с аденокарциномой пищевода [26].

Влияние ИПП на микробиоту пищевода было продемонстрировано в исследовании, проведенном I. Amig и соавт. [27], в котором выявлены значительные различия в микробном составе образцов слизистой оболочки пищевода, полученных при биопсии, выполненной до и после лечения ИПП в течение 8 нед. Проведение антисекреторной терапии было ассоциировано с достоверным увеличением в дистальном отделе пищевода количества бактерий семейства *Lachnospiraceae* (порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) и неклассифицируемых кластридиальных семейств (семейство *Clostridiaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Подобные изменения, вероятно, отражают лучшую способность этих микроорганизмов колонизировать пищевод при более высоких значениях pH. Содержание бактерий семейства *Methylobacteriaceae* (порядок *Rhizobiales*, класс *Alphaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*), которые в большом количестве выявлены у лиц с эзофагитом и пищеводом Баррета, после лечения значительно уменьшилось. Это может свидетельствовать как о том, что вследствие действия ИПП уменьшается воспаление, а следовательно, и количество бактерий семейства *Methylobacteriaceae* (порядок *Rhizobiales*, класс *Alphaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*), так и о том,

что эти бактерии встречаются только в измененной слизистой оболочке пищевода.

В настоящее время изучается связь заболеваний пищевода, таких как ГЭРБ и пищевод Баррета, с инфекцией *H. pylori*. Несмотря на то что этот микроорганизм не является доминирующим в пищеводе, проведенные исследования свидетельствуют о влиянии инфицирования *H. pylori* на микробиоту дистального отдела пищевода [28, 29]. Продемонстрирована сильная обратная корреляция между инфекцией *H. pylori* и развитием пищевода Баррета, а также аденокарциномы пищевода. L.A. Fischbach и соавт. [30] показали, что у лиц, инфицированных *H. pylori*, примерно в 2 раза меньше вероятность развития пищевода Баррета, чем у неинфицированных. Это может свидетельствовать об увеличении протективной роли *H. pylori* в отношении пищевода Баррета в условиях подавления продукции соляной кислоты. Существенным недостатком данного исследования является проведение его в мужской части популяции в возрастном диапазоне 50–80 лет, следовательно, полученные результаты не могут быть обобщены для женской части популяции и лиц в возрасте менее 50 лет. В нескольких мета-анализах получены аналогичные результаты, однако их нельзя сопоставить из-за существенных различий в дизайне проведенных исследований и разнородности полученных данных. Таким образом, требуется дальнейшее изучение ассоциации инфекции *H. pylori* и риска развития пищевода Баррета.

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту желудка

Известно, что желудок является неблагоприятной средой для большинства микроорганизмов из-за низких значений pH, которые губительны для попадающих с пищей бактерий.

В недавно проведенных исследованиях установлено, что *H. pylori* является основным, но не единственным представителем микрофлоры желудка. Изменения состава микробиоты выявляют при различных заболеваниях желудка, в том числе возникающих как осложнение *H. pylori*-ассоциированного гастрита, при дисплазии и раке [24]. К настоящему времени получены данные о составе микробиоты желудка с помощью секвенирования 16S рРНК. В здоровом организме основными типами бактерий, входящих в состав микробиоты желудка, являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, относящиеся к домену *Bacteria*, с преобладанием рода *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Несмотря на возрастающее количество научных данных, точный состав здоровой микробиоты желудка, а также взаимосвязь между *H. pylori* и другими представителями

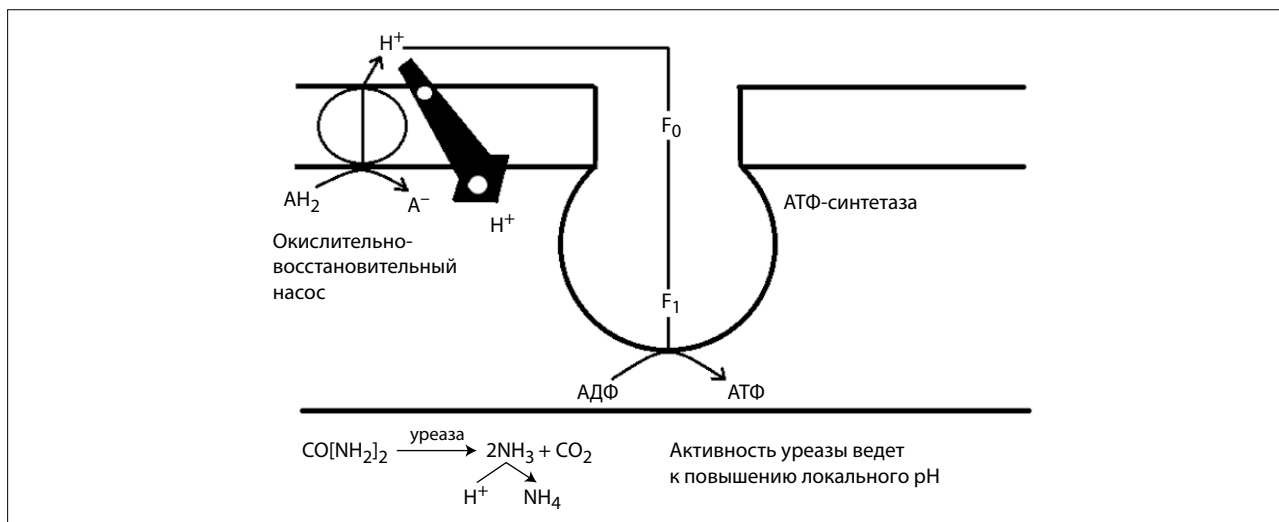


Рис. 2. Влияние протондвижущей силы, АТФ-синтетазы и системы уреазы—мочевина на выживаемость *H. pylori* [33].

Fig. 2. Effect of proton-motive force, ATP-synthase and urease-urea system on *H. pylori* survival [33]

микробиоты желудка до сих пор не установлены. Известно, что *H. pylori* способствует уменьшению разнообразия микробиоты желудка. В то же время снижение желудочной секреции при атрофии слизистой оболочки приводит к увеличению количества некоторых микроорганизмов, развитие которых в здоровом организме подавляется соляной кислотой желудка.

На сегодняшний день данных о составе микробиоты желудка при атрофическом гастрите недостаточно. Ряд авторов отмечают смену доминирующих микробных сообществ от рода *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, царство *Bacteria*) к роду *Streptococcus* (семейство *Streptococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*) [31]. У больных раком желудка наблюдаются уменьшение количества *H. pylori* и сдвиг в сторону бактерий рода *Streptococcus*, которые у здоровых лиц встречаются в меньшем количестве [32].

Колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается не только повышением кислотности и изменением микрофлоры, но также изменением соотношения муцинов слизистой оболочки. *H. pylori* угнетает экспрессию MUC5AC в эпителии желудка, что облегчает его колонизацию. Одновременно происходит ответное увеличение экспрессии MUC6, обладающих антибактериальными свойствами, у *H. pylori*-позитивных [17].

Интерес к влиянию ИПП на состав микробиоты желудка определяется тем, что ИПП являются необходимым компонентом эрадикационной терапии вместе с антибактериальными препаратами. Включение ИПП в схемы эрадикации объяс-

няется не только повышением pH в желудке, но и синергизмом ИПП с антибактериальными препаратами.

Поддержание жизнедеятельности *H. pylori* возможно благодаря протондвижущей силе (электрохимическому градиенту ионов водорода), обеспечивающей синтез АТФ (рис. 2) [33]. Для микроорганизма с отрицательным внутренним потенциалом наиболее благоприятна среда с pH 4,0–8,0 в отсутствие мочевины. Дальнейшее повышение pH (более 8,0) делает невозможными генерацию электрического потенциала *H. pylori* и поддержание градиента pH. Восстановление протондвижущей силы в нейтральной среде происходит благодаря уреазе микроорганизма, которая расщепляет мочевину. ИПП повышают pH в желудке до нейтральных значений, а наличие уреазы и мочевины способствует повышению pH вблизи микроорганизма до несовместимых с его жизнедеятельностью величин, при этом одновременно применяемые антибактериальные препараты значительно угнетают размножение *H. pylori*.

Кроме того, в некоторых исследованиях изучали прямое влияние ИПП на *H. pylori*. Так, N. Tsutsui и соавт. [34] сравнили способность рабепразола, лансопразола и омепразола ингибировать подвижность *H. pylori*. Полученные данные продемонстрировали, что концентрация рабепразола, необходимая для реализации такого эффекта, составляет 0,25 мг/мл, в то время как концентрация лансопразола и омепразола — 16 и более 64 мг/мл соответственно. Полное ингибирование подвижности *H. pylori* рабепразолом наблюдается при концентрациях ниже 1 мг/мл. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что рабепразол обладает прямой антигеликобактерной активностью благодаря его

способности ингибировать подвижность *H. pylori*, являющуюся важным фактором вирулентности микроорганизма [35, 36].

ИПП изменяют микробиоту желудка в результате повышения pH > 4,0. Возможно, это приводит к дальнейшему быстрому размножению *Lactobacillus* spp. (род *Lactobacillus*, семейство *Lactobacillaceae*) и *Streptococcus* spp. (род *Streptococcus*, семейство *Streptococcaceae*), относящихся к классу *Bacilli*, типу *Firmicutes*, царству *Bacteria*, а также других анаэробных бактерий. Этим можно объяснить последующее развитие тошноты и вздутия живота у некоторых пациентов. При повышении концентрации анаэробов в тонкой кишке может уменьшиться конъюгация первичных желчных кислот (хенодезоксихолевой и холевой), вследствие чего они достигают толстой кишки, где в результате деконъюгации и дегидроксилирования под действием микроорганизмов образуются вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая). Они стимулируют секрецию электролитов и воды в толстой кишке, в результате чего усиливается ее перистальтика, уменьшается продолжительность транзита по толстой кишке и в дальнейшем развивается диарея [37, 38].

В исследовании, проведенном I. Amir и соавт. [27], микробные популяции в желудочном соке до и после лечения ИПП значительно различались. Численность бактерий семейств *Moraxellaceae* (порядок *Pseudomonadales*, класс *Gammaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*), *Flavobacteriaceae* (порядок *Flavobacteriales*, класс *Flavobacteria*, тип *Bacteroidetes*), *Comamonadaceae* (порядок *Burkholderiales*, класс *Betaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*) и *Methylobacteriaceae* (порядок *Rhizobiales*, класс *Alphaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*) существенно уменьшилась, в то время как количество бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* (порядок *Anaeroplasmatales*, класс *Mollicutes*, тип *Firmicutes*) и неклассифицируемых семейств порядка *Clostridiales* (класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*) увеличилось.

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту тонкой кишки

ИПП изменяют pH не только в желудке, но и в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Известно, что в ДПК pH натощак составляет 7,6–6,4 [39]. После приема пищи наблюдается постепенное снижение pH, а в последующем наблюдаются волнообразные колебания pH от 3,5 до 7,0 продолжительностью 5–8 мин. Это свидетельствует о нейтрализации в ДПК каждой порции поступающего в нее кислого содержимого желудка.

При однократном приеме ИПП способны повышать pH в желудке с 2,0 до 6,0 в среднем через 3–4 ч. Ранее считали, что ИПП почти не оказывают влияния на остальные отделы тонкой

кишки и толстую кишку, однако проведенные исследования демонстрируют существенное изменение микробиоты нижних отделов ЖКТ при приеме кислотосупрессивных препаратов. Это происходит главным образом вследствие уменьшения продукции кислоты в желудке, которая является важным барьером на пути микробов, поступающих в организм. Увеличение количества и разнообразия микробиоты желудка у лиц, принимающих ИПП, вследствие подавления продукции кислоты происходит параллельно с увеличением бактериального состава в проксимальных отделах тонкой кишки. В исследовании, проведенном L. Lombardo и соавт. [40], в котором приняли участие 450 пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), диагностированным с использованием водородного дыхательного теста, СИБР выявлен у 50% лиц, принимавших ИПП, и лишь у 6% больных, не получавших ИПП. Наиболее распространенными микроорганизмами у пациентов с СИБР были *Escherichia coli* (37%) и *Klebsiella pneumoniae* (24%) (семейство *Enterobacteriaceae*, порядок *Enterobacteriales*, класс *Gammaproteobacteria*, тип *Proteobacteria*, царство *Bacteria*) и род *Enterococcus* (32%) (семейство *Enterococcaceae*, порядок *Lactobacillales*, класс *Bacilli*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Недавно выполненный мета-анализ показал трехкратное увеличение риска возникновения СИБР у лиц, принимающих ИПП [41].

Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту толстой кишки

ИПП не влияют непосредственно на pH в толстой кишке, однако могут оказывать клинически важное воздействие на ее дистальные отделы. Наибольший интерес при этом представляет связь приема ИПП и развитием *Cl. difficile*-ассоциированной болезни. Одни исследователи считают, что ИПП являются независимым фактором риска развития инфекции *Cl. difficile* [42–44]. Другие авторы сообщают об отсутствии причинно-следственной связи ввиду отсутствия эпидемиологических исследований и контроля внешних влияний [45, 46].

Ayumi Tsuda и соавт. [47] изучали влияние ИПП на микробиоту толстой кишки с помощью секвенирования гена 16S рРНК. В качестве материала был использован кал пациентов. Авторами выявлена тенденция к уменьшению количества бактерий рода *Faecalibacterium* (семейство *Ruminococcaceae*, порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, тип *Firmicutes*, царство *Bacteria*). Известно, что бактерии рода *Faecalibacterium* обладают противовоспалительными свойствами и их количество уменьшается в периоды обострения воспалительных заболеваний кишечника. C.T. Seto соавт. [48] обследовали здоровых добро-

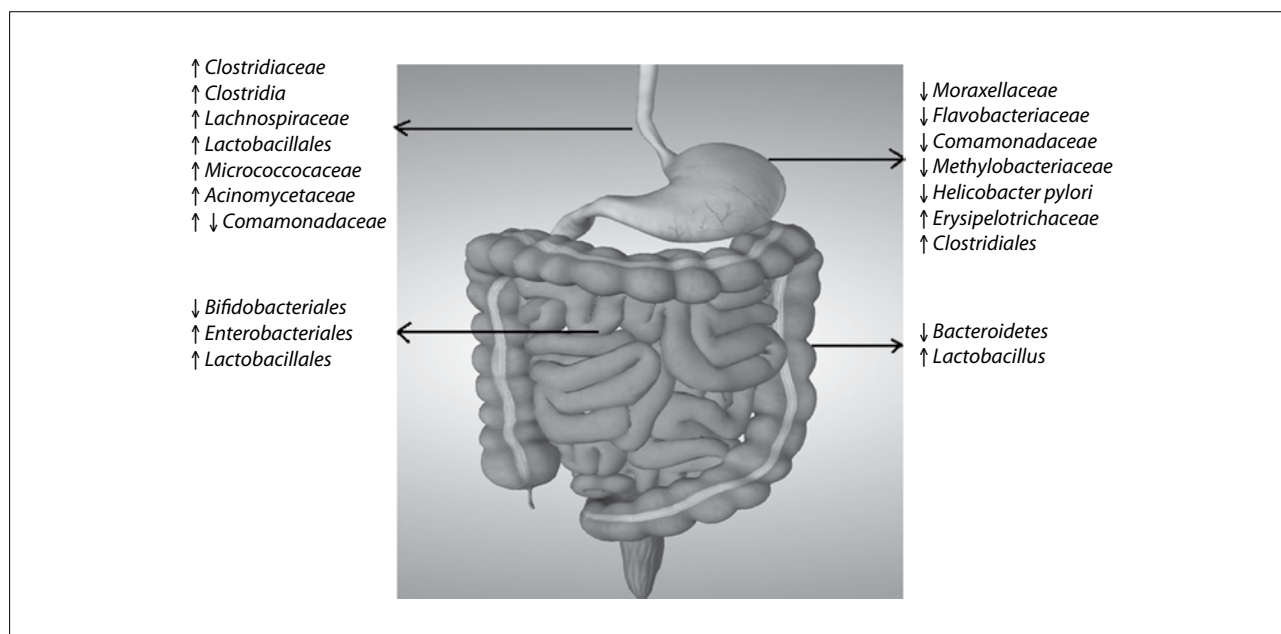


Рис. 3. Влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту органов желудочно-кишечного тракта
Fig. 3. Effect of proton pump inhibitors on gastrointestinal microbiota

вольцев, принимавших ИПП в течение 28 дней, и определяли изменения фекальной микрофлоры. Несмотря на то что в их исследовании уменьшения количества бактерий рода *Faecalibacterium* не наблюдалось, было обнаружено значительное уменьшение числа операционных таксономических единиц (видов бактерий, относящихся к одному роду). Подобное уменьшение разнообразия видов микроорганизмов фекальной микробиоты было выявлено у лиц, принимавших ИПП, в отличие от тех, кто эти препараты не получал.

В заключение следует подчеркнуть, что ИПП — эффективные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний. Проведено большое количество исследований, в которых оценивали эффективность и быстроту действия ИПП различных поколений, а также длительность их кислотосупрессии. В настоящее время накоплено немало данных, свидетельствующих об изменениях микробиоты на всем протяжении ЖКТ при приеме ИПП (рис. 3).

Выявление особенностей взаимосвязи микробиоты верхних отделов ЖКТ, количественного и качественного состава слизи и муцинов слизистой оболочки, уровня pH представляет большой интерес для понимания механизмов развития и прогрессирования кислотозависимых заболева-

ний. Кроме того, это позволит определить дополнительные терапевтические возможности влияния на защитные свойства слизистой оболочки, в том числе при терапии ИПП.

Однако требуются дальнейшее подтверждение, тщательная проверка и обоснованная трактовка выявленных изменений. На сегодняшний день неизученным остается вопрос о длительности изменений микробиоты после приема ИПП, кроме того, неясно, требуется ли их коррекция и как прием ИПП «по требованию» влияет на микробиоту органов ЖКТ. Следует также обратить внимание на тот факт, что длительность приема ИПП в разных работах различалась или не указывалась. Многие исследования демонстрируют связь приема ИПП с развитием заболеваний тонкой и толстой кишки, а именно СИБР и *Cl. difficile*-ассоциированной болезни. Тем не менее нет публикаций, в которых бы обсуждался вопрос о необходимости коррекции СИБР, возникающего после приема ИПП. Необходимо дальнейшее изучение связи развития *Cl. difficile*-ассоциированной болезни с приемом ИПП и особенностей клинического проявления клостридиальной инфекции на фоне кислотосупрессивной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Zink D.A., Pohlman M., Barnes M., Cannon M.E. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 May 15; 21(10):1203-9.
2. Bashford J.N., Norwood J., Chapman S.R. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *Bmj* 1998 Aug 15; 317(7156):452-6.
3. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. Л.: Наука; 1981. 215 с. [Ivashkin V.T. Metabolic organization of stomach functions. L.: Science; 1981. 215 p.].
4. Melchers K., Herrmann L., Mauch F., Bayle D., Heuermann D., Weitzenegger T., Schuhmacher A., Sachs G., Haas R., Bode G., Bensch K., Schafer K.P. Properties and function of the P type ion pumps cloned from *Helicobacter pylori*. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998; 643:123-5.
5. Hoskins J., Albarn W.E., Arnold J. Genome of the bacterium *Streptococcus pneumoniae* strain r6. *J Bacteriol* 2001; 183:5709-5717.
6. Perlin D.S., Seto-Young D., Monk B.C. The plasma membrane H(+)-ATPase of fungi. A candidate drug target? *Ann NY Acad Sci* 1997; 834:609-17.
7. Afeltra J., Verweij P.E. Antifungal activity of nonantifungal drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(7):397-407.
8. Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J., Azzurri A., Benagiano M., Tamburini C., van der Zee R., Telford J.L., Vandenbroucke-Grauls C.M., D'Elis M.M., Del Prete G. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003; 198(8):1147-56.
9. D'Elis M.M., Appelmelk B.J., Amedei A., Bergman M.P., Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10(7):316-23.
10. Vesper B.J., Jawedi A., Altman K.W., Haines G.K.III, Tao L., Radosevich J.A. The Effect of Proton Pump Inhibitors on the Human Microbiota. *Curr Drug Metabol* 2009; 10:84-9.
11. Muriel Derrien et al. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microb* 2010 Jul/Aug; 1:4:254-68.
12. Malin E.V., Johansson et al. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Jun; 10(6):352-61. doi:10.1038/nrgastro.2013.35
13. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M. et al. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2523-9.
14. Niv Y. et al. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015 Aug 21; 21(31):9430-6.
15. Sahar Al-Haddad et al. Infection and esophageal cancer. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1325:187-6.
16. Sarosiek I. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci* 2009; 54:2137-42.
17. Yaron N., Ronnie F. The role of mucin in GERD and its complications. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(1):55-9.
18. Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: Proc. 10* World Congress of Gastroenterol. Los Angeles, CA; 1994. 1404 p.
19. Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide: possible involvement of nitric oxide. *Drug Exptl Clin Res* 2000; 26(2):41-5.
20. Stedman C.A., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-78.
21. Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:19-31.
22. Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(4):4-13 [Kardymon O.L., Kudryavtseva A.V. Molecular genetic methods for intestinal microbiome studies. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(4):4-13].
23. Liu N., Ando T., Ishiguro K., Maeda O., Watanabe O., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Ohmiya N., Goto H. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis* 2013; 13:130. Published online 2013 Mar 11. doi: 10.1186/1471-2334-13-130.
24. Freedberg D.E. et al. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med* 2014 Dec; 34(4):771-85.
25. Blackett K.L., Siddhi S.S., Cleary S., Steed H., Miller M.H., Macfarlane S., Macfarlane G.T., Dillon J.F. Esophageal bacterial biofilm changes in gastroesophageal reflux disease, Barrett's and esophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11):1084-92.
26. Babar M., Ryan A.W., Anderson L.A., Segurado R., Turner G., Murray L.J., Murphy S.J., Johnston B.T., Comber H., Reynolds J.V., McManus R. Genes of the interleukin-18 pathway are associated with susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1331-41.
27. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environment Microbiol* 2014; 16(9):2905-14.
28. Wang C., Yuan Y., Hunt R.H. *Helicobacter pylori* infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; Feb;104(2):492-500. quiz 491, 501.
29. Rokkas T., Pistolas D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007 Dec;5(12):1413-7. 1417 e1411-1412.
30. Fischbach L.A., Graham D.Y., Kramer J.R. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2014 Mar;109(3):357-68.
31. Malferttheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;0:1-25.
32. Abreu M.T., Peek R.M. Gastrointestinal Malignancy and the Microbiome. *Gastroenterology* 2014 May; 146(6):1534-46.e3.
33. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1999;7(4):21 [Ivashkin V.T. *Helicobacter pylori*: biological features, pathogenesis, eradication perspectives. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 1999; 7(4):21].
34. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., Matsumaru H., Wakisaka-Saito N., Zhang H.-M., Yamamoto T. A Novel Action of the Proton Pump Inhibitor Rabeprazole and Its Thioether Derivative against the Motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Nov; 44(11):3069-73.
35. Tsuchiya M., Imamura L., Park J.-B., Kobashi K. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull* 1995; 18:1053-6.

36. Park J.B., Imamura L., Kobashi K. Kinetic studies of *Helicobacter pylori* urease inhibition by a novel proton pump inhibitor, rabeprazole. Biol Pharm Bull 1996; 19:182-7.
37. Labenz J., Tillenburg B., Peitz U. et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996 Mar;110(3):725-32.
38. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease. Gastroenterology 2009 May;136(6):1863-73.
39. Ивашкин В.Т., Успенский В.М. Некоторые функциональные и гистохимические изменения в двенадцатиперстной кишке при язвенной болезни (по данным телеметрии и дуоденобиопсии). Сов мед 1970; (3):10-4 [Ivashkin V.T., Uspensky V.M. Selected functional and histochemical changes in duodenum at peptic ulcer (according to telemetry and duodenal biopsy). Sov med 1970; (3):10-4].
40. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. Clin Gastroenterol Hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2010 Jun; 8(6):504-8.
41. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2013 May;11(5):483-90.
42. Wallace J.L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. Gastroenterology 2011 Oct; 141(4):1314-22. 1322 e1311-1315.
43. Lebowitz B., Spechler S.J., Wang T.C., Green P.H., Ludvigsson J.F. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. Dig Liver Dis: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2014 Jan; 46(1):36-40.
44. Untermayr E., Bakos N., Scholl I. et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. FASEB J. 2005;19:656-8.
45. Kaur S., Vaishnavi C., Prasad K.K., Ray P., Kochhar R. Comparative role of antibiotic and proton pump inhibitor in experimental *Clostridium difficile* infection in mice. Microbiol Immunol 2007; 51(12):1209-14.
46. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. Can Med Ass J 2004; 171(1):33-8.
47. Ayumi Tsuda et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. Clin Transl Gastroenterol 2015 Jun; 6(6):e89.
48. Seto C.T., Jeraldo P., Orenstein R. et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. Microbiome 2014; 2:42.

Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

А.А. Шептулин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Москва, Российская Федерация

The role of bismuth drugs in elevation of *Helicobacter pylori* infection eradication efficacy

A.A. Sheptulin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Показать современные возможности применения препаратов висмута с целью повышения эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Основные положения. В свете профилактики язвенной болезни и рака желудка борьба с инфекцией *H. pylori* приобретает все большее значение. Вместе с тем эффективность ряда схем эрадикации, в первую очередь стандартной тройной терапии, неуклонно снижается из-за растущей устойчивости штаммов *H. pylori* к антибиотикам, прежде всего к кларитромицину. Все более широкое распространение получает точка зрения, согласно которой необходимо отказаться от эмпирического назначения стандартной тройной терапии и предварительно определять устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину с помощью получения и последующего исследования культуры микроорганизмов или проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Альтернативой стандартной тройной терапии служит квадротерапия с препаратами висмута, основным из которых в настоящее время является висмута трикалия дицитрат (ВТД). Показана возможность комбинации ВТД не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Добавление ВТД к тройным схемам, содержащим кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол,

Aim of review. To demonstrate modern potential of bismuth agents administration for increasing of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication efficacy.

Summary. Prevention of peptic ulcer and stomach cancer makes eradication of *H. pylori* infection more and more important. At the same time efficacy of some eradication modes, first of all – that of standard triple therapy, steadily decreases because of growing antibiotic resistance of *H. pylori* strains, first of all – clarithromycin resistance. The concept that empirical prescription of standard triple therapy should be abandoned in favor of initial *H. pylori* clarithromycin-resistance testing by culture or real-time polymerase chain reaction became widely accepted. Bismuth-based quadrotherapy mainly – with bismuth tripotassium dicitrate (BTD) is alternative to standard triple mode therapy nowadays. Potential of BTD combination not only to tetracycline but to other antibiotics as well was demonstrated. Addition of BTD to triple therapy containing clarithromycin, levofloxacin, metronidazole allows to increase eradication efficacy for 30–40% at *H. pylori*-resistant strains. Absence of *H. pylori* resistance development to BTD, combined antibacterial and cytoprotective effects as well as good tolerance are important advantages of the drug.

Conclusion. Addition of BTD to triple *H. pylori* eradication modes, that include different antibiotics (clarithromycin, levofloxacin and metronidazole) provide sig-

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 09.01.2018 / Received: 09.01.2018

позволяет на 30–40% повысить эффективность эрадикации при резистентности *H. pylori* к данным антибиотикам. Важными преимуществами ВТД служат отсутствие формирования резистентности к препарату при его применении, сочетание бактерицидного и цитопротективного эффектов, хорошая переносимость.

Заключение. Добавление ВТД к тройным схемам эрадикации, содержащим различные антибиотики (кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол), дает возможность существенно повысить эффективность эрадикации даже при наличии резистентности *H. pylori* к указанным антибиотикам.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, резистентность, висмута трикалия дицитрат.

nificant increase in efficacy of eradication at antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, resistance, bismuth tripotassium dicitrate.

Для цитирования: Шептулин А.А. Роль препаратов висмута в повышении эффективности эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):89-93
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-89-93

For citation: Sheptulin A.A. The role of bismuth drugs in elevation of *Helicobacter pylori* infection eradication efficacy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):89-93
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-89-93

Состоявшееся в 2016 г. Согласительное совещание «Маастрихт V» подтвердило важную роль инфекции *H. pylori* в развитии различных заболеваний: язвенной болезни, хронического гастрита, рака желудка, MALT-лимфомы желудка, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и др. [1]. Как было подчеркнуто в другом основополагающем документе («Киотское согласительное совещание по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*»), любому человеку, у которого получены положительные результаты тестирования на наличие инфекции, при отсутствии противопоказаний должна быть предложена эрадикационная терапия. Это способствует прекращению прогрессирования воспалительных изменений, снижению риска развития язвенной болезни и рака желудка, а уменьшение распространенности инфекции среди населения приводит к снижению риска заражения здоровых лиц [2].

В то же время все большую актуальность приобретает проблема растущей резистентности инфекции *H. pylori* к антибиотикам, в первую очередь к кларитромицину, левофлоксацину, метронидазолу, в результате чего значительно снижается эффективность применяющихся схем эрадикационной терапии, прежде всего стандартной тройной терапии, включающей *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, которая остается наиболее распространенной схемой эрадикации в европейских странах [3]. Показано, что при применении 14-дневных схем с ИПП, амоксициллином и каким-либо третьим антибиотиком (кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол) эффективность эрадикации в слу-

чаях чувствительности *H. pylori* к этим антибиотикам превышает 95%, тогда как при устойчивости к ним она снижается до 0–40% [4].

М. Leya [5] показал, что частота эрадикации инфекции *H. pylori* в России при применении стандартной тройной терапии составляет лишь 66%. Хотя в последнем Согласительном совещании «Маастрихт V» стандартная тройная терапия остается схемой первой линии, которую рекомендуют применять в странах с невысокой (менее 15%) резистентностью к кларитромицину, появляются данные, что и в таких регионах эффективность эрадикации при ее применении снижается. Неслучайно в литературе схеме стандартной тройной терапии было присвоено «почетное» звание «терапия наследия» (legacy therapy) с намеком на то, что лучшие годы этой схемы уже в прошлом [6].

Видный французский гастроэнтеролог F. Megraud [7] полагает, что оптимальным выходом из создавшегося положения является назначение схемы стандартной тройной терапии только в рамках «индивидуализированной» («tailored») терапии» (по аналогии с «костюмом, сшитым на заказ»), которую назначают после определения чувствительности к кларитромицину при получении и исследовании культуры *H. pylori* или же методом полимеразной цепной реакции в биоптатах слизистой оболочки желудка. Один из патриархов изучения инфекции *H. pylori* D. Graham [8] считает, что лечение инфекции *H. pylori* должно перейти от «метода проб и ошибок» (trial and error therapy) к лечению, основанному на результатах определения чувствительности к антибиотикам (susceptibility-based therapy).

Однако в большинстве стран, в том числе в России, стандартную тройную терапию применяют без предварительного определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину [5]. В связи с этим на повестке дня вопрос о принципиальной возможности повышения эффективности стандартной тройной терапии за счет добавления к ней других лекарственных средств, что позволило бы назначать эту схему эмпирически, без предварительного определения чувствительности к антибиотикам. Согласно современным представлениям, основополагающую роль играют здесь препараты висмута.

История применения препаратов висмута восходит к средним векам, хотя первое сообщение об их использовании при лечении диспепсии относится к 1786 г. [9]. В XIX в. висмут для лечения заболеваний желудка с успехом применял видный немецкий терапевт А. Куссмауль [цит. по 10]. Известны различные препараты висмута (висмута субсалицилат, висмута субгаллат), но лидирующие позиции в этой группе в настоящее время прочно занимает *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).

Биодоступность ВТД очень низкая — 0,2–0,5% от принятой дозы. После поступления в кровь более 90% препарата связывается с белками плазмы. При приеме ВТД средняя концентрация висмута в крови варьирует от 9,3 до 17,7 мкг/л. Период полувыведения препарата около 5 дней.

Первоначально ВТД рассматривали как препарат, обладающий только *цитопротективными свойствами*, который целесообразно применять для лечения язвенной болезни. При приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образующие с белками комплексы, которые затем в виде защитной пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, покрывают язвенный кратер. ВТД инактивирует пепсин за счет образования его комплексов с висмутом, связывает желчные кислоты, увеличивает продукцию простагландинов, стимулируя таким образом выработку слизи и бикарбонатов, предохраняя от гидролитического разрушения эпидермальный фактор роста, повышая пролиферативную активность эпителиальных клеток и усиливая кровоток в слизистой оболочке желудка [11]. Высокая цитопротективная активность ВТД послужила основанием для его широкого применения в 70–80-е годы прошлого столетия при лечении обострений язвенной болезни.

В настоящее время при характеристике эффектов ВТД на первый план вышла его *антигеликобактерная активность*. В своей нобелевской лекции В. Marshall назвал день, когда он убедился в способности ВТД уничтожать культуру *H. pylori*, самым волнующим днем в своей жизни [12]. Антигеликобактерное действие ВТД, которое

проявляется при невысоких значениях его минимальной ингибирующей концентрации (25 мг/л), включает различные механизмы и считается в настоящее время мультитаргетным [13].

Образуя комплекс с белками стенки бактерий, ВТД препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам и нарушает подвижность микроорганизмов, способствуя вакуолизации и фрагментации клеточной стенки. ВТД вызывает окислительный стресс в клетках бактерий, а взаимодействуя с белками теплового шока, подавляет способность бактерий противостоять этому стрессу. Препарат угнетает активность большого количества ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность *H. pylori* (уреазы, каталазы, протеаз, фумаразы, алкогольдегидрогеназы, гликозидазы, фосфолипазы С и А₂ и др.), в результате чего уменьшается продукция АТФ, нарушается гомеостаз никеля [9, 11, 13–15]. Установлено также, что ВТД препятствует проникновению протонов в бактериальную клетку, вследствие чего не происходит ожидаемого снижения рН в цитоплазме и наблюдается повышенная экспрессия генов, отвечающих за размножение бактерий. При этом возрастает активность антибиотиков (в частности, амоксицилина), эффект которых на данной стадии жизненного цикла бактерий усиливается [16].

Несомненным достоинством ВТД служит то, что к нему не развивается резистентность *H. pylori* [9, 17]. Кроме того, препарат характеризуется хорошей переносимостью. А.С. Ford и соавт. провели мета-анализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 пациентов, и пришли к заключению, что терапия препаратами висмута безопасна и ее хорошо переносят больные. Во время проведения такой терапии следует лишь обращать внимание на потемнение кала, связанное с образованием сульфида висмута. Описано очень небольшое число случаев развития висмутовой энцефалопатии, обычно при длительном приеме препарата в высоких дозах [18].

В соответствии с рекомендациями Согласительного совещания «Маастрихт V» квадротерапию с препаратами висмута (ИПП, препараты висмута, тетрациклин, метронидазол) назначают в качестве схемы первой линии в регионах с высокой (выше 15%) резистентностью *H. pylori* к кларитромицину. Квадротерапия с препаратами висмута может быть альтернативой стандартной тройной терапии и в регионах с низкой (ниже 15%) чувствительностью к кларитромицину. Кроме того, квадротерапия с препаратами висмута является предпочтительной схемой первой линии при лечении пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда или непереносимостью кларитромицина. По мнению F. Bazzoli, проведение квадротерапии с препаратами висмута особенно показано в регионах с высокой рези-

стентностью к метронидазолу. Как схему эрадикации второй линии четырехкомпонентную терапию с препаратами висмута рекомендуют применять в тех случаях, когда стандартная тройная терапия или квадротерапия без препаратов висмута на первом этапе лечения оказывается неэффективной [19].

Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов, тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол, которую проводят в течение 14 дней, остаётся схемой лечения, рекомендуемой пациентам, по данным анамнеза, не принимавшим макролиды, и в регионах, где устойчивость *H. pylori* к кларитромицину ниже 15%. В случае анамнестического приёма макролидов рекомендована квадротерапия с препаратами висмута [20].

В течение длительного времени для эрадикации *H. pylori* применяли лишь одну схему с препаратами висмута, включавшую, помимо них, ИПП, тетрациклин и метронидазол, которая получила образное название «Д'Артаньян и три мушкетера» [10]. Однако в последние годы было опубликовано большое число работ, в которых приведены данные, свидетельствующие о высокой эффективности ВТД в комбинации с другими антибиотиками. Так, добавление ВТД к стандартной тройной терапии, проводимой в течение 14 дней, позволило достичь эрадикации у 92,5% больных с чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori* и у 84,6% пациентов со штаммами, устойчивыми к нему. Эффективность тройной терапии без ВТД составила в таких случаях лишь 40% [4]. Обоснованность дополнительного назначения ВТД при проведении стандартной тройной терапии с целью повышения ее эффективности отмечали и другие авторы [10, 21]. В рекомендациях *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) также подчеркивается целесообразность добавления ВТД к стандартной тройной терапии с целью повышения ее эффективности с последующим продолжением монотерапии этим препаратом в течение 4–8 нед [22].

Схожая картина наблюдалась и при добавлении ВТД к тройной терапии, включавшей ИПП, амоксициллин и левофлоксацин. В тех случаях, когда эту тройную схему применяли при лечении больных со штаммами *H. pylori*, чувствительными к левофлоксацину, эффективность ее была одинаковой (97%) как при добавлении ВТД, так и без него. При резистентности *H. pylori* к левофлоксацину эффективность эрадикации при применении схем с этим препаратом и без него составила соответственно 70,6 и 37,5% [23]. Таким образом,

добавление висмута к схемам, содержащим антибиотиками, к которым имеется устойчивость штаммов *H. pylori*, позволяет повысить эффективность этих схем на 35–40% [4].

Способность ВТД преодолевать резистентность к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу дало некоторым авторам основание назвать ВТД «незаменимым компонентом терапии первой линии» [6]. Отмечена высокая (80–97%) эффективность модифицированных схем квадротерапии, в которых тетрациклин заменен амоксициллином и фторхинолонами [24–26]. Возможность применения в эрадикационных схемах комбинации препаратов висмута не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками закреплена в рекомендациях *Согласительного совещания «Маастрихт V»* [1].

19 мая 2017 г. под председательством президента РГА академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, в ходе которого было подчеркнуто, что добавление ВТД повышает эффективность не только стандартной тройной терапии, но и других схем эрадикации (в частности, последовательной), а также препятствует формированию антибиотикорезистентности [27].

Терапия с применением солей висмута оказывает положительное влияние на течение хронического гастрита после эрадикации, уменьшая выраженность воспаления, оказывая цитопротективное действие, и, что очень важно, является эффективной мерой канцеропревенции. Так, в условиях *in vivo* были продемонстрированы эффект связывания свободных радикалов ионами висмута и их способность уменьшать выраженность повреждения ДНК в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка [28]. Как показывают последние работы, висмутсодержащие препараты в перспективе могут найти применение как потенциальные эффективные противораковые средства [29].

Таким образом, в настоящее время можно отметить значительное возрастание интереса врачей и ученых к применению препаратов висмута при проведении эрадикации *H. pylori*, которое Р. Malfertheiner охарактеризовал как «ренессанс препаратов висмута» [10]. При этом врачу дана большая свобода в выборе комбинации ВТД не только с тетрациклином, но и с другими антибиотиками. Его добавление к тройным схемам эрадикации (с кларитромицином, левофлоксацином, метронидазолом) позволяет повысить эффективность эрадикации на 30–40% при резистентности *H. pylori* к этим антибиотикам.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас Фарма».

Conflict of interests. The article is published with support of «Astellas Pharma» company.

Список литературы/References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016 October 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64:1353-67.
3. McNicholl A.G., Nyssen O.P., Bordin D.S. et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): first-line treatments and interim analysis of 20000 patients. United European Gastroenterology Week. Barcelona; 2018. - Oral presentation.
4. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for Initial *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2010; 15:233-8.
5. Leya M. The epidemiology of *H. pylori* infection and associated diseases. United European Gastroenterology Week. Postgraduate Teaching Programm. Barcelona; 2018. - Oral presentation.
6. Alkim H., Koksai A.R. Boga S. et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Ther 2017; 24(6):751-7.
7. Megraud F. Failed eradication for *Helicobacter pylori*. What should be done? Dig Dis 2016; 34(5):505-9.
8. Graham D.Y., Dore M.P. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. Expert Re Anti Infect Ther 2016; 14(6):577-86.
9. Mendis A.H.W., Marshall B.J. *Helicobacter pylori* and Bismuth In: Biolo-gical Chemistry of Arsenic, Antimont and Bismuth. Ed. Sun H. Wiley; 2011. P. 241-62.
10. Malfertheiner P. Welcome and introduction. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg; 2016. - Oral presentation.
11. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута - фармакологические основы клинического эффекта. Лечащий врач 2015; 10:67-73 [Okovity S.V., Ivkin D.Yu. Bismuth drugs – pharmacological basis of clinical efficacy. Lechashchy vrach 2015; 10:67-73].
12. Marshall B.J. *Helicobacter* Connections, Nobel lecture. In: The Nobel Prizes. Ed. Grandin K. Stockholm; 2006. P. 250-77.
13. Wang Y., Hu L., Xu F. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Chem Sci 2017; 8(6):46-26.
14. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. Curr Opin Chem Biol 2012; 16:74-83.
15. Chen Z., Zhou Q., Ge R. Inhibition of fumarase by bismuth (III): implications for the tricarboxylic acid cycle as a potential target of bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Biometals 2012; 25:95-102.
16. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate (CBS) impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth dependent antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(7):922-33.
17. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. Cur Gastroenterol Rep 2018; 18(7):33.
18. Ford A.C., Malfertheiner H., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2008; 15(48):7361-70.
19. Bazzoli F. Update on management of *Helicobacter pylori* infection and the role of bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg; 2016. - Oral presentation.
20. Chey W.D., Leonitiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2017; 1123:212-38.
21. Dore M.P., Lu H., Graham D.J. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut 2016; 0: 1-9 doi:10.1136/gutjnl-2015-311019.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and expert board. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1): 87-9].
23. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. Helicobacter 2013; 18:373-7.
24. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. Gut 2015; 64(11):1715-20.
25. Chen Q., Zhang W., Fu Q. et al. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. Am J Gastroenterol 2016; 111(12): 1736-42.
26. Marušić M., Dominković L., Majstorović Barać K. et. Bismuth-based quadruple therapy modified with moxifloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. Minerva Gastroenterol Dietol 2017; 63(2):80-4.
27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгулин А.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейн-стрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):4-21 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4): 4-21].
28. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б. и др. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(6):21-8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B. et al. Assessment of the cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(6): 21-8].
29. Keogan D.M., Griffith D.M. Current and potential applications of bismuth-based drugs. Molecules 2014; 19:15258-97.

Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка

А.Н. Тазабиев¹, Т.Л. Лапина¹, Е.Ю. Юрьева², Н.Н. Напалкова², А.С. Тертычный³,
З.А. Лемешко¹, А.С. Трухманов¹, А.А. Шептулин¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова лечебного факультета, Москва, Российская Федерация

Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53-year old patient

A.N. Tazabiyev¹, T.L. Lapina¹, Ye.Yu. Yuryeva², N.N. Napalkova², A.S. Tertychny³,
Z.A. Lemesenko¹, A.S. Trukhmanov¹, A.A. Sheptulin¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University, Moscow, the Russian Federation.

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Moscow, the Russian Federation.

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, medical faculty, Strukov chair of pathological anatomy, Moscow, the Russian Federation

Для цитирования: Тазабиев А.Н., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2018; 28(1):94-98
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98

For citation: Tazabiyev A.N., Lapina T.L., Yuryeva Ye.Yu., Napalkova N.N., Tertychny A.S., Lemesenko Z.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53 years patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):94-98
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98

Пациент С. 53 лет поступил в отделение гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с жалоба-

ми на боль в левом подреберье без четкой связи с приемом пищи, усиливающуюся к вечеру, чувство переполнения в желудке, невозможность съесть обычный объем пищи, сухость кожи кистей рук и стоп, чувство онемения стоп, нарушение

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lapina Tatiana L. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 15.07.2017 / Received: 15.07.2017

стула — чередование запоров до 2–3 дней и жидкого стула 1 раз в сутки.

Анамнез заболевания. В 2004 году масса тела пациента составляла 108 кг, *индекс массы тела* (ИМТ) — 39,5 кг/м². В связи с появлением полидипсии проведено обследование и установлен диагноз сахарного диабета 2 типа. Придерживался назначенной терапии метформином, и через 2 года масса тела уменьшилась на 15 кг. В 2008 г. при профилактическом осмотре выявлено трехкратное повышение уровня антител к тиреопероксидазе и установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита. Уже в 2010 г. данные *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) свидетельствовали о наличии в желудке остатков съеденной накануне пищи, однако причина этой эндоскопической находки не была объяснена пациенту и лечение назначено не было.

В 2013 г. в связи с усилением жалоб на чувство переполнения и распирания в эпигастрии, невозможность съесть обычный объем пищи, боль в левом подреберье, не связанную с приемом пищи, пациент стал подозревать у себя наличие новообразования и начал медицинское обследование. В 2014 г. выполнены компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, колоноскопия — патологических изменений не обнаружено. В 2015 г. при ЭГДС в верхней и средней трети желудка впервые выявлено 15 «полипов» диаметром до 0,7 см. В феврале 2016 г. выполнена эндоскопическая полипэктомия трех «полипов», при микроскопическом исследовании заподозрена «карциноидная опухоль». Пациент направлен в специализированное онкологическое учреждение для выполнения иммуногистохимического исследования и дальнейшего обследования. При иммуногистохимическом исследовании опухоль позитивна по экспрессии синаптофизина, хромогранина А, цитокератина (СК18), индекс пролиферации равен 3,5%. Произведено эндоскопическое удаление 12 карциноидов. При контрольной ЭГДС, выполненной через 4 недели, обнаружены поверхностные язвенные дефекты на месте удаленных карциноидов. В связи с выявленной гипергастринемией (790 пг/мл) пациент обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета для уточнения ее причин.

Анамнез жизни. Пациент имеет высшее образование, занимается коммерческой деятельностью. Курит в течение 27 лет по 1 пачке в день (ИК 27 пачко-лет), злоупотребление алкоголем отрицает. Из неупомянутых ранее заболеваний — псориаз с редкими высыпания на локтях и волосистой части головы. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощены.

Данные объективного обследования при поступлении в Клинику. Общее состояние удов-

летворительное. Рост 178 см, масса тела 87 кг, ИМТ 27 кг/м². Кожный покров чистый, на момент осмотра псориазических высыпаний нет. При аускультации дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, частота дыханий 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 70 в минуту. АД 120 и 80 мм рт. ст. Кожный рубец после аппендэктомии. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. При оценке неврологического статуса выявлены признаки дистальной полинейропатии сенсорного характера в виде «высоких перчаток» и «гольф».

Симптомы, которые заставили пациента обратиться за медицинской помощью и обследованием (чувство переполнения и распирания в эпигастрии, невозможность съесть обычный объем пищи), неспецифичны. Диагностированный сахарный диабет и обнаружение при ЭГДС в желудке остатков съеденной накануне пищи при отсутствии стеноза этого органа, дает основание предполагать наличие у больного диабетического гастропареза. Сахарный диабет — самое частое заболевание, вызывающее гастропарез. Симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдаются у 11–18% пациентов с сахарным диабетом, как правило, они обусловлены отсроченным опорожнением желудка. Ассоциация гастропареза с сахарным диабетом 1 типа более выражена, но в связи с высокой частотой сахарного диабета 2 типа, в клинической практике именно у этой категории больных гастропарез диагностируется чаще [1].

У пациента длительный анамнез не только сахарного диабета, но и аутоиммунного тиреоидита, что было учтено при анализе истории болезни и формулировании предварительного диагноза. Пациент поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко после коагуляции и эндоскопического удаления множественных нейроэндокринных опухолей размером менее 10 мм, локализованных в теле желудка. При иммуногистохимическом исследовании нейроэндокринная природа этих опухолей доказана — опухоль позитивна по экспрессии хромогранина А и синаптофизина. Индекс пролиферации (Ki67), определяющий степень злокачественности (Grade, G), составил 3,5%, что соответствует G2. Таким образом, речь идет о нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа [2, 3].

Кроме того, у пациента выявлена существенная гипергастринемия. Разберем причину повышения сывороточного гастрина, а также служит ли это изменение первичным или вто-

ричным по отношению к нейроэндокринным опухолям желудка. Характерным фоновым заболеванием для формирования таких опухолей служит атрофический гастрит (с атрофией тела желудка) аутоиммунной или геликобактерной природы. В норме секреция гастрина находится под тормозным влиянием ионов водорода, при атрофии продукция ионов водорода снижается и развивается повышенная продукция гастрина. Избыток гастрина стимулирует энтерохромаффиноподобные клетки слизистой оболочки желудка, из которых и развивается нейроэндокринная опухоль. Важным с точки зрения трактовки данной ситуации служит наличие у больного аутоиммунного тиреоидита, который часто сочетается именно с аутоиммунным гастритом [2, 4].

Таким образом, сформулирован предварительный диагноз: Аутоиммунный (?) гастрит. Состояние после удаления и коагуляции множественных нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа. Аутоиммунный тиреоидит. Сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации.

Лабораторные и инструментальные методы обследования были направлены на уточнение диагноза, определение дальнейшей тактики ведения и прогноза.

В общем анализе крови Нб 146 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 41,7%; обращает на себя внимание цветовой показатель — 1,02 и объем эритроцита — 99,2 фл; лейкоциты — $3,6 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлено. В общем анализе мочи без отклонений от нормы. В анализе кала бензидиновая проба отрицательная.

Витамин В₁₂ снижен до 40 пг/мл (норма 191–663). Выявлен диагностический титр антител к париетальным клеткам — 51,9 МЕ/мл (норма 0–10).

Уровень пепсиногена I снижен до 5,9 мкг/л (норма 30–150), пепсиноген II составил 17,2 мкг/л (3–15), соотношение пепсиноген I к пепсиногену II — 0,3 (3–20), что говорит об атрофии слизистой оболочки тела желудка. Уровень базального гастрина-17 сохранен — 45,3 пмоль/л (N<7); таким образом, серологического маркера атрофии антрального отдела нет. Антитела к *H. pylori* 8,2 Ед (<30 — результат отрицательный, ≥30 — положительный).

Для исключения сахарного диабета 1 типа, который часто сочетается с аутоиммунным гастритом [5], выполнен анализ на антитела к глутаматдекарбоксилазе, которые оказались в пределах нормальных значений (0,6 МЕ/мл).

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки увеличения и диффузных изменений ткани печени по типу стеатоза, диффузных изменений ткани поджелудочной железы, деформации

желчного пузыря, небольшого осадка в желчном пузыре. Важно отметить, что натошак в желудке определялся жидкое и плотное содержимое. При приеме 250 мл воды заполнение желудка равномерное, перистальтика средней глубины. Через 10 минут после приема жидкости в полости желудка сохранялось практически прежнее количество содержимого с плотным компонентом. Стенки желудка толщиной до 4,8–5 мм, кроме участка в области тела, где толщина стенок до 6,7 мм на протяжении до 2 см. Периодически наблюдаются забросы содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок до его угла. Через 30 минут в желудке сохраняется более половины принятой жидкости. Сделано заключение о нарушении эвакуации из желудка с наличием плотного компонента в содержимом натошак и об утолщения стенок в области тела желудка. Таким образом, при УЗИ исследовании желудка были получены доказательства нарушения эвакуации, что подтверждает наше предположение о наличии о диабетическом гастропарезе.

Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод проходим, стенки его эластичные, слизистая оболочка гиперемирована в нижней трети, кардия смыкается не полностью. В желудке определяется умеренное количество желчи, складки слизистой невысокие, ровные, слизистая оболочка желудка неравномерно гиперемирована, в верхней и средней трети преимущественно по передней стенке к большой кривизне видны очаги гиперплазии слизистой (остатки резецированных карцином) до 0,3 см два из них с несколько ворсинчатой поверхностью, при проведении биопсии ткань фрагментируется, умеренно кровоточит. Слизистая оболочка в антральном отделе очагово истончена, там же видны единичные эпителизированные полные эрозии, угол желудка не изменен, привратник проходим, луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, постбульбарный отдел проходим (рис. 1).

При гистологическом исследовании (рис. 2, 3) обращает на себя внимание атрофия слизистой оболочки тела желудка — ее истончение и очаги кишечной метаплазии эпителия, которые в некоторых полях зрения занимают до 90% площади. Нейроэндокринные клетки представлены скоплениями в виде гнезд. При большем увеличении очевидно, что по морфологическим признакам это именно скопления нейроэндокринных клеток — мономорфные клетки, имеющие округлую форму, с расположенным в центре небольшим округлым ядром; эти скопления клеток расположены между пучками гладкомышечных волокон, то есть располагаются в мышечной пластинке, что также характерно для гиперплазии нейроэндокринных клеток. Сделано заключение, что морфологические изменения крайне подозрительны в отноше-

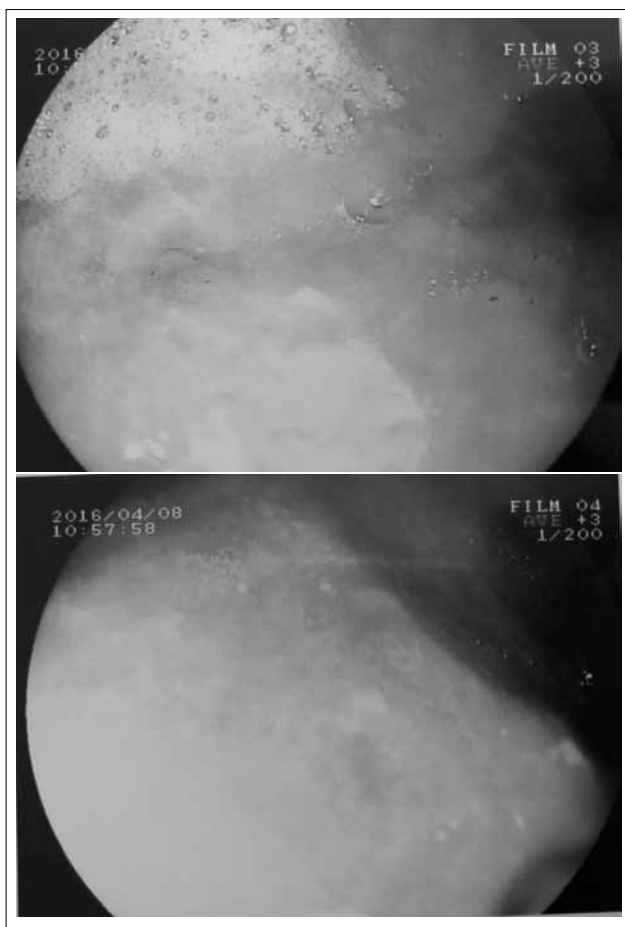


Рис. 1. Эндоскопическая картина: состояние после удаления нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа

Fig. 1. Endoscopic photo after resection of stomach neuroendocrine tumors of the 1 type

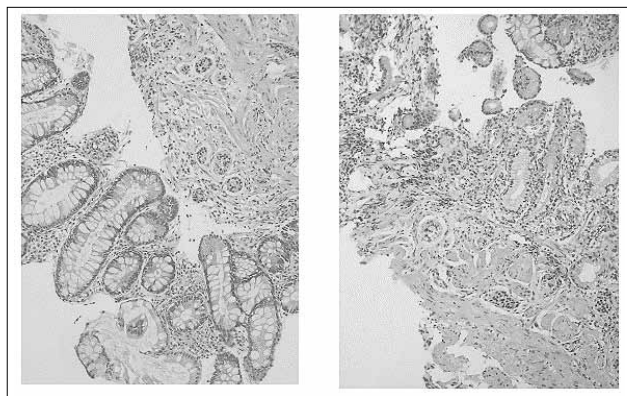


Рис. 2. Гистологическая картина биоптатов тела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Histological examination of the stomach body biopsies. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 100$.

нии аутоиммунного гастрита с микронодулярной нейроэндокринной гиперплазией.

Таким образом, получены указания на наличие микронодулярной нейроэндокринной гипер-

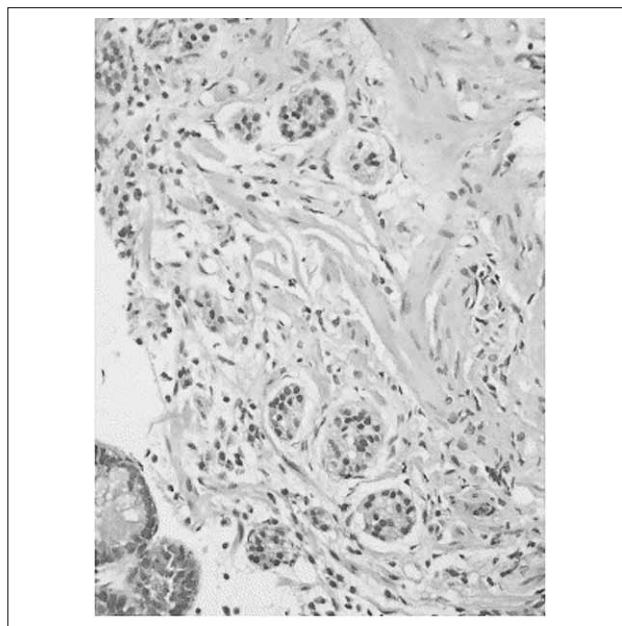


Рис. 3. Гистологическая картина биоптатов тела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Histological examination of the stomach body biopsies. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 200$

плазии на фоне гастрита тела желудка аутоиммунной природы [6, 7].

Проведена иммуногистохимическая реакция — индекс пролиферативной активности (Ki-67) составил 2%, что соответствует G1. Таким образом, подтвержден диагноз нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа, G1.

Клинический диагноз. Основное заболевание: нейроэндокринная опухоль желудка 1 типа, состояние после эндоскопического удаления и коагуляции множественных нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа в 2016 г. **Фоновое заболевание:** аутоиммунный гастрит (антитела к париетальным клеткам в диагностическом титре) с атрофией тела желудка. Дефицит витамина B_{12} . **Сопутствующие заболевания:** 1) аутоиммунный тиреоидит; 2) сахарный диабет 2 типа. Дистальная полинейропатия сенсорного характера. Диабетический гастропарез; 3) псориаз.

Назначена терапия витамином B_{12} по 500 мкг внутримышечно 1 раз в сутки в течение недели, затем 1 раз в месяц в течение года. Для активизации двигательной функции желудка назначен итоприда гидрохлорид в дозе 150 мг в сутки в течение 8 недель.

Заключение

Представлено клиническое наблюдение пациента, которому диагноз аутоиммунного гастрита был установлен уже после выявления множе-

ственных нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа и их эндоскопического удаления. У мужчины, страдающего сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом, выявлены множественные полиповидные образования в желудке, которые оказались нейроэндокринными опухолями. В связи с гипергастринемией начато обследование, при котором обнаружены антитела к париетальным клеткам, а также серологические (низкий уровень пепсиногена I и соотношение пепсиногена I к пепсиногену II) и гистологические признаки атрофии тела желудка. Таким образом, в качестве фонового заболевания для развития нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа установлен аутоиммунный гастрит.

Аутоиммунный гастрит служит предрасполагающим заболеванием для возникновения нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа. Гипергастринемия вследствие атрофии тела желудка при аутоиммунном гастрите — важнейший фактор патогенеза нейроэндокринной опухоли [4, 7].

Прогноз пациентов с нейроэндокринной опухолью желудка 1 типа благоприятен, метастазы в региональные лимфоузлы бывают редко

(менее 2–5% случаев), а отдаленные метастазы — исключительно редко [2, 8, 9]. Крайне важно для оценки прогноза и определения тактики ведения пациента установление диагноза фонового заболевания (атрофический гастрит) и его этиологии. В данном случае, у пациента с аутоиммунным тиреоидитом выявлены антитела к париетальным клеткам, что позволило обосновать диагноз аутоиммунного гастрита.

Заподозрен и подтвержден скрытый дефицит витамина B₁₂. Показано дальнейшее наблюдение за пациентом с проведением ежегодной эзофагогастродуоденоскопии для предупреждения новообразований желудка и контроль за состоянием общего анализа крови и витамина B₁₂ (предупреждение пернициозной анемии). Прогноз таких пациентов в целом благоприятен, однако они нуждаются во врачебном контроле для своевременного установления диагноза B₁₂-дефицитной анемии и предупреждения новообразований желудка.

Особенностью данного наблюдения является сочетание аутоиммунного гастрита и сахарного диабета 2 типа с диабетическим гастропарезом, который стал причиной основных жалоб пациента и его обращения к врачу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Lee A.A., Hasler W.L. Diabetes and the Stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15(4):441-59.
2. Delle Fave G., O'Toole D., Sundin A., Taal B., Ferolla P., Ramage J.K. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):119-24.
3. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67). *Вестник РАМН* 2013;5:28-37 [Delektorskaya V.V., Kushlinsky N.Ye. Neuroendocrine tumors of digestive system: morphological spectrum and cellular proliferation (Ki67 index). *Bulletin of the Russian Academy of Medical Science* 2013; 5:28-37].
4. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол* 2015;25(5):81-5 [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Autoimmune gastritis: pathogenesis and risk factors for malignant transformation. *Ros z gastroent gepatol koloproktol* 2015; 25(5):81-5].
5. Pan X.F., Gu J.Q., Shan Z.Y. Type 1 Diabetic Populations Have an Increased Prevalence of Parietal Cell Antibody: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(38): e1440.
6. Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Коньков М.Ю., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол* 2014;24(1):10-5 [Losik Ye.A., Selivanova L.S., Konkov M.Yu., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological features of autoimmune gastritis. *Ros zhurn gastroent gepatol koloproktol* 2014; 24(1):10-5].
7. Coati I., Fassan M., Farinati F., Graham D.Y., Genta R.M., Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42):12179-89.
8. Sato Y., Hashimoto S., Mizuno K., Takeuchi M., Shuji T. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22(30): 6817-28.
9. Dobru D., Boeriu A., Mocan S., Pascarenco O., Boeriu C., Molnar C. Gastric carcinoids and therapeutic options. Case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(1):93-6. Review

Тактика экстренного хирургического лечения при обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной колоректальным раком

Ф.Ш. Ахметзянов^{1–3}, Н.А. Валиев^{1,2}, В.И. Егоров^{1,2}, Б.Ш. Бикбов¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Российская Федерация

³ Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

Approach at the emergency surgery at obturation ileus in colorectal cancer patient

F.Sh. Akhmetzyanov^{1–3}, N.A. Valiyev^{1,2}, V.I. Egorov^{1,2}, B.Sh. Bikbov¹

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education «Kazan State Medical University», Kazan, the Russian Federation

² State autonomous healthcare institution «Tatarstan Regional Clinical Cancer Center», Ministry of healthcare of the Tatarstan Republic, Kazan, the Russian Federation

³ Volga branch of Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Kazan, the Russian Federation

Цель исследования. Изучить ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с обтурационной кишечной непроходимостью опухолевого генеза.

Материал и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 730 больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью опухолевого генеза за периоды 1993–2005 гг. и 2010–2016 гг. Все операции выполнены пациентам с декомпенсированной (острой) обтурационной кишечной непроходимостью в экстренном порядке

Aim of investigation. To study early outcomes of surgical treatment of intestinal obstruction of neoplastic origin.

Material and methods. Overall 730 patients operated for acute bowel obstruction of neoplastic origin for the interims of 1993–2005 and 2010–2016 were studied. All operations were carried out urgently for decompensated intestinal obstruction within 1 day after admission to medical institution. Urgent operations were performed according to oncologic treatment principles in the same way as elective surgery.

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», руководитель клиники ЛДК № 2 ГАУЗ РКОД МЗ Республики Татарстан. Контактная информация: akhmetzyanov@mail.ru; 420000, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Валиев Наиль Абдулкаримович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ Республики Татарстан. Контактная информация: valievnaa@mail.ru; 420000, Республика Татарстан, ул. Бутлерова, д. 49

Егоров Василий Иванович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ Республики Татарстан.

Контактная информация: drvasiliy21@gmail.com; 420000, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Egorov Vasily I. — MD, assistant professor, Chair of oncology, radiology and radiation therapy, Kazan State Medical University, oncologist of Tatarstan Regional Clinical Cancer Center. Contact information: drvasiliy21@gmail.com; 420000, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerov St. 49

Бикбов Булат Шамилович — студент ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Контактная информация: bulat1994bikbov@gmail.com; 420000, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Поступила: 08.06.2017 / Received: 08.06.2017

в течение 1-х суток с момента поступления в лечебное учреждение. При проведении экстренных операций учитывали все онкологические принципы лечения, как и при выполнении плановых оперативных вмешательств.

Результаты. У 603 (82,6%) из 730 больных опухоль локализовалась дистальнее поперечной ободочной кишки. Послеоперационная летальность за период 1993–2002 гг. составила 22,8%, за период 2011–2016 гг. — 10,2%. Удельная доля первично-радикальных вмешательств в общей структуре операций достигла 88,3%.

Выводы. Внедрение в клиническую практику разработанной авторами тактики хирургического лечения больных колоректальным раком, осложненным острой толстокишечной непроходимостью, привело к значительному снижению послеоперационной летальности. Успешное выполнение радикальных операций на первом этапе лечения значительно облегчает дальнейшее лечение, социальную и медицинскую реабилитацию этих больных.

Ключевые слова: колоректальный рак, острая обтурационная кишечная непроходимость, перитонит, операция Гартмана.

Results. In 603 of 730 patients (82.6%) the tumor was localized distally to the transverse colon. Early postoperative motility for the period of 1993–2002 was 22.8%, for the period of 2011–2016 — 10.2%. The rate of primary radical interventions in the general framework of operations was 88.3%.

Conclusions. Original approach to colorectal cancer surgical treatment complicated by acute large-intestinal obstruction resulted in significant decrease in early post-operative motility. Successful performance of radical operations at the first treatment stage considerably facilitates further treatment, social and medical rehabilitation.

Key words: colorectal cancer, acute bowel obstruction, peritonitis, Hartmann's procedure.

Для цитирования: Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А., Егоров В.И., Бикбов Б.Ш. Тактика экстренного хирургического лечения при обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной колоректальным раком. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):99-106 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-99-106

For citation: Akhmetzyanov F.Sh., Valiyev N.A., Egorov V.I., Bikbov B.Sh. Approach at the emergency surgery at obturation ileus in colorectal cancer patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):99-106 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-99-106

Введение

На фоне роста заболеваемости *колоректальным раком* (КРР) увеличивается и число больных с осложненными формами заболевания, в частности с *обтурационной толстокишечной непроходимостью* (ОТКН). Во всем мире этих пациентов госпитализируют в отделения хирургического профиля, т.е. их оперируют не онкологи, а хирурги общего профиля. Вопросы оказания специализированной помощи больным с ОТКН на первом этапе: правильное определение объема операции, адекватный выбор дальнейшей лечебной тактики, неудовлетворительные результаты в раннем послеоперационном периоде и плохие отдаленные результаты лечения, — определяют актуальность данной проблемы [1–5, 10, 11].

Цель исследования — изучение ближайших результатов хирургического лечения пациентов с обтурационной кишечной непроходимостью опухолевого генеза.

Материал и методы исследования

Проанализированы данные 730 больных с КРР, осложненным острой ОТКН, которым

проведено хирургическое лечение, за периоды 1993–2004 гг. и 2011–2016 гг. В анализ по техническим причинам не включены данные больных, леченных в период 2005–2010 гг.

Под острой (декомпенсированной, полной) обтурационной кишечной непроходимостью подразумевают состояние, отражающее полное прекращение пассажа кишечного содержимого по кишечной трубке и характеризующееся следующими признаками: неотхождение кала и газов, вздутие живота, которые могут сопровождаться болями, тошнотой и рвотой. Обязательные рентгенологические признаки ОТКН — наличие горизонтальных уровней жидкости в просвете кишки и расширение ее просвета. Особенность ОТКН заключается в том, что ликвидировать ее необходимо в кратчайшие сроки в отличие от компенсированной и субкомпенсированной непроходимости.

С 1993 г. в г. Казань организовано круглосуточное лечение urgentных онкологических больных. Пациентам с онкологическими заболеваниями абдоминальной локализации оказывают экстренную медицинскую помощь в двух хирургических отделениях *Республиканского клинического*

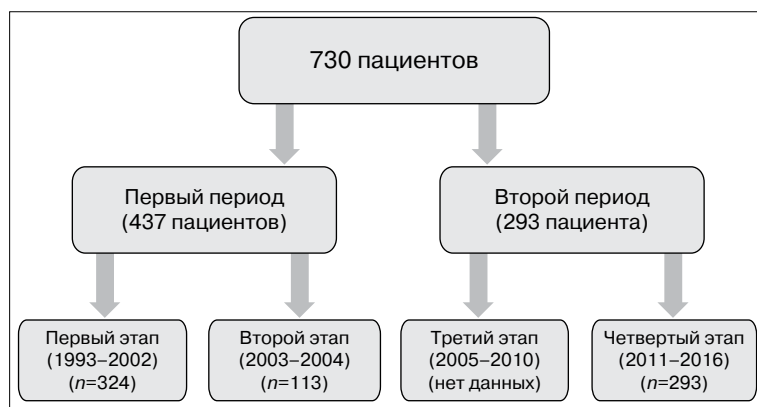


Рис. 1. Число больных, получивших лечение в разные временные периоды

Fig. 1. Total number of patients treated in different time intervals

онкологического диспансера (РКОД). Они поступают из приемных покоев хирургических клиник и отделений других лечебных учреждений города. Среднее число больных с ОТКН опухолевого генеза, получающих лечение в РКОД в течение года, составляет 41.

Оказание хирургической помощи больным с ОТКН опухолевого генеза для удобства проведения анализа данных мы условно разделили на два периода, а каждый период — на два этапа (рис. 1).

Первый период — с 1993 по 2004 г. (12 лет) — состоял из двух временных этапов. За это время лечение получили 437 больных, после чего были изучены, проанализированы и опубликованы результаты проведенной нами работы [6–9]. *Первый этап* (1993–2002 гг.) — это накопление собственного опыта выполнения экстренных и неотложных операций онкологическим больным. *Второй этап* (2003–2004 гг.) — разработка и внедрение в клиническую практику определенных алгоритмов хирургического лечения данной категории пациентов. В эти годы были пролечены 113 пациентов.

Второй период — с 2004 по 2016 г. — также разделен на два этапа. *Первый этап* (2005–2010 гг.) — по техническим причинам, мы не можем дать оценку результатов, полученных за это время. *Второй этап* (2011–2016 гг.) — появился единый онкологический кластер — ком-

пьютерная медицинская сеть и программа для ведения историй болезней, что существенно облегчило анализ нашей лечебной деятельности.

Демографические и нозологические данные, детали операции, сведения о послеоперационных осложнениях и летальности, результаты гистологических исследований внесены в электронную архивную базу. Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществ-

лялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. При сравнении различных показателей для достоверности суждения использовали правило сравнения долей с использованием критерия z , аналогичного критерию Стьюдента. Для компенсации излишнего критерия z подсчет производили с применением поправки Йейтса. Критерий z менее 1,96 (ниже критического значения 5% уровня значимости) свидетельствует о недостоверности признака. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Все больные прооперированы в течение первых 24 ч с момента поступления в лечебное учреждение. Средний возраст пациентов составил 67,2 (22–91) года (табл. 1).

Согласно данным табл. 1, более половины пациентов были старше 70 лет, а более 80% — старше 60 лет. В последние 3 года появились больные в возрасте более 90 лет (4 человека).

По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: стадии В и С по Dukes установлены у 70,5% (515) больных, стадия D — у 29,5% (215). В табл. 2 представлены сроки от начала заболевания до поступления в медицинское учреждение.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст, годы	Возрастные группы, годы (n=730)				
	до 59 (n=140)	60–69 (n=211)	70–79 (n=276)	80–89 (n=99)	90 и более (n=4)
Более 60	590 (80,2%)				
Более 70	379 (51,9%)				
Более 80	103 (14,1%)				

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от длительности острой обтурационной кишечной непроходимости

Время от начала заболевания до поступления в стационар	Число больных, абс. (%)
До 24 ч	165 (22,6)
2–3 сут	243 (33,3)
4–5 сут	134 (18,3)
6–7 сут	110 (15,1)
Более 7 сут	78 (10,7)
Всего...	730 (100,0)

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в толстой кишке, явившейся причиной развития острой кишечной непроходимости

Отделы толстой кишки	Число больных, абс. (%)
Слепая + восходящая ободочная	57 (7,8)
Печеночный изгиб	39 (5,3)
Поперечная ободочная	31 (4,2)
Селезеночный изгиб	66 (9,0)
Нисходящая ободочная	70 (9,6)
Сигмовидная ободочная	223 (30,6)
Ректосигмоидный отдел + прямая	244 (33,5)
Всего...	730 (100)

Таблица 4

Характер и частота выявления патологического выпота у больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью

Характер выпота	Число больных, абс. (%)
Без выпота	393 (53,9)
Серозный, серозно-геморрагический	205 (28)
Гнойный	72 (9,8)
Каловый	27 (3,8)
Параканкротный абсцесс	33 (4,5)
Всего...	730 (100,0)

Как видно из данных табл. 2, больше половины больных — 55,9% (408) — поступили в первые 3 сут от начала заболевания.

В табл. 3 представлены данные о локализации опухолевого процесса, вызвавшего ОТКН. У 603 (82,6%) из 730 больных опухоль локализовалась дистальнее поперечной ободочной кишки.

Данные о характере и частоте выявления патологического выпота при проведении оперативного вмешательства представлены в табл. 4. Как оказалось, почти у половины больных выявлен патологический выпот в брюшной полости.

Доля операций с первичным удалением опухоли составила до 88,3% от общего количе-

ства выполненных оперативных вмешательств (рис. 2).

За последние 6 лет средняя ранняя послеоперационная летальность составила 10,2% (табл. 5). Колебания за последние 6 лет с 2011 по 2016 годы мы объясняем не совсем однородной группой пациентов по тяжести их состояния (рис. 3).

В табл. 6 показана взаимосвязь послеоперационной летальности и характера произведенной операции. В 111 случаях были произведены комбинированные оперативные вмешательства (одновременное удаление двух и более органов из-за прорастания опухоли в соседние структуры, чаще

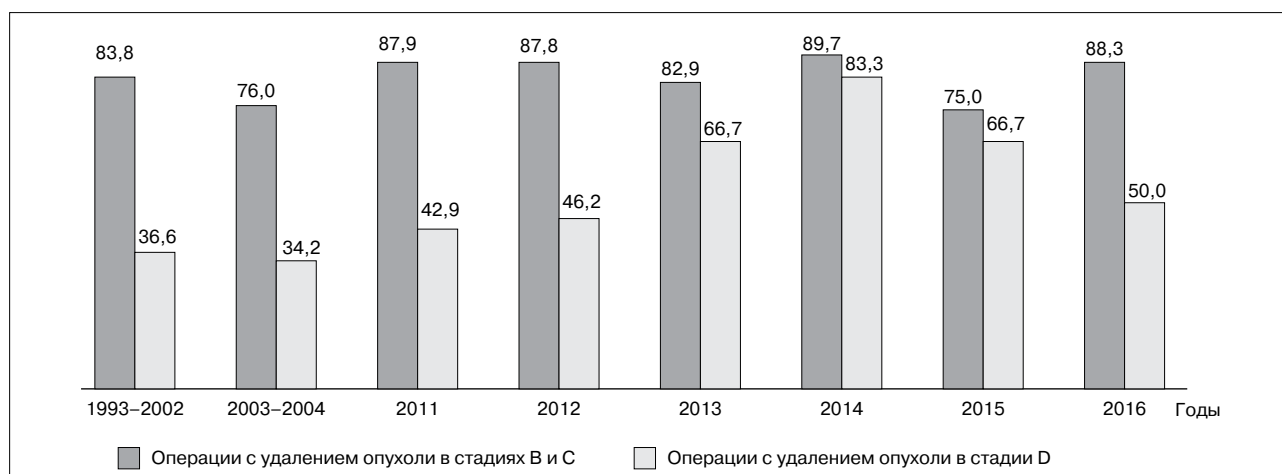


Рис. 2. Характер операций, выполненных при заболевании во всех стадиях, %

Fig. 2. Types of surgical interventions, executed at different stages of disease, %

Таблица 5

Ранняя послеоперационная летальность в зависимости от временных этапов исследования

Этап	Послеоперационная летальность, %
Первый (1993–2002 гг.)	22,8 (74 из 324)
Второй (2003–2004 гг.)	14,2 (16 из 113)
Четвертый (2011–2016 гг.)	10,2 (30 из 293)

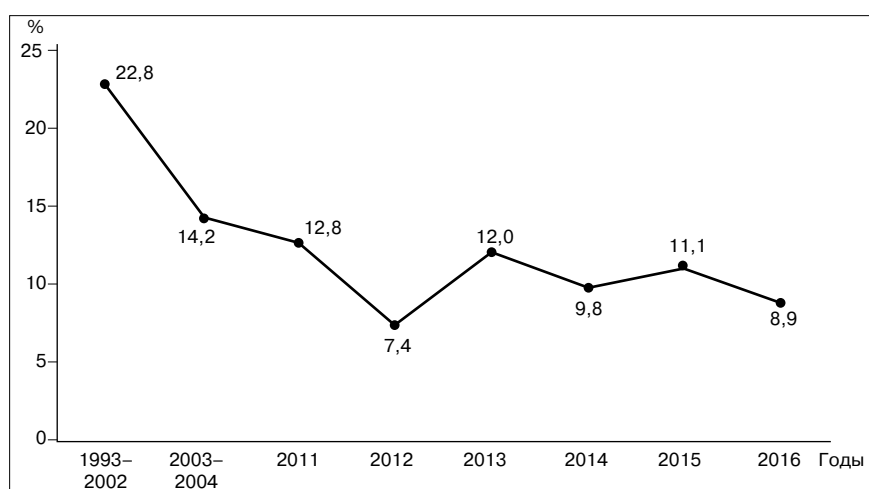


Рис. 3. Динамика ранней послеоперационной летальности

Fig. 3. Dynamics of early post operative motility

всего в петли тонкой кишки и органы малого таза).

В структуре послеоперационной летальности (табл. 7) во все периоды нашей работы причиной смерти чаще всего было прогрессирование перитонита, который был у пациента при поступлении в диспансер. В настоящее время отмечается снижение частоты развития ятрогенных перитонитов как причины смерти. Нехирургическая патология является причиной приблизительно половины всех летальных исходов.

Для снижения летальности применяли персонализированный подход к выбору объема операций после изучения факторов риска, которые статистически достоверно влияют на развитие летальности (табл. 8). В тех случаях, когда сумма факторов риска летального исхода равнялась двум или превышала эту цифру, выполняли симптоматическую операцию.

Наличие двух факторов риска летального исхода у больного служило показанием к выполнению симптоматической операции. Исключение составили больные с гнойным

и каловым перитонитом, развившимся вследствие перфорации опухоли, вскрытия параканкрозного абсцесса в брюшную полость, перфорации стенки кишки рядом с опухолью. Всем этим больным было произведено удаление опухоли как источника перитонита.

В последние 3 года прооперированы 4 больных старше 90 лет, у 3 из них была 4-я стадия болезни, у одной — 2-я. Трем больным была произведена операция с удалением опухоли, одной — симптоматическая. Выписаны 3 больных. Среди выпи-

Таблица 6

Послеоперационная летальность в зависимости от характера оперативного вмешательства

Характер операции	Частота летальных исходов, абс. число
Радикальная	64
Паллиативная	14
Симптоматическая	42
Всего...	120

Таблица 7

Распределение больных в зависимости от причины смерти в раннем послеоперационном периоде

Причина смерти	1993–2002 гг. 74 (22,8%) из 324	2003–2004 гг. 16 (14,2%) из 113	2011–2016 гг. 30 (10,2%) из 293
Прогрессирование перитонита	24	6	13
Ятрогенный перитонит	19	3	2
ОССН	11	2	5
Пневмония	8	1	1
ТЭЛА	6	—	1
Почечно-печеночная недостаточность, ОНМК, ОИМ	6	4	6
Тромбоз брыжеечных сосудов с некрозом кишки	—	—	2
Всего ...	74	16	30

Условные обозначения. ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность (смерть наступала в 1-е сутки после операции; пациент не «выходил» из наркоза; на вскрытии, как правило, выявляли только отек легких); ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

Таблица 8

Факторы риска летального исхода в послеоперационном периоде

Факторы риска	z	p
Гнойный перитонит	4,55	p<0,001
Каловый перитонит	4,72	p<0,001
Постинфарктный кардиосклероз	3,59	p<0,001
ЕСОГ 4	3,11	p<0,001
Длительность кишечной непроходимости более 7 сут	2,64	p<0,005
Длительность предоперационной подготовки более 3 ч	2,14	p<0,02
Возраст больного более 80 лет	1,91	p<0,05
Спаечный процесс в брюшной полости	1,71	p<0,05

санных послеоперационный койко-день составил 14,3 дня.

Обсуждение результатов исследования

Высокий уровень летальности на первом этапе (1993–2002 гг.) первого периода исследования по сравнению с таковым на последующих этапах, по нашему мнению, обусловлен тем, что в этот период происходило накопление собственного опыта выполнения экстренных и неотложных опера-

ций онкологическим больным. Анализ результатов лечения показал, что имеется существенный резерв для снижения послеоперационной летальности: уменьшение частоты развития послеоперационных осложнений гнойно-септического характера и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Выработаны и внедрены в практику определенные интраоперационные технические приемы, позволяющие снизить частоту развития послеоперационных гнойных осложнений, и определен выбор объема операции в зависимости от различных факторов (возраст больного, нали-

чие или отсутствие выпота в брюшной полости, степень тяжести состояния больного на момент поступления и т.д.). Разработан алгоритм лечения больных с момента поступления в хирургические отделения — от диагностики, длительности предоперационной подготовки, ее качества до определения объема оперативного вмешательства. Все это привело к снижению частоты развития послеоперационных осложнений и соответственно к улучшению непосредственных результатов лечения на втором этапе первого периода (2003–2004 гг.). За эти годы были пролечены 113 пациентов, при этом послеоперационная летальность составила 14,2% (умерли 16 из 113 пролеченных). Совершенствование методик хирургического лечения больных с КРР способствовало дальнейшему снижению послеоперационной летальности.

Мы являемся сторонниками максимальной циторедукции на первом этапе хирургического лечения по нескольким причинам. Во-первых, операции выполняют в онкологическом учреждении, что само по себе является одним из решающих факторов. Во-вторых, устраняется причина возникновения возможных осложнений, таких как перфорация опухоли и кровотечения, ликвидируется источник интоксикации. В-третьих, отпадает необходимость в проведении повторной операции в ближайшее время, реконструктивный этап можно отложить на неопределенный срок.

Естественно, при выполнении оперативно-го вмешательства сохраняют все онкологические принципы радикализма. Как правило, реконструкцию кишечника мы производим спустя 6 мес после первой операции. Если больной, по нашему мнению, не способен перенести операцию с удалением опухоли по функциональному состоянию, то в таких случаях выполняем различные симптоматические вмешательства, в основном формирование разгрузочных колостом. В этом случае второй этап хирургического лечения выполняем как можно быстрее.

На втором этапе удаляем опухоль и ликвидируем кишечную стому. Средний межоперационный интервал после симптоматических операций составил 42 дня. Снижения послеоперационной летальности и частоты развития гнойно-септических осложнений удалось добиться благодаря индивидуальному подходу к определению объема операции в каждом конкретном случае и применению ряда технических приемов как во время, так и после операции:

- пересечение кишки, как проксимального, так и дистального отрезков, производят на уровне пульсирующего кровотока пристеночной артерии, определяемой визуально;
- отрезок толстой кишки, из которого формируют стому, должен иметь свободный ход и не испытывать натяжения;
- колостому фиксируют к брюшной стенке двухрядным швом;
- колостому вскрывают сразу после ушивания брюшной стенки в следующих случаях: при наличии разрывов серозной оболочки в супрастенотическом отделе толстой кишки, в случае невозможности осуществления интраоперационной декомпрессии толстой кишки, при ятрогенном повреждении стенки кишки во время операции;
- при выраженном спаечном процессе в брюшной полости выполняют симптоматическую операцию.

Выводы

Внедрение описанной тактики хирургического лечения больных КРР, осложненным ОТКН, в РКОД привела к значительному снижению послеоперационной летальности. В последние 6 лет ранняя послеоперационная летальность составила 10,2%. Частота успешного выполнения радикальных операций на первом этапе лечения остается высокой (до 88,3%), что значительно облегчает дальнейшее ведение, социальную и медицинскую реабилитацию этих больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

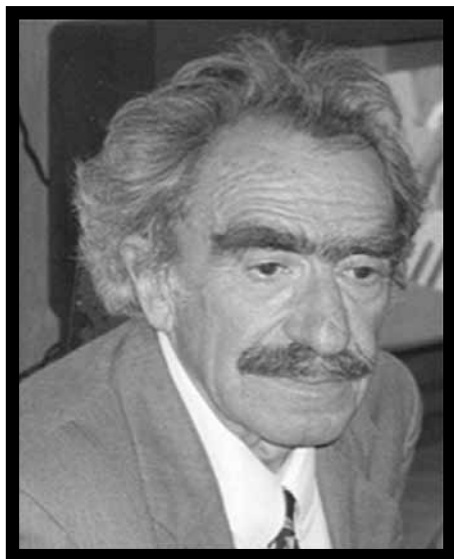
Список литературы/References

1. Лотоков А.М., Комов Д.В., Комаров И.Г., Лескин А.П., Полтавски А.В. Острая кишечная непроходимость опухолевого генеза. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2006; 17(4): [Lotokov A.M., Komov D.V., Komarov I.G., Leskin A. P., Poltavsky A.V. Acute intestinal obstruction of neoplastic origin. Vestn RONTs im. N.N. Blokhina 2006; 17(4):].
2. Мешков А.В. Выбор хирургической тактики лечения при колоректальном раке, осложненном кишечной непроходимостью. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке» 2009; 11(5):225-6 [Meshkov A.V. The choice of surgery for intestinal obstruction in colorectal cancer patient. Electronic database of scientific publications «Health and education in the 21st Century» 2009; 11(5):225-6].
3. Федосеев А.В., Бударев В.Н., Муравьев С.Ю., Тихонова М.А. Тактика при обтурационной кишечной непроходимости и возможности её совершенствования. Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2013. - С. 68-72 [Fedoseyev A.V., Budarev V.N., Murav'yov S.Yu., Tikhonova M.A. Treatment approach at bowel obstruction and options of improvement. Nauka molodykh (eruditio juvenium). - 2013. - P. 68-72].
4. Фомин А.В., Подолинский С.Г., Ковалёва Л.А.,

- Деркач В.И.* Прогнозирование результатов лечения при острой кишечной непроходимости опухолевого генеза. Колопроктология 2014; 3(49, приложение):81-2 [*Fomin A.V., Podolinsky S.G., Kovalyova L.A., Derkach V.I.* Prognosis of treatment outcomes at acute bowel obstruction of neoplastic origin. Koloproktologiya 2014; 3(49, Suppl.):81-2].
5. *Щаева С.Н., Нарезкин Д.В.* Современные аспекты хирургического лечения больных осложненным колоректальным раком на региональном уровне. Онкол колопроктол 2012; (4):36-8 [*Schayeva S.N., Narezkin D.V.* Modern aspects of surgical treatment of complicated colorectal cancer at the regional level. Onkol koloproktol 2012; (4):36-8].
6. *Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А.* Десятилетний опыт хирургического лечения больных острой обтурационной толстокишечной непроходимостью на почве рака. Поволжский онкол вестн 2013; (4):18-25 [*Akhmetzyanov F.Sh., Valiyev N.A.* Surgical treatment of acute large intestinal obstruction due to colorectal cancer: 10 years' experience. Povolzhsky onkol vestn 2013; (4):18-25].
7. *Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А.* Оказание медицинской помощи больным с колоректальным раком, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью. Поволжский онкол вестн 2016; 25(3):30-4 [*Akhmetzyanov F.Sh., Valiyev N.A.* Healthcare at acute bowel obstruction due to colorectal cancer. Povolzhsky onkol vestn 2016; 25(3):30-4.].
8. *Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А.* Опыт хирургического лечения рака толстой кишки, осложненного острой обтурационной кишечной непроходимостью. Казанск мед журн 2006; (2):157-9 [*Akhmetzyanov F.Sh., Valiyev N.A.* Experience of surgical treatment of colorectal cancer, complicated by bowel obstruction. Kazansk med zhurn 2006; (2):157-9].
9. *Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А., Самигуллин А.А.* Хирургическое лечение рака толстой кишки, осложненного острой кишечной непроходимостью. Вопр онкол; 59(3) Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. Санкт-Петербург, 11-13 сентября, 2013. - Т 2. - С. 538-9 [*Akhmetzyanov F.Sh., Valiyev N.A., Samigullin A.A.* Surgical treatment of colorectal cancer complicated by acute intestinal obstruction. Vopr onkol; 59(3) Abstracts of the VIII All-Russian congress of oncologists. St. Petersburg, September 11-13, 2013. — Vol. 2. - P 538-9].
10. *Östämö E., Hjern F., Blomqvist L.* et al. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction. World J Surg Oncol 2016; 14:232. DOI 10.1186/s12957-016-0994-2.
11. *Ming-gao Guo, Yi Feng, Jia-zhe Liu* et al. Factors associated with mortality risk for malignant colonic obstruction in elderly patients. BMC Gastroenterol 2014. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/76>

Памяти Леонида Иосифовича Аруина (29.05.1924–24.01.2018)

In the memory of Leonid I. Aruin (29.05.1924–24.01.2018)



Аруин Леонид Иосифович
Aruin Leonid I

24 января 2018 г. умер Леонид Иосифович Аруин. Для врачей гастроэнтерологов, терапевтов, патологоанатомов России Леонид Иосифович долгое время был, а теперь останется навсегда легендой.

Л.И. Аруин родился 29 мая 1924 г. в Москве, в профессорской семье, что, казалось бы, предопределило и его профессорство, и известность, и признание. На самом деле Леонид Иосифович прожил трудную жизнь своего поколения. Война пощадила 17-летнего парня: он был направлен для обучения в Высшее Военно-морское медицинское училище Военно-морской академии, которое окончил в 1947 г. Служил врачом зенитного полка на Сахалине, а в 1950 г. прошел профессиональную переподготовку по патологической анатомии при кафедре Военно-медицинской академии под руководством профессора С.С. Вайля.

Наставник выделял своего курсанта, приглашал домой, а провожая, подавал шинель, что вызывало у Леонида Иосифовича сильное смущение. И дело, конечно, не в старомодной воспитанности наставника, а в творческой атмосфере, которая окружала профессора С.С. Вайля, последователя традиций российской научной интеллигенции, профессионализма высокого класса и житейской деликатности. И в дальнейшем судьба подарит Л.И. Аруину профессиональное сотрудничество и личное общение со многими выдающимися советскими и российскими учеными патологоанатомами и клиницистами: А.И. Струковым, В.В. Серовым, В.Х. Василенко, Ф.И. Комаровым, В.Т. Ивашкиным, Г.А. Франком. Вот истоки его удивительного обаяния и человеческой притягательности.

Неиссякаемая любознательность, библиографическая эвристика, азарт исследователя, стойкость в житейских невзгодах, умение ободрить и поддержать тех, кто в этом нуждался, — все эти качества отчетливо проявились в период 30-летнего руководства Л.И. Аруином лаборатории патоморфологии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. Понятие научной школы, созданной профессором Л.И. Аруином, значительно шире перечня сотрудников и учеников, диссертациями и исследованиями которых он руководил. Многие профессора — патологоанатомы и представители клинических специальностей — и сегодня чувствуют себя причастными к идеям, концепциям и научным направлениям, которые создавал и развивал Л.И. Аруин. Его взгляды и представления хорошо структурированы и составляют раздел прижизненной патологической анатомии болезней органов пищеварения. Опытный научный писатель, стилист, умеющий изложить проблему выпукло, образно, увлекательно, он автор книг, разделов в руководствах для врачей и коллективных монографиях, статей в Большой медицинской энциклопедии.

Леонид Иосифович любил повторять: «Чтобы что-нибудь выучить, нужно написать книжку об этом». И каждая такая книга была событием и быстро становилась библиографической редкостью: «Хронический гастрит и биопсийная диагностика болезней печени», «Клиническая патология желудка и кишечника», «Структурные проявления адаптивных, компенсаторных и воспалительных процессов в органах пищеварения». Основу этих текстов составляли собственные исследования автора, его сотрудников и, разумеется, анализ современной мировой литературы, который Леонид Иосифович умел делать виртуозно.

Исследования и публикации Л.И. Аруина получили широкое признание научной общественности, он награжден престижными именными премиями АМН СССР и РАМН: И.В. Давыдовского, С.П. Боткина, Н.И. Пирогова, А.И. Абрикосова. В 1987 г. статьей в журнале «Клиническая медицина» Л.И. Аруин «открыл» советскому читателю бактерию *Helicobacter pylori*. Он был организатором Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, участники которой в составе большого коллектива исследователей, руководимого академиком РАН В.Т. Ивашкиным, в 2006 г. были удостоены премии Правительства Российской Федерации.

Удивительный дар лектора, метафоричность и образность речи, прекрасный литературный рус-

ский язык, способность легко и понятно говорить о фундаментальных проблемах медицины — эти качества сделали Л.И. Аруина кумиром нескольких поколений врачей, вузовских преподавателей и ученых.

Последние 20 с небольшим лет Л.И. Аруин жил в Израиле, но, оставаясь гражданином России, регулярно приезжал в нашу страну с лекциями, докладами, статьями, научными идеями: современные классификации хронического гастрита, новые представления о феномене эпителиальной дисплазии/неоплазии пищеварительного тракта, резистентность слизистой оболочки и репарация хронических язв, возможности и ограничения биопсийной диагностики хронических гепатитов и циррозов — вот далеко не полный их перечень. Каждый его приезд был событием, каждое выступление — профессиональной сенсацией, вызывавшей восторг и сентенции: «Вот что значит возможность неограниченно получать информацию и иметь досуг для её анализа...». Сегодня все мы имеем свободный доступ к мировым источникам информации, да и время для их анализа найти можно, но, как оказалось, чтобы так прочесть лекцию, нужно быть Леонидом Иосифовичем Аруином!

И теперь его нет.