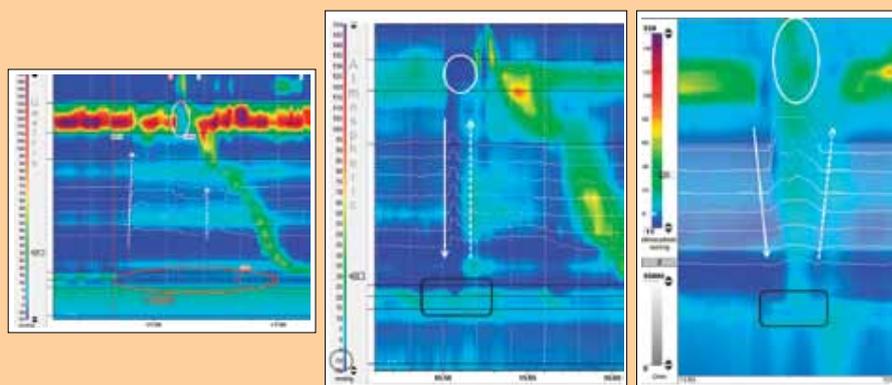


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Манометрия высокого разрешения: гастральная и супрагастральная отрыжка.
Пояснения на С. 11–23
High-resolution manometry: gastric and supragastric belching. See pp. 11–23

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

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга
Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

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

Губергриц Н.Б. Лиман, Украина
Донецкий национальный медицинский
университет

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

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
Издательский дом «М-Вести»

Пузырев В.П. Томск, Россия
НИИ медицинской генетики, Томский
национальный исследовательский медицинский
центр РАН

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

Тутелян В.А. Москва, Россия
Федеральный исследовательский центр
питания, биотехнологий и безопасности пищи

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

Хлынова О.В. Пермь, Россия
Пермский государственный медицинский
университет им. Е.А. Вагнера

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

Шептулин А.А. 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

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

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

Gubergrits N.B. Liman, Ukraine
Donetsk State Medical University

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

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

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

Malferteiner 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
Publishing House «M-Vesti»

Puzyrev V.P. Tomsk, Russia
Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenkova 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

Tutelyan V.A. Moscow, Russia
Federal Research Centre of Nutrition

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

Khlynova O.V. Perm, Russia
Perm state medical university of E.A. Wagner

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

Обзоры

- Ю.В. Евсютина, В.Т. Ивашкин*
 Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом..... 4
- О.А. Стороднова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин*
 Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ
 двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией 11

Оригинальные исследования

- А.В. Белковец, С.А. Курилович, Ю.И. Рагино, Л.В. Щербакова, О.В. Черемисина,
 Н.В. Чердынцева, Н.А. Андрюшина, М.И. Воевода*
 Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка..... 24
- Н.Н. Дехнич, Р.С. Козлов, О.А. Саблин, Е.А. Прищепова*
 Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии:
 результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации..... 33
- Е.Р. Олевская, А.И. Долгушина, А.Н. Тарасов, Д.С. Михайлова,
 А.Р. Молчанова, А.С. Кузнецова*
 Приверженность лечению больных циррозом печени 42
- Т.П. Розина, С.В. Фастовец, Е.Е. Старостина,
 Л.М. Самоходская, Т.Н. Краснова*
 Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови
 и тромбоцитарных рецепторов в развитии болезни Вильсона–Коновалова..... 50
- Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова, Е.П. Гитель, А.В. Мурашко,
 Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов, Е.В. Мельник, О.М. Тарасова,
 Е.В. Корсунская, Г.В. Тугаринова, А.А. Гиндис, Т.А. Середина*
 Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения,
 диагностики и лечения 56
- Ю.Е. Кищенко, С.К. Ефетов, И.А. Тулина, П.В. Царьков*
 Непосредственные результаты формирования илеорезервуара в ранние
 и поздние сроки после экстренных оперативных вмешательств
 при осложненном язвенном колите 65

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин, С.А. Алексеенко, Е.В. Белобородова,
 Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, А.С. Трухманов, И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова,
 А.А. Шептулин, О.С. Шифрин*
 Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации
 по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы 72

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- А.И. Ульянин, Е.А. Полуэктова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин*
 Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью
 пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника 101

Клинические наблюдения

- В.С. Щербаха, О.З. Охлобыстина, А.В. Королев, О.С. Шифрин, А.В. Степанов,
 А.С. Тертычный, А.В. Охлобыстин, В.Т. Ивашкин*
 Клинический разбор: пациент 27 лет с впервые выявленной болезнью Крона
 и тяжелой белково-энергетической недостаточностью 109

Reviews

- Yu.V. Yevsyutina, V.T. Ivashkin*
Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome 4
- O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin*
High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification..... 11

Original articles

- A.V. Belkovets, S.A. Kurilovich, Yu.I. Ragino, L.V. Scherbakova, O.B. Cheremisina, N.V. Cherdyntseva, N.A. Andryushina, M.I. Voyevoda*
Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer 24
- N.N. Dekhnich, R.S. Kozlov, O.A. Sablin, Ye.A. Prischepova*
Helicobacter pylori infection diagnostics and choice of eradication treatment: results of inquiry of doctors from different regions of Russian Federation..... 33
- Ye.R. Olevsкая, A.I. Dolgushina, A.N. Tarasov, D.S. Mikhaylova, A.R. Molchanova, A.S. Kuznetsova*
Treatment compliance of liver cirrhosis patients 42
- T.P. Rozina, S.V. Fastovets, E.E. Starostina, L.M. Samokhodskaya, T.N. Krasnova*
The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of Wilson's disease 50
- Yu.B. Uspenskaya, A.A. Sheptulin, I.V. Kuznetsova, Ye.P. Gitel, A.V. Murashko, N.V. Goncharenko, A.N. Gerasimov, Ye.V. Melnik, O.M. Tarasova, Ye.V. Korsunskaya, G.V. Tugarinova, A.A. Gindis, T.A. Seredina*
Asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy: features of course, diagnostics and treatment 56
- Yu.E. Kitsenko, S.K. Yefetov, I.A. Tulina, P.V. Tsarkov*
Short-term results of ileal pouch anastomosis in early and late terms after urgent surgery for complicated ulcerative colitis 65

Clinical guidelines

- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.V. Okhlobystin, S.A. Alekseyenko, Ye.V. Beloborodova, Yu.A. Kucheryavy, T.L. Lapina, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov, M.V. Chikunova, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin*
Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association 72

National college of gastroenterologists, hepatologists

- A.I. Ulyanin, Ye.A. Poluektova, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin*
Potential of nutraceutical products for irritable bowel syndrome remission maintenance 101

Clinical cases

- V.S. Scherbakha, O.Z. Okhlobystina, A.V. Korolev, O.S. Shifrin, A.V. Stepanov, A.S. Tertychny, A.V. Okhlobystin, V.T. Ivashkin*
Clinical round: 27 year old patient with initially diagnosed Crohn's disease and severe protein and energy deficiency..... 109

Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом

Ю.В. Евсютина^{1,2}, В.Т. Ивашкин¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome

Yu.V. Yevsyutina^{1,2}, V.T. Ivashkin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные о взаимосвязи метаболизма желчных кислот (ЖК), микробиома и заболеваний печени.

Основные положения. ЖК — важные сигнальные молекулы, регулирующие метаболизм липидов и глюкозы. Энтерогапатическая циркуляция ЖК занимает центральное место в абсорбции нутриентов и их метаболической регуляции. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи ЖК, кишечного микробиома и заболеваний печени. В частности, хорошо изучена роль нарушения метаболизма ЖК в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Практический интерес представляют секвестранты ЖК, которые продолжают изучать как регуляторы метаболизма ЖК и глюкозы.

Заключение. ЖК выполняют разнообразные функции в организме. Результаты многочисленных работ демонстрируют тесную связь между метаболизмом ЖК, патологией печени и кишечным микробиомом.

Ключевые слова: микробиом, желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени, секвестранты желчных кислот, инфекция *Clostridium difficile*.

Aim of review. To present the modern data on interrelation of bile acid (BA) metabolism, microbiome and liver diseases.

Summary. Bile acids are important signaling molecules that regulate lipid and glucose metabolism. Enterohepatic circulation of BA plays the central role in nutrient absorption and metabolic regulation. Data of investigations demonstrate interrelation of BA, intestinal microbiome and liver diseases. In particular, the role of BA metabolism disorders in development of non-alcoholic fatty liver disease is extensively studied. Sequestrants of BA are under study as putative BA and glucose metabolism regulators then draws interest from practical point of view.

Conclusion. Bile acids carry out multiple physiological functions. The link between BA metabolism, liver disease and intestinal microbiome is demonstrated by numerous investigations.

Key words: microbiome, bile acids, non-alcoholic fatty liver disease, bile acid sequestrants, *Clostridium difficile* infection.

Евсютина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ». Контактная информация: uselina@mail.ru, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3.

Yevsyutina Yuliya V. — MD, research associate of Scientific and research department of innovative therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), research associate of the National Research Center for Preventive Medicine. Contact information: uselina@mail.ru; 101990, Moscow, Petroverigskiy lane, bld. 10.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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 First Moscow State Medical University (Sechenov University), the director of Scientific and research department of innovative therapy, Sechenov university

Поступила: 30.09.2017 / Received: 30.09.2017

Для цитирования: Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):4-10
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10

For citation: Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 4-10
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10

Вступление

Желчные кислоты (ЖК) выполняют разнообразные функции в организме человека. Так, являясь лигандами ядерного *фарнезоидного X-рецептора* (FXR) и конъюгированного с G-белком рецептора TGR5, ЖК регулируют собственный синтез, конъюгацию и детоксификацию, а также гомеостаз липидов и глюкозы. Помимо этого, ЖК играют важную роль в поддержании кишечного барьера, оказывают бактериостатическое действие и способствуют нормальному функционированию кишечного микробиома, выступают в качестве индукторов генов, кодирующих антимикробные пептиды и лектины (белки и гликопротеины, обладающие способностью высокоспецифично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агрегацию через FXR).

Метаболизм желчных кислот

ЖК синтезируются из холестерина в гепатоцитах печени. В организме человека в печени образуются две первичные ЖК — холевая и хенодезоксихолевая, в то время как у грызунов синтезируются холевая, хенодезоксихолевая и мурихолевая кислоты, причем последняя является 6-гидроксилированным производным хенодезоксихолевой кислоты [1]. Первичные ЖК конъюгируются либо с таурином, либо с глицином в области C-24 карбоксильной группы и затем через каналикулярную мембрану гепатоцитов попадают в желчные протоки и далее в желчный пузырь. Необходимо отметить, что у человека, в отличие от грызунов, отношение конъюгации с таурином и глицином регулируется диетой. Так, преобладание в рационе углеводов сопровождается увеличением количества глициновых конъюгатов, белковая пища, наоборот, способствует увеличению количества тауриновых соединений [2]. Желчный пузырь служит резервуаром конъюгированных ЖК, а также фосфатидилхолина и холестерина. При этом ЖК совместно с холестерином формируют смешанные мицеллы [2, 3].

В ответ на поступление жиров из пищи энтероэндокринные I клетки в *двенадцатиперстной кишке* (ДПК) секретируют гормон холецистокинин, высвобождение и последующее связывание которого с рецепторами желчного пузыря вызывают сокращение его гладкомышечных клеток и расслабление сфинктера Одди, что сопровожда-

ется опорожнением желчного пузыря в просвет ДПК [4, 5]. В свою очередь конъюгированные ЖК активируют панкреатическую липазу и формируют смешанные мицеллы с моноглицеридами, холестерином, частично с ионизированными ЖК и жирорастворимыми витаминами (А, D, Е и К).

После того как ЖК поступили в ДПК и выполнили свою эмульсифицирующую функцию, примерно 95% их реабсорбируется в дистальной части подвздошной кишки. Реабсорбция ЖК осуществляется посредством апикального натрийзависимого желчного транспортера (*apical sodium dependent bile acid transporter* — ASBT), расположенного в щеточной каемке микроворсинок. В транспорте ЖК через цитозоль энтероцитов до базолатеральной мембраны важную роль играет подвздошный протеин, связывающий ЖК (*ileal bile acid-binding protein* — IBABP), также известный как протеин, связывающий ЖК 6-го подкласса (*fatty acid-binding protein 6* — FABP6). После достижения базолатеральной мембраны ЖК переносятся в кровоток с помощью гетеродимерного транспортера OST α /OST β (*organic solute transporter alpha-beta* — органические растворимые транспортеры) [6, 7].

Небольшой процент ЖК не подвергается обратному всасыванию и проходит процесс деконъюгации под действием кишечной микробиоты. В модификации первичных ЖК во вторичные принимают участие анаэробные бактерии. В толстой кишке из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты, из хенодезоксихолевой кислоты — литохолевая. Перечисленные гидрофобные ЖК частично пассивно абсорбируются в толстой кишке, остальная часть экскретируется с калом.

Обратно в печень поступает комплекс, состоящий из свободных и конъюгированных ЖК, вторичных, окси- и b-гидроксилированных ЖК. Транспорт в гепатоциты осуществляется с помощью органического транспортера анионов (*organic anion transporter* — OAT), к примеру OAT1B2 и ко-транспортера натрия таурохолата (*Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide/solute carrier family 10 member 1* — NTCP/SLC10A1) [4, 8]. Общий процесс метаболизма ЖК называется энтерогепатической циркуляцией и происходит 6–10 раз в сутки (рис. 1). Энтерогепатической циркуляции подвергается 2–4 г ЖК, из них примерно 0,2–0,6 г экскретируются с калом ежедневно и столько же синтезируется *de novo* в печени из холестерина.

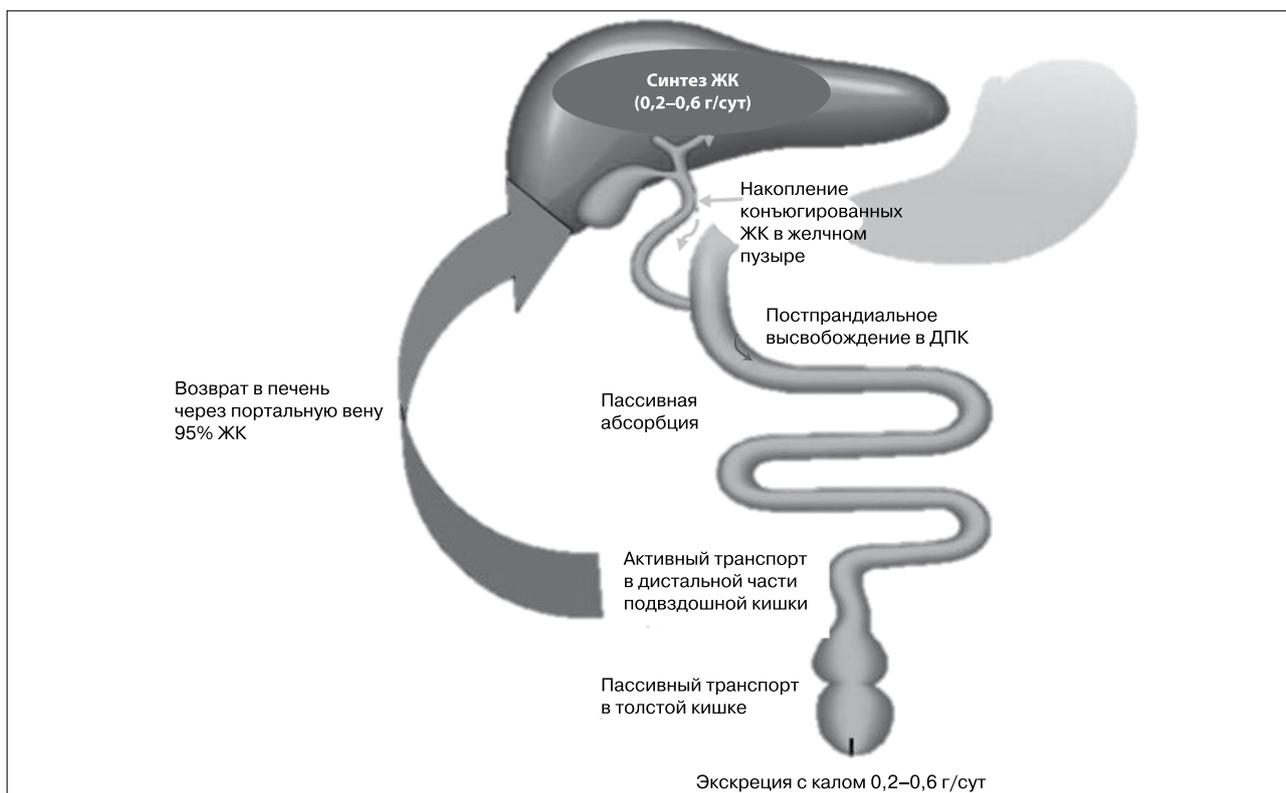


Рис. 1. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот

Fig. 1. Bile acid enterohepatic circulation

Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом

Хорошо известно, что кишечный микробиом играет важную роль в развитии осложнений цирроза печени, к примеру печеночной энцефалопатии [9, 10]. Как было описано ранее, под действием кишечных бактерий происходит 7α -дегидроксилирование первичных ЖК. В исследовании, проведенном G. Kakiyama и соавт. [11], была продемонстрирована взаимосвязь функций печени, концентрации ЖК в кале и состава кишечного микробиома. В исследовании были включены пациенты с циррозом печени в ранней и прогрессирующей стадии и здоровые добровольцы. С помощью 16S рибосомного генетического анализа было показано, что по мере прогрессирования цирроза происходит нарушение микробиома, сопровождающееся низким уровнем ЖК, поступающих в кишечник. При этом происходит значительное уменьшение количества грамположительных штаммов, таких как *Blautia*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, которые участвуют в образовании вторичных ЖК. Одновременно с этим увеличивается количество потенциально патогенных *Veillonellaceae* и *Enterobacteriaceae*. Обращали на себя внимание положительные корреляции между концентрацией вторичных ЖК и пулом бактерий, относящихся к кластеру XVIa *Clostridium*. Важно отметить,

что назначение рифаксими́на пациентам с циррозом печени сопровождалось уменьшением количества *Veillonellaceae*.

ЖК оказывают на кишечный микробиом как прямое противомикробное действие, так и не прямое — через FXR, индуцируя образование антимикробных пептидов [12]. Необходимо отметить, что дезоксихолевая кислота обладает более выраженной антимикробной активностью, чем холевая, благодаря своей гидрофобности и детергентным свойствам по отношению к бактериальным мембранам [13].

Интересно оценить изменения, происходящие в микробиоме при кормлении крыс ЖК. K.V. Islam и соавт. [14] показали, что на фоне применения холевой кислоты отмечено увеличение процентного соотношения *Firmicutes* с 54 до 93–98%. Помимо этого, происходило увеличение количества *Clostridia* с 39 до 70% и *Blautia* с 8,3 до 55–62%. Важно отметить, что род *Blautia* включает виды *Clostridium* и *Ruminococcus* spp., многие из которых находятся в пределах кластера XIVa *Clostridium* и тесно связаны с человеческими бактериями, участвующими в 7α -дегидроксилировании. Таким образом, использование диеты с холевой кислотой сопровождалось уменьшением количества *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* и значительным увеличением количества *Firmicutes*, в частности бактерий,

участвующих в образовании дезоксихолевой кислоты.

Изменение взаимосвязи микробиоты и желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из проявлений метаболического синдрома и следствие нарушения метаболизма липидов и глюкозы [15]. НАЖБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, начиная от простого стеатоза, который постепенно прогрессирует в стеатогепатит и фиброз.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о низкой экспрессии FXR и повышении уровня триглицеридов у больных с НАЖБП [16, 17]. Это стало поводом для изучения эффективности обетихолевой кислоты — полусинтетической ЖК — селективного агониста FXR. Препарат прошел клинические исследования при лечении пациентов с НАЖБП, *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа и первичным билиарным холангитом. Так, в анализе, проведенном S. Mudaliar и соавт. [18], продемонстрировано, что применение обетихолевой кислоты ассоциировано с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину, регуляцией гомеостаза глюкозы, уменьшением выраженности фиброза и воспаления печени у больных с НАЖБП и СД 2-го типа. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании FLINT также продемонстрирована эффективность обетихолевой кислоты в лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом с СД или без него [19]. Анализ показал, что 72-недельная терапия обетихолевой кислотой приводила к улучшению гистологической картины заболевания.

Несколько групп исследователей показали на моделях стерильных животных и мышей, которым давали антибиотики, что кишечная микробиота не только регулирует состав и разнообразие ЖК, но и модулирует FXR и FXR-ассоциированные гены, включая печеночный *Cyp7a1* и интестинальный FGF15 (fibroblast growth factor 15) [20–22]. Ассоциация между FXR-ЖК, кишечном микробиомом и метаболическим гомеостазом была установлена K.K. Ryan и соавт. [23]. Исследователи продемонстрировали, что положительное влияние бариатрической операции на метаболизм сопряжено с изменениями кишечного микробиома, однако эффект снижается у FXR-дефицитных мышей. Обращает на себя внимание тот факт, что в данной работе и ряде других исследований показана доминирующая роль интестинального микробиома в регуляции синтеза ЖК через FXR-сигнальный путь, который играет важную роль в развитии ожирения и НАЖБП (рис. 2).

Бактериальные метаболиты, такие как *короткоцепочечные жирные кислоты* (КЦЖрК)

и ЖК, участвуют в нормальном функционировании печени и уменьшении печеночного липогенеза и воспаления. Изменение состава микробиоты, ее разнообразия и функции приводит к повышению проницаемости кишечной стенки, синтезу *липополисахаридов* (ЛПС) и других факторов воспаления, уменьшению многообразия ЖК и продукции этанола. Эти метаболиты в сочетании с липидами, поступающими из пищи, могут приводить к развитию стеатоза и прогрессии заболевания в неалкогольный стеатогепатит [24].

В недавно опубликованной работе M. Mouzaki и соавт. [25] продемонстрировано, что у больных с неалкогольным стеатогепатитом отмечается уменьшение пула вторичных ЖК и фекальный уровень *Bacteroidetes* и *Clostridium leptum*. Еще один интересный вывод был сделан в работе M. Levy [26]. Установлено, что конъюгирование ЖК с таурином сопровождается изменением состава микробиома, приводя к активации NLRP6-инфламасомы (многокомпонентный белковый комплекс в цитоплазме, центральным компонентом которого являются белки подсемейства Nod-подобных рецепторов — nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), секреции антимикробных пептидов и предотвращая развитие колита.

Применение секвестрантов желчных кислот

Препараты, являющиеся секвестрантами ЖК (холесевелам, холестипол, холестирамин), связывают ЖК в кишке, тем самым препятствуя их реабсорбции, и стимулируют синтез этих кислот в печени. Это свойство используют в лечении гиперхолестеринемии. Интересно отметить, что добавление холесевелама к противодиабетическим препаратам улучшает гликемический контроль у больных СД 2-го типа [27]. Гипогликемический эффект терапии можно объяснить снижением активности FXR и повышением уровня кишечного инкретина глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). GLP-1, секретируемый L-клетками подвздошной и толстой кишки, усиливает секрецию инсулина панкреатическими β -клетками и подавляет продукцию глюкагона α -клетками [28, 29]. Помимо этого, препараты ЖК и агонисты TGR5 (G-protein-coupled bile acid receptor) также стимулируют продукцию GLP-1 *in vitro* и *in vivo* [30].

Результаты двух исследований продемонстрировали, что секвестранты ЖК повышают их концентрацию в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, где широко представлены L-клетки и TGR5-рецепторы. Это способствует активации TGR5 и секреции GLP-1 [31, 32]. В этих же исследованиях показано, что индукция секреции GLP-1 и гипогликемический эффект секвестрантов ЖК нивелируются у мышей, не имеющих TGR5.

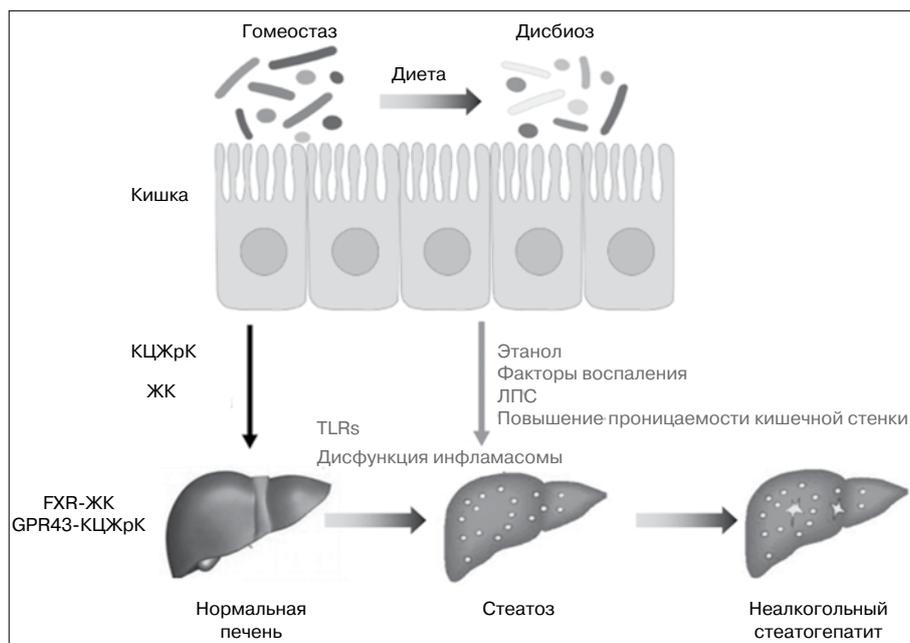


Рис. 2. Участие кишечной микробиоты в развитии НАЖБП (Bashiardes S. и соавт. [24], с изменениями)

Fig. 2. Involvement of intestinal microbiota in NAFLD pathogenesis (modified from Bashiardes S. et al. [24])

Альтернативным механизмом, объясняющим увеличение продукции GLP-1 на фоне терапии секвестрантами ЖК, является препятствие солиubilизации и абсорбции пищевых жиров, что позволяет достичь их более высокой концентрации в дистальном отделе подвздошной кишки и соответственно активировать экспрессию GLP-1 [33].

Диета, желчные кислоты и микробиом

S. Devkota и соавт. [34] выявили строгую взаимосвязь диеты, состава ЖК и микробиоты. Авторы сравнивали мышей, которые получали пищу, богатую жирами (молочный жир, полиненасыщенные жирные кислоты), и мышей, которые получали сбалансированное питание. Содержание жира в пище было ассоциировано со значительным увеличением количества *Bacteroidetes* и уменьшением количества *Firmicutes* независимо от источника жира. Любопытно, что диета, богатая молочным жиром, приводила к изменению состава ЖК, которое выражалось в повышении уровня таурохолевой кислоты.

Помимо этого, у данной группы мышей отмечено увеличение количества грамотрицательных анаэробных бактерий *Bilophila wadsworthia*. *B. wadsworthia* относится к δ *Proteobacteria*, и ее называют «желчелюбивой» бактерией из-за того, что для ее существования требуется наличие желчи в питательной среде. Этот тип бактерии ассоциирован с развитием воспалительных заболеваний кишечника (выявлена корреляция между наличием *B. wadsworthia* и тяжестью колита у мышей с дефицитом интерлейкина-10)

[34]. В более поздних работах показано, что добавление омега-3 жирных кислот приводит к уменьшению количества *B. wadsworthia*, вероятнее всего, в связи с изменением композиции ЖК [35]. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании, проведенном R. Caesar и соавт. [36], которые показали, что при включении в рацион мышей рыбного масла как источника жира количество *Bilophila* уменьшается в отличие от такового при потреблении сала.

Влияние клостридиальной инфекции на метаболизм желчных кислот

Инфекция *Cl. difficile* является причиной развития антибиотикоассоциированной диареи и колита. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что только в США ежегодно регистрируют 500 тыс. случаев развития инфекции *Cl. difficile*, из которых в 29 тыс. она заканчивается летальным исходом [37]. Важно отметить, что с увеличением продолжительности жизни возрастает частота как колонизации *Cl. difficile*, так и использования антибактериальных препаратов, а это значит, что в последующие годы ожидается рост заболеваемости клостридиальной инфекцией. При лечении пациентов с антибиотикоассоциированной диареей и колитом с успехом используют метронидазол и ванкомицин, однако у 10–40% пациентов отмечается рецидив заболевания. Трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров может стать методом лечения пациентов с рецидивирующей инфекцией, однако результаты исследований, проведенных с целью оценки его эффективности, противоречивы [38].

Интересно оценить факторы, способствующие развитию резистентности клостридий к проводимой терапии. Так, в одной из недавно опубликованных работ отмечено, что *Cl. scindens* — кишечная бактерия, участвующая в превращении холевой кислоты в дезоксихолевую, строго ассоциирована с подавлением колонизации *Cl. difficile* и развитием колита как у человека, так и у животных [39].

Еще 30 лет назад группа ученых под руководством К.Н. Wilson установили, что добавление таурохолята, холевой и дезоксихолевой кислот на специальную культуральную среду стимулирует прорастание спор *Cl. difficile* [40]. В более

поздних работах J.A. Sorg и соавт. [41] показано, что таурохолат, холат и дезоксихолат, но не хенодезоксихолат активируют споры *Cl. difficile in vitro*, при этом комбинация таурохолат + глицин способствует более активному прорастанию спор [42]. Эти же авторы продемонстрировали, что хенодезоксихолат и мурихолевая кислота являются конкурентными ингибиторами таурохолата и стимулируют прорастание спор клостридий [43].

Результаты всех перечисленных исследований свидетельствуют о том, что ЖК с 12α-гидроксильной группой необходимы для связывания с рецептором, отвечающим за активацию спор *Cl. difficile*. В 2013 г. J.A. Sorg и соавт. открыли этот рецептор связывания с 2α-гидроксильной группой — CspC [44]. Связывание ЖК с CspC приводит к высвобождению Ca²⁺-дипиколиновой кислоты из коркового вещества спор и гидратации споры, что инициирует гидролиз клеточной стенки и рост вегетативных клеток. Таким образом,

блокирование взаимодействия ЖК со спорами *Cl. difficile* может представлять собой привлекательную модель для терапевтического воздействия.

Заключение

Желчные кислоты являются важными сигнальными молекулами, принимающими участие в регуляции метаболизма липидов в печени, глюкозы, поддержании метаболического и энергетического гомеостаза. Энтерогепатическая циркуляция ЖК занимает центральное место в абсорбции нутриентов и их метаболической регуляции. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи ЖК, кишечного микробиома и заболеваний печени. Нарушение метаболизма ЖК ассоциировано с развитием неалкогольной жировой болезни печени, сахарного диабета, печеночной энцефалопатии и холестатических заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Chiang Y.L. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol* 2013; 3(3):1191-212.
2. Boyer J.L. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol* 2013; 3(3):1035-78.
3. Li T., Apte U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation and cancer. *Adv Pharmacol* 2015; 74:263-302.
4. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* 2015; 56(6):1085-99.
5. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S. et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7(1):22-39.
6. Li T., Chiang Y.L. Bile acids as metabolic regulators. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(2):159-65.
7. Dawson P.A., Hubbert M.L., Rao A. Getting the mOST from OST: Role of organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta, in bile acid and steroid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801:994-1004.
8. Vallim de Aguiar T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metab* 2013; 17(5):657-69.
9. Bajaj J.S., Ridlon J.M., Hylemon P.B. et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302:168-75.
10. Bajaj J.S., Hylemon P.B., Ridlon J.M. et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303:675-85.
11. Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M. et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58(5):949-55.
12. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. et al. Bile Acids and the Gut Microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(3):332-8.
13. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al. The Cirrhosis Dysbiosis Ratio defines Changes in the Gut Microbiome Associated with Cirrhosis and its Complications. *J Hepatol* 2014; 60(5):940-7.
14. Islam K.B., Fukiya S., Hagio M. et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1773-81.
15. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:32-42.
16. Zhu Y., Liu H., Zhang M. et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR. *Acta Pharm Sin B* 2016; 6(5):409-12.
17. Xu J.Y., Li Z.P., Zhang L. et al. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(37):13493-500.
18. Mudaliar S., Henry R., Sanyal A.J. et al. Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2013; 145:574-82.
19. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:956-65.
20. Kuribayashi H., Miyata M., Yamakawa H. et al. Enterobacteria-mediated deconjugation of taurocholic acid enhances ileal farnesoid X receptor signaling. *Eur J Pharmacol* 2012; 697(1-3):132-8.
21. Sayin S.I., Wahlstrom A., Felin J. et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013; 17(2):225-35.
22. Swann J.R., Want E.J., Geier F.M. et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Nat Acad Sci USA* 2011; 108(Suppl 1):4523-30.
23. Ryan K.K., Tremaroli V., Clemmensen C. et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 2014; 509(7499):183-8.
24. Bashardes S., Shapiro H., Rozin S. et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5(9):782-94.
25. Mouzaki M., Wang A.Y., Bandsma R. et al. Bile acids

- and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016; 11(5): e0151829.
26. *Levy M., Thaiss C.A., Zeevi D.* et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell* 2015 Dec 3;163(6):1428-43.
 27. *Goldberg R.B., Fonseca V.A., Truitt K.E.* et al. Efficacy and safety of colesvelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168:1531-40.
 28. *Sonne D.P., Hansen M., Knop F.K.* Bile acid sequestrants in type 2 diabetes: potential effects on GLP1 secretion. *European journal of endocrinology. Eur Federat Endocr Soc* 2014; 171:47-65.
 29. *Holst J.J.* The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87:1409-39.
 30. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L.* et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10:167-77.
 31. *Harach T., Pols T.W., Nomura M.* et al. TGR5 potentiates GLP-1 secretion in response to anionic exchange resins. *Sci Report* 2012; 2:430.
 32. *Potthoff M.J., Potts A., He T.* et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *Am J Physiol Gastrointest Liv Physiol* 2013; 304:371-80.
 33. *Hofmann A.F.* Bile acid sequestrants improve glycemic control in type 2 diabetes: a proposed mechanism implicating glucagon-like peptide 1 release. *Hepatology* 2011; 53:1784.
 34. *Devkota S., Wang Y., Musch M.W.* et al. Dietary fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *IL10*^{-/-} mice. *Nature* 2012; 487:104-8.
 35. *Devkota S., Chang E.B.* Interactions between diet, bile acid metabolism, gut microbiota, and inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2015; 33:351-6.
 36. *Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P.* et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab* 2015; 22:658-68.
 37. *Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M.* et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 26; 372(9):825-34.
 38. *van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M.* et al. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368(22):407-15.
 39. *Buffie C.G., Bucci V., Stein R.R.* et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature* 2015; 517(7533):205-8.
 40. *Wilson K.H., Kennedy M.J., Fekety F.R.* Use of sodium taurocholate to enhance spore recovery on a medium selective for *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 1982; (3):443-6.
 41. *Sorg J.A., Sonenshein A.L.* Inhibiting the initiation of *Clostridium difficile* spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid. *J Bacteriol* 2010; 192(19):4983-90.
 42. *Sorg J.A., Sonenshein A.L.* Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J Bacteriol* 2008; 190(7):2505-12.
 43. *Francis M.B., Allen C.A., Sorg J.A.* Muricholic acids inhibit *Clostridium difficile* spore germination and growth. *PLoS One* 2013; 8(9):e73653.
 44. *Francis M.B., Allen C.A., Shrestha R.* et al. Bile acid recognition by the *Clostridium difficile* germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. *PLoS Pathog* 2013; 9(5):e1003356.

Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

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

High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ основных показателей двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией 3-го пересмотра, полученных при проведении манометрии высокого разрешения, и представить данные об их применении в клинической практике.

Основные положения. На сегодняшний день наиболее точный высокотехнологичный метод диагностики нарушений двигательной функции пищевода — манометрия высокого разрешения. Изменения, выявляемые при проведении исследования, систематизированы в Чикагской классификации 3-го пересмотра. В Российской Федерации этот сравнительно новый метод диагностики впервые был введен в клиническую практику в 2011 г. В Первом

Aim of review. To analyze the basic esophageal pressure metrics according to *Chicago classification v3.0*, received at high-resolution manometry and to present the results of clinical application.

Summary. Nowadays high-resolution manometry is the most exact hi-tech diagnostic method for esophageal motor function disorders. The changes identified during the investigation are systematized in the *Chicago classification v3.0*. This relatively new diagnostic method was introduced to clinical application in Russian Federation for the first time in 2011. Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology (Sechenov University) accumulated significant experience of high-resolution esophageal manometry of over all 1150 studies.

Сторонова Ольга Андреевна — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Storonova Olga A. — Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. Contact information: storonova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Трухманов Александр Сергеевич — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Trukhmanov Alexander S. — Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), chair of internal diseases propedeutics, medical faculty

Ивашкин Владимир Трофимович — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Ivashkin Vladimir T. — Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

Поступила: 11.02.2018 / Received: 11.02.2018

МГМУ им. И.М. Сеченова в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко к настоящему времени накоплен большой опыт проведения манометрии пищевода высокого разрешения: выполнено 1150 исследований.

Уникальность метода состоит в возможности определять интегральные количественные и качественные характеристики сократительной функции пищевода и их специфические нарушения, такие как изменение интраболусного давления при нарушении проходимости пищеводно-желудочного перехода, гиперконтрактивный пищевод, фрагментированная и неэффективная перистальтика или ее отсутствие, дистальный эзофагоспазм. Определение типа ахалазии кардии имеет существенное значение при выборе тактики лечения пациентов. Проведение дифференциальной диагностики типа отрыжки, руминации, аэрофагии стало возможным при совместном выполнении манометрии высокого разрешения и импедансометрии. В зависимости от анатомического взаиморасположения нижнего пищеводного сфинктера и ножек диафрагмы выделяют несколько морфологических типов пищеводно-желудочного перехода, что предопределяет тяжесть течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Выполнение дополнительных провокационных тестов может быть рекомендовано перед подготовкой пациентов к антирефлюксному хирургическому лечению с целью определения прогноза возникновения осложнений. Проведение манометрии высокого разрешения показано больным, предъявляющим жалобы на дисфагию, некардиальные боли в груди, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и другими заболеваниями.

Заключение. Манометрия высокого разрешения является фундаментальным методом диагностики нарушений двигательной функции пищевода. Внедрение этой методики в клиническую практику существенно расширяет диагностические возможности и позволяет индивидуализировать лечение, что повышает качество оказания медицинской помощи пациентам.

Ключевые слова: манометрия пищевода высокого разрешения, Чикагская классификация, двигательная функция, моторика, дисфагия, ахалазия кардии, эзофагоспазм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Uniqueness of the method consists in capacity to define integrated quantitative and qualitative metrics of esophageal contractile function and to establish their specific disorders e.g.: change of intrabolus pressure at disorders of esophagogastric junction (EGj) outflow, hypercontractile esophagus, fragmented contractions and weak or failed peristalsis, distal esophageal spasm. Assessment of the type of achalasia subtypes has significant impact on the patients' treatment choice. Differential diagnosis of belching type, rumination, aerophagy became possible at combined application of high-resolution manometry and impedance measurement. According to anatomical location of the lower esophageal sphincter and crural diaphragm several morphological types of gastro-esophageal junction are defined that determine severity of gastroesophageal reflux disease. Additional provocative tests can be recommended prior to considering anti-reflux surgical treatment that will help to forecast the risk of complications. High-resolution manometry is indicated for patients presenting with dysphagia symptoms, non-coronary chest pain, gastroesophageal reflux disease and other disorders.

Conclusion. High-resolution manometry is a fundamental diagnostic test of esophageal motor function disorders. Clinical application of this method significantly expands diagnostic potential and allows to carry out personalized treatment that increases treatment quality.

Key words: high-resolution esophageal manometry, Chicago classification, motor function, motility, dysphagia, achalasia, esophageal spasm, gastroesophageal reflux disease.

Для цитирования: Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):11-23 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23

For citation: Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 11-23 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23

Вступление

Многие годы клиницистов интересовала возможность изучения сократительной функции пищевода. Наряду с зарубежными, наши ученые, такие как В.Х. Василенко, А.Л. Гребенев, С.А. Чернякевич и другие, разрабатывали и вне-

дряли в клиническую практику различные методы исследования двигательной функции пищевода. Современным высокотехнологичным методом изучения двигательной функции пищевода является *манометрия высокого разрешения* (МВР, *high-resolution manometry* — HRM).

Изменения, выявляемые при проведении МВР, систематизированы в *Чикагской классификации* (ЧК), которая была опубликована в 2009 г. после первого заседания Международной рабочей группы по изучению манометрии высокого разрешения в Сан-Диего [19]. Следующий пересмотр ЧК прошел в Асконе и был одобрен международным сообществом в 2012 г. [9]. В 2014 г. на проходившей в Чикаго Американской гастроэнтерологической неделе состоялось представление последнего на сегодняшний день, 3-го, пересмотра классификации, опубликованного в 2015 г. [20]. В Российской Федерации этот новый метод диагностики впервые был введен в клиническую практику в 2011 г. В ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко к настоящему времени накоплен большой опыт проведения манометрии пищевода высокого разрешения: выполнено 1150 исследований.

Что такое манометрия высокого разрешения? Это исследование двигательной функции пищевода с применением многоканальных катетеров, на которых датчики давления располагаются на расстоянии 1 см друг от друга, что даёт возможность детально исследовать интегральные количественные и качественные показатели внутриполостного давления, координацию моторики грудного отдела, *верхнего пищеводного сфинктера* (ВПС) и *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), т.е. наблюдать в режиме реального времени за продвижением перистальтической волны по пищеводу.

Давление, оказываемое на воспринимающий датчик при сокращении стенки пищевода, регистрируется и записывается в виде манометрической кривой. Каждому показателю абсолютного значения давления «присваивается» строго определенный оттенок на цветовой шкале. Далее производится автоматическая интерполяция изображения в виде плоскостного плота (контурного графика) или топографического плота в формате 3D.

МВР — более чувствительный и точный метод исследования по сравнению с традиционной манометрией (*conventional manometry*) [4, 12, 14]. При использовании 4–8-канальных катетеров в традиционной манометрии расположение датчиков на расстоянии 5 см друг от друга технически не позволяет воспроизвести двигательную активность стенки пищевода по всей длине, в результате чего создаются условия для вероятного «выпадения» некоторых участков перистальтической волны из анализа, например при «псевдорелаксации» НПС у больных с *ахалазией кардии* (АК). Однако для полного понимания процесса распространения сокращения по длине пищевода и строго скоординированной синхронной двигательной активности

мышц ВПС, грудного отдела и НПС необходимо первоначальное детальное изучение линейных графиков, полученных с помощью традиционной манометрии [6].

Манометрию применяют для диагностики большинства заболеваний пищевода, при которых имеются функциональные нарушения моторики [1–7]. Исследование обязательно проводят пациентам, предъявляющим жалобы на дисфагию, с целью выявления нарушений двигательной функции ВПС и глотки, первичных (например, при АК) и вторичных (например, при склеродермии) расстройств двигательной активности пищевода. Изучение моторики показано пациентам с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), чтобы установить давление покоя НПС, наличие *преходящих расслаблений* НПС (ПРНПС), выявить *грыжу пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), оценить дефекты перистальтики грудного отдела пищевода, в том числе перед фундопликацией для определения резерва сократительной способности пищевода и соответственно прогноза возникновения постоперационной дисфагии. При некардиальных болях в груди манометрию выполняют с целью исключения эзофагогенной природы болевого синдрома.

МВР позволяет осуществить контроль эффективности проводимого лечения и провести его коррекцию, например у больных с АК при выполнении пневмокардиодилатации. При неэффективности хирургического лечения оценивают функциональное состояние фундопликационной манжеты. Возможно также выявление дефектов перистальтики пищевода при системных заболеваниях (например, при склеродермии, тиреотоксикозе). Кроме того, манометрический контроль расположения рН-датчика при проведении рН-метрии (рН-импедансометрии) более точный по сравнению с рентгенологическим.

Терминология

При создании ЧК был предложен ряд терминов, применение которых позволяет описать характер выявляемых нарушений двигательной функции пищевода [20]. Для предупреждения разночтений мы приводим перечень основных показателей и их краткое описание. Для облегчения анализа перистальтическое сокращение условно поделено на два сегмента — проксимальный и дистальный, которые разделены переходной зоной [11]. На рис. 1 обозначены основные параметры нормального сокращения пищевода в ответ на стандартный глоток воды (изобарный контур 15–150 мм рт. ст.). Все представленные в статье манометрические изображения являются собственными данными лаборатории исследования двигательной функции желудочно-кишечного тракта, импедансометрии и 24-часовой рН-метрии Клиники пропедевтики внутрен-

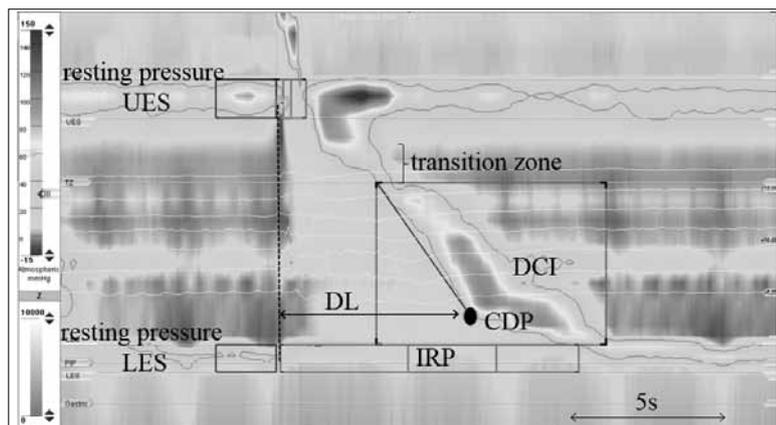


Рис. 1. Основные параметры перистальтического сокращения пищевода в ответ на стандартный глоток воды.

DCI — интегральная сократимость дистального сегмента, CDP — точка замедления сокращения, DL — латентный период дистального сегмента, IRP — суммарное давление расслабления

Fig. 1. Key landmarks of normal peristaltic esophageal contraction in response to test water swallow.

DCI — distal contractile integral, CDP — contractile deceleration point, DL — distal latency, IRP — integrated relaxation pressure

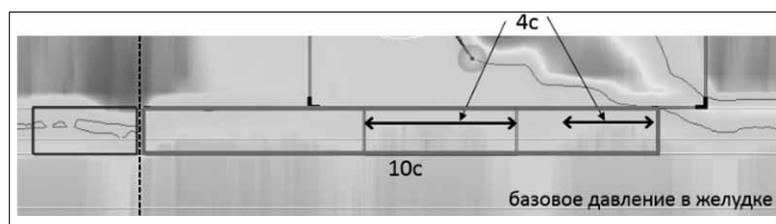


Рис. 2. Суммарное давление расслабления нижнего пищеводного сфинктера

Fig. 2. Integrated relaxation pressure of LES

них болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Давление покоя ВПС, мм рт. ст.: давление ВПС в покое вне глотка.

Давление покоя НПС, мм рт. ст.: давление НПС в покое вне глотка.

Интраабдоминальная длина НПС, см: протяженность части сфинктера, находящейся в брюшной полости под диафрагмой ниже точки инверсии дыхания.

Точка инверсии дыхания (ТИД): граница между грудной и брюшной полостями, характеризующаяся сменой отрицательной инспираторной волны на положительную инспираторную волну.

Пищеводно-желудочный переход (ПЖП): зона повышенного давления, включающая собственно НПС и *ножки диафрагмы* (НД). В зависимости от анатомического взаиморасположения НПС и НД выделяют несколько морфологических типов ПЖП.

Период расслабления ПЖП, с: время снижения давления ПЖП, которое начинается одновре-

менно с раскрытием ВПС, продолжительность анализируемого «окна» устанавливается автоматически и составляет 10 с.

Суммарное давление расслабления (СДР), мм рт. ст.: давление, которое сохраняется в период расслабления ПЖП. В течение 10 с анализируется давление расслабления НПС, из которого автоматически выбирается период с наименьшим давлением общей длительностью 4 с, затем высчитывают средний показатель относительно базового давления в желудке (рис. 2).

Интраболозное давление в полости пищевода: давление в столбе болюса, которое создается при его сдавлении стенками пищевода.

Длина переходной зоны, см: область с наименьшим давлением, разделяющая грудной отдел пищевода на проксимальный и дистальный сегменты.

Разрыв сокращения, см: участок сокращения стенки пищевода с давлением менее 20 мм рт. ст., который считается «выпавшим» из сокращения.

Точка замедления сокращения (ТЗС): точка, в которой происходит замедление распространения перистальтической волны в дистальном направлении. В случае наличия изолированного одномоментного повышения давления, критерии которого будут описаны ниже, ТЗС ставят на контурном графике на месте регистрации давления выше 50 мм рт. ст.

Латентный период дистального сегмента (ЛПДС), с: интервал от начала раскрытия ВПС до появления ТЗС грудного отдела пищевода.

Интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), мм рт. ст.·с·см: показатель, характеризующий изменение давления, которое создается дистальным сегментом пищевода за 1 с на участке длиной 1 см. В расчет принимают давление от 20 мм рт. ст. по шкале давления до максимального.

Нормальный глоток характеризуется первичной перистальтикой, которая представлена пропульсивной перистальтической волной, осуществляющей транспортировку болюса в антеградном направлении, и обусловлена строго скоординированной деятельностью мышц пищевода. НПС определяется на границе пищевода и желудка и образует вместе с НД зону ПЖП. МВР позволяет визуализировать несколько вариантов расслабления НПС, а именно инициированное глотком раскрытие, вне глотка при возникновении вторичной перистальтики и ПРНПС. Манометрическими

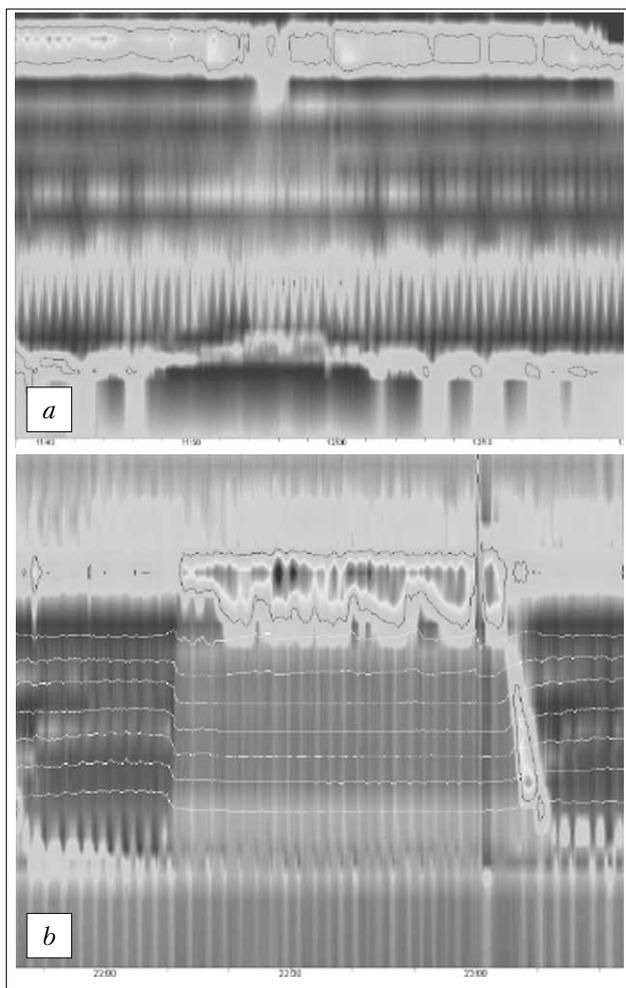


Рис. 3. Преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера.

a — длительность 16 с, расслабление НД; *b* — длительность 50 с, расслабление НД, сопровождается высоким жидким ГЭР

Fig. 3. Transient lower esophageal sphincter relaxation.

a — 16 s duration, CD relaxation; *b* — 50 s duration, CD relaxation, followed by high liquid GER

характеристиками ПРНПС являются давление покоя НПС ниже 5 мм рт. ст. и расслабление НД, возникающие вне связи с глотком и сохраняющиеся в среднем 10–15 с (от 3 до 30 с; рис. 3). ПРНПС входит в физиологический механизм отрыжки, однако может сопровождаться *гастроэзофагеальным рефлюксом* (ГЭР), который можно выявить при проведении манометрии совместно с импедансометрией. Известно, что у здоровых лиц и больных с ГЭРБ (с неэрозивной формой), а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом) ПРНПС могут быть причиной возникновения почти 85% эпизодов рефлюкса [2, 5, 11].

Совместное выполнение МВР и импедансометрии также позволяет провести дифференциальную диагностику типа отрыжки и руминации [8], выявить аэрофагию, что дает возможность инди-

видуализировать лечение. Умеренно выраженная гастральная отрыжка является физиологическим актом, посредством которого излишки воздуха удаляются из желудочно-кишечного тракта, а супрагастральная отрыжка — это выработанная поведенческая реакция пациента.

Гастральная отрыжка происходит во время ПРНПС, возникающего вследствие активации рецепторов стенки желудка при его перерастяжении воздухом. Супрагастральная отрыжка имеет два механизма формирования. Первый механизм включает повышение давления диафрагмы, которое приводит к созданию отрицательного давления в грудной полости, раскрытию ВПС и затягиванию воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода (1-й тип). Второй механизм — повышение давления в глотке и заглатывание воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода (2-й тип) (рис. 4) [7, 16].

Морфология пищеводно-желудочного перехода. Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера

В предыдущей версии ЧК не были учтены все особенности строения и функции ПЖП. Принимая во внимание большое количество научных работ, посвященных изучению влияния строения ПЖП на развитие ГЭР, рабочая группа по изучению моторики рассмотрела и согласовала в рамках последнего пересмотра 4 морфологических типа ПЖП (табл. 1; рис. 5) [20].

С помощью МВР можно визуализировать оба компонента, формирующих давление покоя ПЖП, — НПС и НД. При этом давление покоя НПС — относительно постоянная величина, а давление НД увеличивается на вдохе, в результате чего усиливается барьер и предотвращается возникновение рефлюкса, когда внутригрудное давление становится отрицательным. Следовательно, ГЭР чаще регистрируют при II и III морфологических типах ПЖП, когда имеется разделение НПС и НД в области ПЖП. Давление покоя ПЖП, при I типе соответствующее нормальному давлению покоя НПС, определяют в течение 3 дыхательных циклов (рис. 6, *a*), автоматически рассчитывается среднее максимальное давление на вдохе и выдохе. Поскольку давление в желудке составляет в среднем 10–12 мм рт. ст., минимальное давление покоя ПЖП, способное поддерживать градиент давления между пищеводом и желудком, составляет 10 мм рт. ст.

В настоящее время в клиническую практику активно внедряют новый показатель, позволяющий оценивать интенсивность сокращения ПЖП. По аналогии с показателем ИСДС пище-

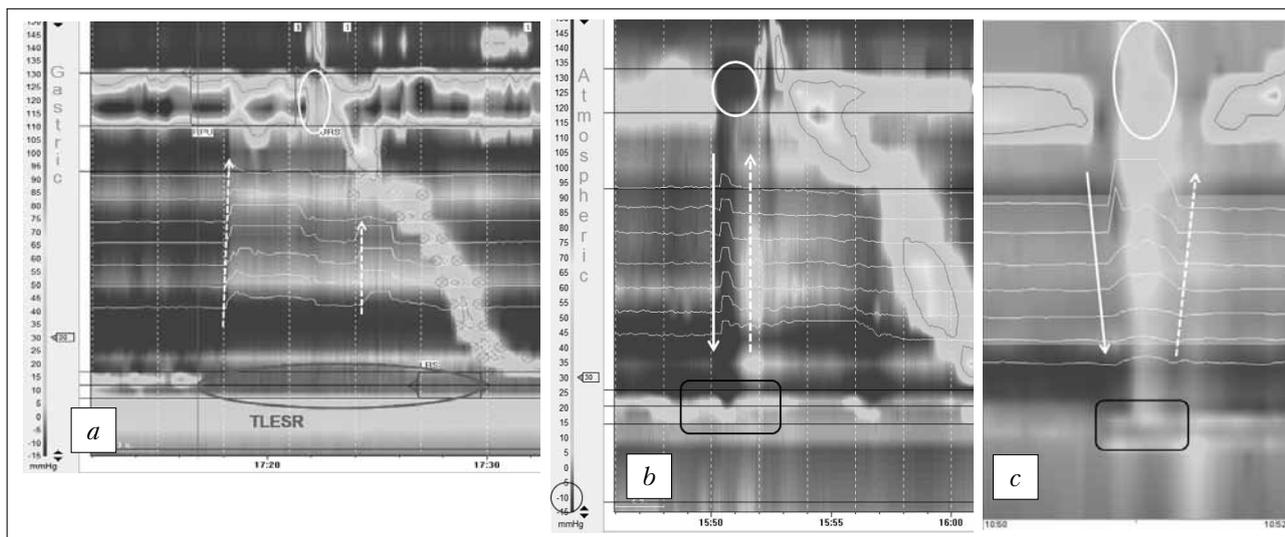


Рис. 4. Манометрия высокого разрешения. *a* – гастральная отрыжка: белый овал – раскрытие ВПС, пунктирные стрелки – движение воздуха из желудка в пищевод; TLESR – транзентная низкая эзофагеальная релаксация; *b* – супрагастральная отрыжка, 1-й тип: белый овал – раскрытие ВПС, сплошная стрелка – движение воздуха из ротовой полости в пищевод, пунктирная стрелка – возвращение воздуха из пищевода в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода, черный прямоугольник – сомкнутый НПС; *c* – супрагастральная отрыжка, 2-й тип: белый овал – повышение давления в глотке при раскрытом ВПС, сплошная стрелка – движение воздуха из ротовой полости в пищевод, пунктирная стрелка – возвращение воздуха из пищевода в ротовую полость при одновременном сокращении стенок пищевода, черный прямоугольник – сомкнутый НПС

Fig. 4. High-resolution manometry. *a* – gastric belch: white circle – opening of UES, dotted arrows - expulsion of air from the stomach to the esophagus; TLESR – transient low esophageal sphincter relaxation; *b* – 1st type of supraesophageal belch: white circle – opening of UES, solid arrow – the movement of air from oral cavity to the esophagus, dotted arrow – retrograde expulsion of air from the esophagus to oral cavity due to simultaneous contraction of esophageal walls, black rectangle – closed LES; *c* – 2nd type of supraesophageal belch: white circle – increase in pharyngeal pressure at open UES, solid arrow – movement of the air from an oral cavity to the esophagus, dotted arrow – retrograde expulsion of air from the esophagus to oral cavity at simultaneous contraction of esophageal walls, black rectangle – closed LES

Таблица 1

Морфология пищеводно-желудочного перехода

Table 1

Pressure topography baseline esophagogastric junction morphology

Морфологический тип ПЖП	Характеристика ПЖП
I	Единая зона высокого давления, представленная НПС и НД ТИД – у проксимального края НПС
II	Две зоны высокого давления, представленные НПС и НД, разделение не более 2 см, давление между зонами выше, чем в желудке ТИД – на уровне НД
IIIa («закрытая» ГПОД)	Разделение НПС – НД более 2 см Давление между НПС и НД ниже давления в желудке или равно ему ТИД – на уровне НД
IIIб («открытая» ГПОД)	Разделение НПС – НД более 2 см Давление между НПС и НД равно давлению в желудке ТИД – на уровне НПС

вода определяют *сократительный индекс ПЖП* (СИ-ПЖП при изобарном контуре 20 мм рт. ст.; рис. 6, б). В компьютерной программе, применяемой при исследовании двигательной функции пищевода, инструментом определения СИ-ПЖП служит «окно», используемое для расчета ИСДС. В настоящее время определены нормальные показатели на уровне 39 мм рт. ст.·см (25–

55 мм рт. ст.·см). Расчет показателя производят следующим образом: маркер ИСДС выставляют так, чтобы в анализ был включен участок продолжительностью в 3 дыхательных цикла начиная со вдоха. Затем полученный результат делят на продолжительность 3 циклов (в секундах). Однако требуется дальнейшая валидизация метода и границ нормальных значений [9, 18].

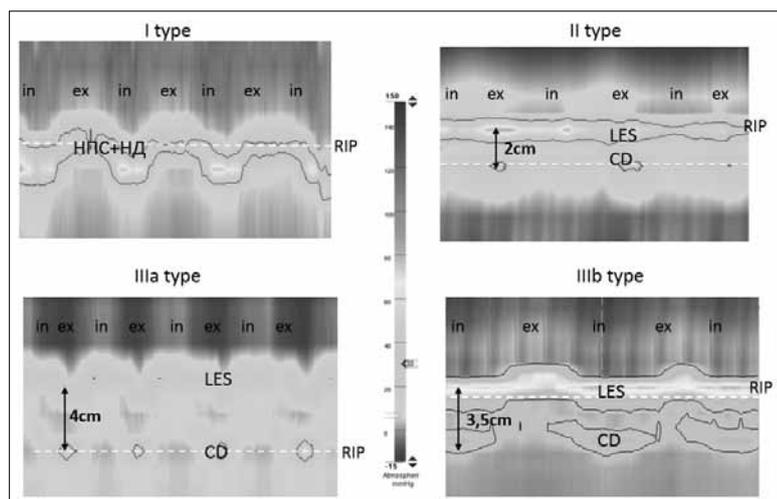


Рис. 5. Морфологические типы пищевода-желудочного перехода (описание в табл. 2); in — вдох; ex — выдох

Fig. 5. Esophagogastric junction morphology subtypes (see description in Table 2); in — inspiration; ex — expiration

Сократительная функция ВПС и НПС определяется такими манометрическими показателями, как давление покоя, СДР, остаточное давление [15, 17, 20]. Расчет показателей сократимости НПС проводят относительно давления в желудке, а показателей сократимости ВПС — относительно атмосферного давления [17]. Следует отметить, что нормативные показатели могут различаться в зависимости от типа манометрического

катетера и регистрирующей системы. В настоящей статье приведены данные для водно-перфузионного катетера и специализированного программного обеспечения Medical Measurements Systems (Нидерланды), следовательно, нормальными показателями являются значения СДР ≤ 19 мм рт. ст. и давления покоя НПС (или I типа ПЖП) 10–35 мм рт. ст. [15, 17, 20].

При наличии ГПОД могут возникнуть трудности в разграничении зоны пищевода и желудка. Во время проведения МВР пищевода на экране должно отображаться не менее 2 см поддиафрагмального пространства. Показатели, характеризующие сократительную способность ВПС, не отражены в ЧК 3-го пересмотра.

Характеристики сокращения грудного отдела пищевода

При анализе сокращения грудного отдела пищевода в ответ на стандартный глоток воды (5 мл) оценивают профили интегральной сократимости дистального сегмента, тип сокращения и изменения интрабрюшного давления, характеристика которых представлена в табл. 2, а также на рис. 7–9 [15, 20]. Расчет показателей, характеризующих двигательную функцию грудного отде-

Характеристики сокращения грудного отдела пищевода

Таблица 2

Table 2

Characterization of esophageal contractility

Профиль ИСДС пищевода	
<i>Манометрический диагноз</i>	<i>Манометрические критерии</i> , мм рт. ст. · с · см
Непроведенная перистальтика	<100
Ослабленная перистальтика	100–450
Нормальная перистальтика	450–8000
Усиленное сокращение	≥ 8000
Неэффективная перистальтика	Непроведенная или ослабленная перистальтика
Профиль сокращения грудного отдела пищевода (при ИСДС >450 мм рт. ст. · с · см)	
Преждевременное сокращение	ЛПДС <4,5 с
Фрагментированное сокращение	Большой разрыв (>5 см) сокращения при изобарном контуре 20 мм рт. ст.
Интактное (нормальное) сокращение	Нет указанных выше диагностических критериев
Профиль изменения интрабрюшного давления (изобарный контур 30 мм рт. ст.)	
Одномоментное повышение давления в пищеводе	Равномерное повышение давления > 30 мм рт. ст., простирающееся от ВПС до ПЖП Обратить внимание: ИСДС не рассчитывают
Изолированное одномоментное повышение давления	Повышение давления >30 мм рт. ст., простирающееся от фронта сокращения до ПЖП
Локальное повышение давления в зоне ПЖП	Повышение давления, ограниченное зоной между НПС и НД, при их разделении
Норма	Нет указанных выше диагностических критериев

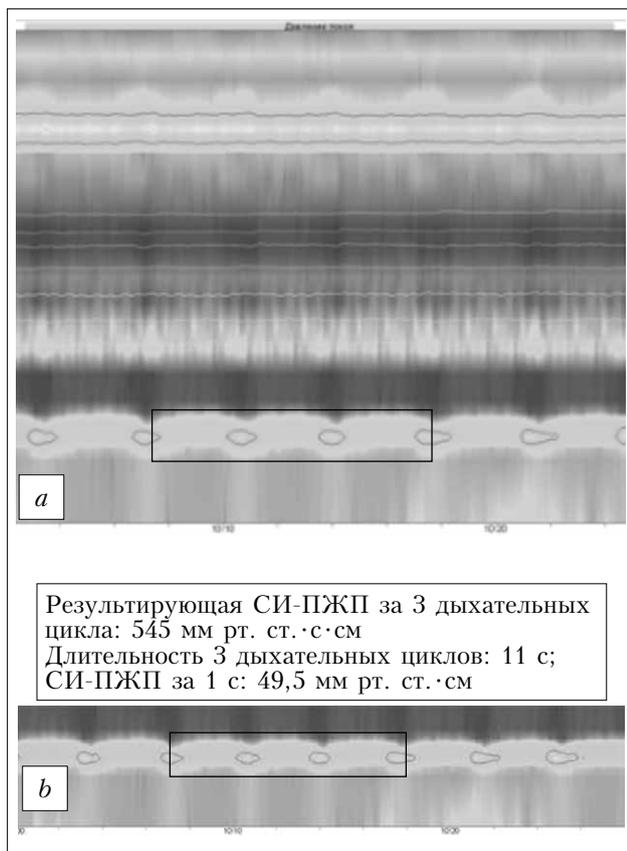


Рис. 6. Давление покоя и сократительный индекс ПЖП. *a* — давление покоя ПЖП 23 мм рт. ст.; *b* — СИ-ПЖП 49,5 мм рт. ст.·см

Fig. 6. Resting pressure and EGJ contractility index. *a* — resting pressure EGJ is 23 mm Hg; *b* — EGJ contractile index, 49.5 mmHg·cm

ла пищевода, проводят относительно атмосферного давления [17].

Следует отметить, что во время анализа изображений, полученных при МВР, можно видеть дополнительные зоны высокого давления, с равной периодичностью регистрирующиеся в течение исследования. Это сигнал с пульсации пред-

сердий, дуги аорты или окружающих крупных сосудов. Их характерной особенностью является регулярность возникновения регистрируемого сигнала.

Чикагская классификация (3-й пересмотр)

Для описания *первичных* нарушений двигательной функции пищевода у *взрослых* пациентов используют ЧК [20]. Программа автоматически анализирует 10 стандартных глотков воды, выполненных в положении *лежа*, между которыми должен быть выдержан промежуток в 30 с, необходимый для последующего восстановления сократительной способности грудного отдела пищевода. В ряде случаев после выполнения стандартного протокола возможно проведение дополнительного исследования. Если МВР осуществляют в рамках подготовки пациента с ГЭРБ к оперативному вмешательству, то тогда рекомендовано выполнение теста быстрых глотков для оценки резерва сократительной способности грудного отдела пищевода; результат теста является прогностическим критерием возникновения постоперационной дисфагии [13, 22]. Тест включает выполнение 5 глотков воды по 5 мл с интервалом 2–3 с. В процессе исследования определяют ИСДС пищевода. Пациентам, предъявляющим жалобы на затруднение глотания и/или прохождения твердой пищи при отсутствии жалоб на прохождение жидкой пищи, в дополнение к стандартным тестам рекомендовано проведение исследования с глотками твердой пищи: пациент проглатывает 5 кусочков подсушенного хлеба, яблока, банана или зефира размером 1×1 см. Следует помнить, что результаты дополнительного исследования нельзя описывать в соответствии с ЧК [23].

Приступая к анализу полученных данных, необходимо выполнить визуальный контроль расстановки меток («landmark»), определяющих местоположение ВПС, НПС и переходной зоны, так как при анализе последующих 10 глотков

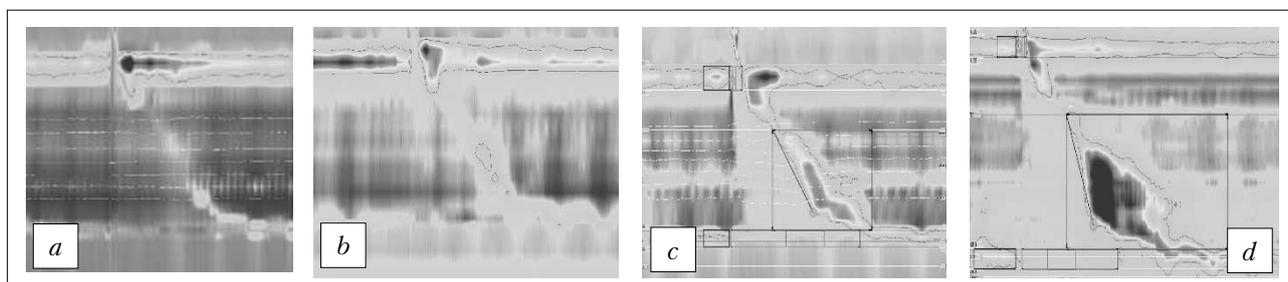


Рис. 7. Профиль интегральной сократимости дистального сегмента.

a — неэффективная непродуктивная перистальтика (20 мм рт. ст.·с·см); *b* — неэффективная ослабленная перистальтика (130 мм рт. ст.·с·см); *c* — нормальная перистальтика (1300 мм рт. ст.·с·см); *d* — усиленное сокращение (8550 мм рт. ст.·с·см)

Fig. 7. Distal contractile integral.

a — failed contraction (DCI=20 mmHg·s·cm); *b* — weak contraction (DCI=130 mmHg·s·cm); *c* — normal contraction (DCI=1300 mmHg·s·cm); *d* — hypercontractile contraction (DCI=8550 mmHg·s·cm)

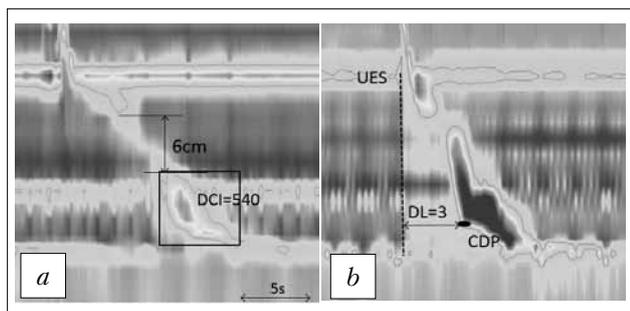


Рис. 8. Профиль сокращения грудного отдела пищевода.

a — фрагментированное сокращение (DCI>450 мм рт. ст.·с·см, разрыв >5 см); *b* — преждевременное сокращение (DL<4,5 с)

Fig. 8. Esophageal contraction patterns. *a* — fragmented contraction (DCI >450 mmHg·s·cm, break >5 cm). *b* — premature contraction (DL <4.5 s)

метки будут автоматически расставляться, исходя из их начально заданной локализации. На рис. 10 представлен алгоритм анализа показателей двигательной функции пищевода, полученных при МВР.

Во время анализа полученных данных рассчитывают средние значения таких показателей, как ИСДС грудного отдела пищевода, ЛПДС пищевода, СДР НПС, определяя наличие и длину разрыва сокращения перистальтической волны.

Выделяют три основные группы изменений двигательной активности пищевода: нарушения проходимости ПЖП; основные нарушения перистальтики, диагностируемые только при заболеваниях пищевода; незначительные нарушения перистальтики, которые могут быть выявлены как у больных, так и у здоровых добровольцев.

К заболеваниям с **нарушением проходимости ПЖП** относят АК и собственно нарушение проходимости ПЖП (табл. 3).

МВР является «золотым стандартом» диагностики АК [3, 14, 21]. Результаты исследования позволяют индивидуально выбрать наиболее эффективный метод лечения, определить прогноз рецидива заболевания. Наилучших результатов хирургического лечения достигают у пациентов с АК II типа, в то время как отсутствие перистальтики (АК I типа) или выраженную гипермоторную дискинезию грудного отдела пищевода (АК III типа) можно рассматривать в качестве прогностических критериев высокой частоты рецидива ахалазии после кардиодилатации [14, 19, 21, 24]. На рис. 11 в соответствии с ЧК представлены результаты МВР, проведенной пациентам с различными типами АК.

Истинную АК следует отличать от собственно нарушения проходимости кардии, при котором регистрируют повышение СДР НПС и изолированное одномоментное повышение давления, но при этом сохраняется нормальная перистальтика грудного отдела пищевода (рис. 11, б).

Основные нарушения перистальтики выявляют только при заболеваниях пищевода, у здоровых людей они отсутствуют. К основным нарушениям относят дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод и отсутствие сокращений. Показатель проходимости ПЖП — СДР НПС — всегда находится в пределах нормальных значений. Регистрируют укорочение ЛПДС или повышение ИСДС либо при 100% глотков отсутствует перистальтика (табл. 4) [20].

Гиперконтрактивный пищевод — это специфическое сокращение пищевода, выявляемое с помощью МВР, при котором ИСДС превышает 8000 мм рт. ст.·с·см как минимум в 2 глотках из 10.

На основании клинической картины иногда трудно провести дифференциальный диагноз между этими вариантами нарушений моторики, поэтому показатели ЛПДС и ИСДС остаются наи-

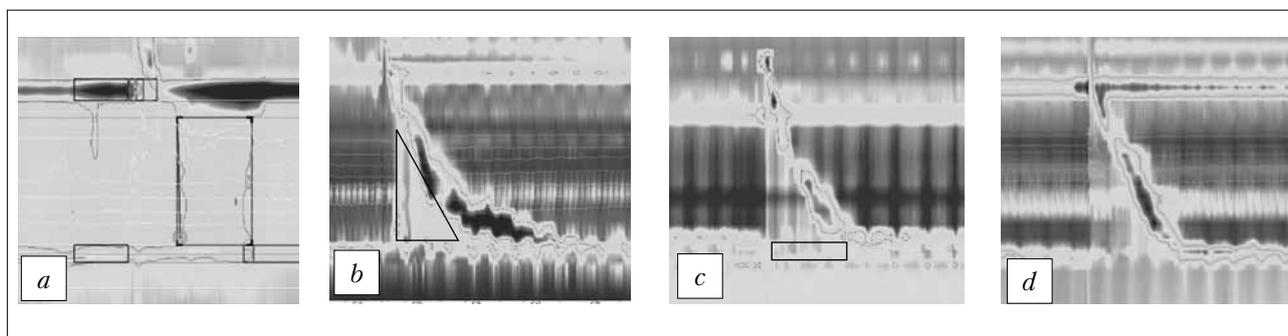


Рис. 9. Профиль изменения интрабулосного давления (изобарный контур 30 мм рт. ст.).

a — одномоментное повышение давления; *b* — изолированное одномоментное повышение давления в пищеводе; *c* — локальное повышение давления в зоне ПЖП; *d* — норма

Fig. 9. Intrabolus pressure pattern (30 mm Hg isobaric contour).

a — panesophageal pressurization; *b* — compartmentalized pressurization; *c* — EGJ pressurization; *d* — normal

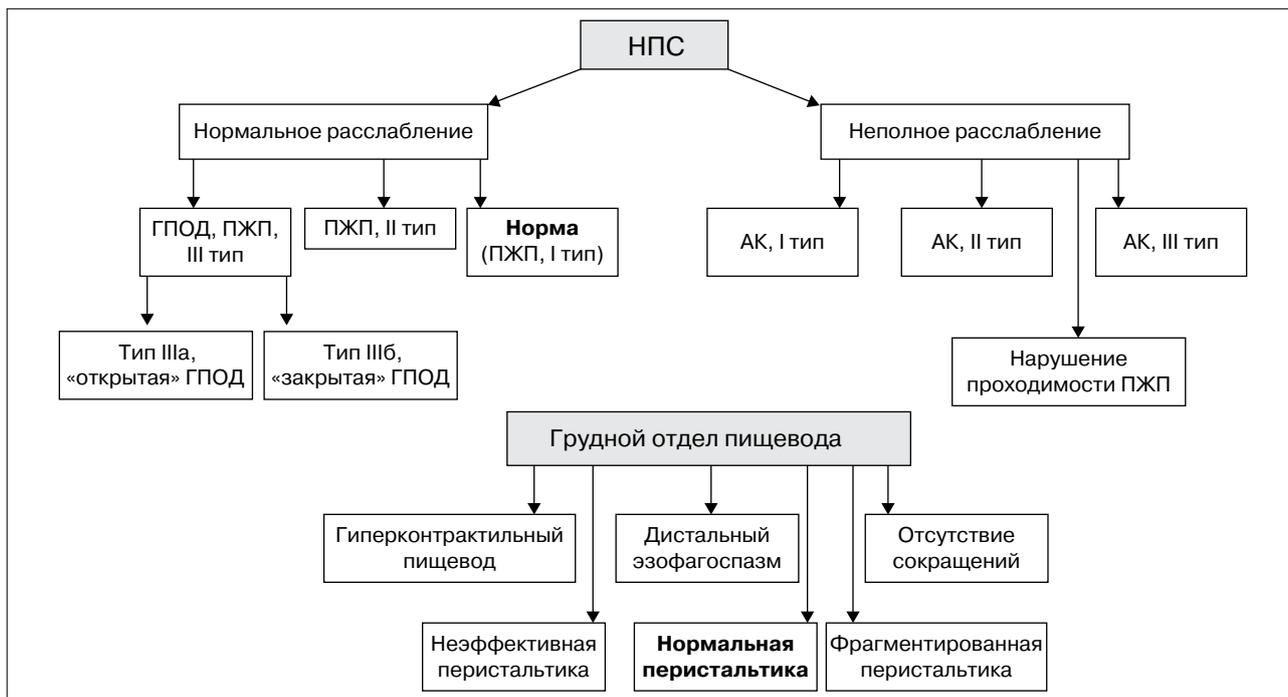


Рис. 10. Алгоритм анализа показателей двигательной функции пищевода
 Fig. 10. Algorithm for the interpretation of esophageal motor function studies

Таблица 3

Заболевания с нарушением проходимости пищеводно-желудочного перехода

Table 3

Disorders with esophagogastric junction outflow obstruction

Манометрический диагноз	Манометрические критерии
АК, I тип (классическая АК)	В 100% глотков отсутствие перистальтики и 0% глотков с одномоментным повышением давления в пищеводе СДР ≥ 19 мм рт. ст.*
АК, II тип (с давлением в пищеводе)	В 100% глотков отсутствие перистальтики и $\geq 20\%$ глотков с одномоментным повышением давления в пищеводе СДР ≥ 19 мм рт. ст.*
АК, III тип (спастическая АК)	Нет нормальной перистальтики $\geq 20\%$ глотков с преждевременным сокращением (ЛПДС $< 4,5$ с) с ИСДС > 450 мм рт. ст. · с · см. Могут регистрироваться глотки с одномоментным повышением давления в пищеводе СДР ≥ 19 мм рт. ст.*
Нарушение проходимости ПЖП	СДР ≥ 19 мм рт. ст.* Нет достаточных данных о наличии АК I–III типов Начальная стадия АК, механическая обструкция

* Значение зависит от типа манометрического катетера и системы регистрации. В данной статье приведены данные для водно-перфузионного катетера и специализированного программного обеспечения Medical Measurements Systems (Нидерланды) [15, 20].

более важными критериями постановки манометрического диагноза (рис. 12).

Незначительные нарушения перистальтики могут регистрироваться как у здоровых лиц, так и при заболеваниях пищевода. Показателями, характеризующими эту группу нарушений мото-

рики, являются ИСДС и/или наличие большого разрыва сокращения перистальтической волны (табл. 5) [20].

В отсутствие всех описанных выше изменений в соответствии с ЧК у пациента диагностируют нормальную двигательную функцию пищевода.

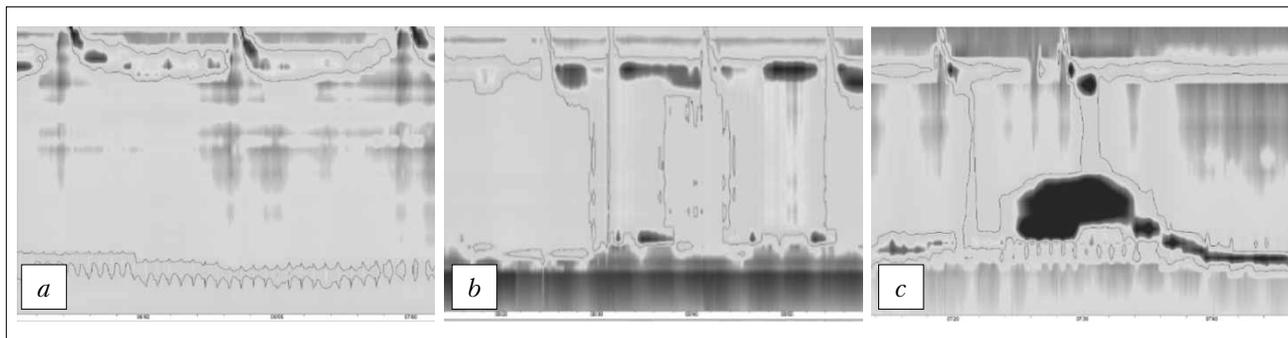


Рис. 11. Манометрия пищевода высокого разрешения у пациентов с АК.

a – АК, I тип: СДР 44 мм рт. ст., отсутствие перистальтики и одномоментного повышения давления в пищеводе 100% глотков; *b* – АК, II тип: СДР 30 мм рт. ст., регистрируется «псевдорелаксация» НПС. Отсутствие перистальтики 100% глотков, $\geq 20\%$ глотков одномоментное повышение давления в пищеводе; *c* – АК, III тип: СДР 36 мм рт. ст., нормальные перистальтические сокращения отсутствуют, регистрируется одномоментное повышение давления, в 30% глотков на уровне 1–8 см над краем НПС регистрируется дистальный ЭС с ИСДС 5350 мм рт. ст.·с·см

Fig. 11. High-resolution esophageal manometry in patients with different achalasia subtypes.

a – I type: IRP 44 mm Hg, failed peristalsis and no esophageal pressurization 100% swallows; *b* – II type: IRP 30 mm Hg, LES «pseudorelaxation» is registered. Failed peristalsis 100% swallows. Panesophageal pressurization $\geq 20\%$ swallows; *c* – III type: IRP 36 mm Hg, normal peristaltic contractions are absent, panesophageal pressurization is registered, in 30% of swallows at the level of 1–8 cm above the border of LES distal esophageal spasm with DCI 5350 mmHg·s·cm is recorded

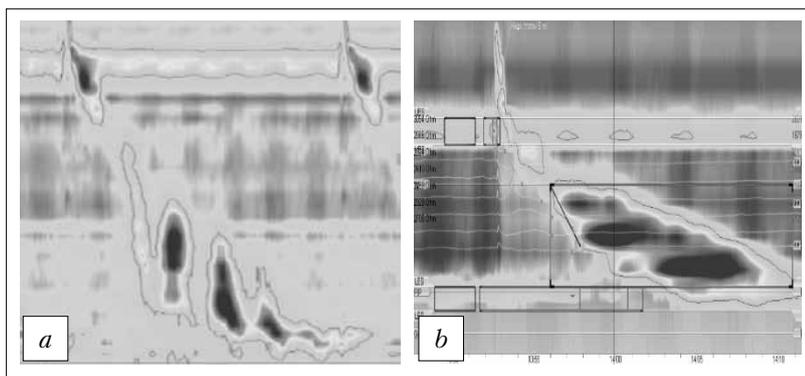


Рис. 12. *a* – дистальный ЭС, в 40% глотков регистрируется преждевременное сокращение ЛПДС <4,5 с; *b* – гиперконтрактивный пищевод (пищевод Jackhammer): ИСДС >8000 мм рт. ст.·с·см

Fig. 12. *a* – distal ES, in 40% of swallows premature contractions; *b* – hypercontractile esophagus (Jackhammer esophagus) is defined as a DCI >8000 mmHg·s·cm

Таким образом, в настоящее время в руках врачей имеется высокотехнологичный метод изучения двигательной функции пищевода. Его уникальность состоит в возможности определять интегральные количественные и качественные характеристики сократительной функции пищевода и их специфические нарушения, характер изменения интрабрюшного давления в полости пищевода, а также изучать морфологию ПЖП. Проведение исследования показано больным, предъявляющим жалобы на дисфагию, некардиальные боли в груди, с ГЭРБ и другими заболеваниями. Наличие дополнительных импедансных датчиков позволяет рассчитать время объемного клиренса пищево-

Таблица 4

Основные нарушения перистальтики

Table 4

Major disorders of peristalsis

Манометрический диагноз	Манометрические критерии
Дистальный ЭС	$\geq 20\%$ глотков – преждевременное сокращение (ЛПДС <4,5 с)
Гиперконтрактивный пищевод (пищевод Jackhammer)	$\geq 20\%$ глотков – ИСДС >8000 мм рт. ст.·с·см
Отсутствие перистальтики	100% глотков – ИСДС <100 мм рт. ст.·с·см

Таблица 5

Незначительные нарушения перистальтики

Table 5

Minor disorders of peristalsis

Манометрический диагноз	Манометрические критерии
Неэффективная перистальтика	Среднее СДР в норме и $\geq 50\%$ неэффективных глотков
Фрагментированная перистальтика	Среднее СДР в норме и $\geq 50\%$ фрагментированных сокращений с ИСДС >450 мм рт. ст. · с · см

да, выявить ГЭР, определить высоту его распространения и механизм возникновения, провести дифференциальную диагностику типа отрыжки, выявить аэрофагию. Внедрение этой методики в клиническую практику существенно расширяет

наши диагностические возможности и позволяет врачу индивидуализировать лечение, благодаря чему повышается качество оказания медицинской помощи пациентам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Болезни пищевода. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* (ред.). М.: Триада-Х; 2000. 179 с. [Diseases of the esophagus. ed.: *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* M.: Triada-X; 2000. 179 p.]
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(2):13-9 [*Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Evolution of the concept on the role of esophageal motor disorders in gastroesophageal reflux disease pathogenesis. // *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2010; 20(2): 13-9].
3. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., Маев И.В., Евсютина Ю.В., Лапина Т.Л., Сторонова О.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(4):36-54 [*Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godzhello E.A., Maev I.V., Yevsyutina Yu.V., Lapina T.L., Storonova O.A.* Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2016; 26(4):36-54].
4. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(5):84-93 [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Storonova O.A., Andreyev D.N.* Diagnostics and treatment of dysphagia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2015; 25(5):84-93].
5. *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., Maev 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. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2017; 27(4):75-95].
6. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода. В кн.: Клиническая медицина: Пособие для последипломного образования / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. М.: Медпрактика-М; 2011. 36 с. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motor function investigation // *Clinical medicine: manual for continuous medical education / ed.: V.T. Ivashkin*. M.: Medpraktika-M; 2011. 36 p.]
7. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(5):4-14 [*Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Clinical impact of gastrointestinal system motility investigation: the past, the present and the future. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2013; 23(5):4-14].
8. *Kessing B.F., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J.* Clinical Applications of Esophageal Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry. *Curr Gastroenterol Rep* 2012 Jun; 14(3): 197-205.
9. *Bredenoord A.J., Fox M., Kahrilas P.J., Pandolfino J.E., Schweizer W., Smout A.J.* International High Resolution Manometry Working Group. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012 Mar; 24 (Suppl 1):57-65.
10. *Wang D., Patel A., Mello M., Shriver A., Gyawali C.P.* Esophagogastric junction contractile integral (EGJ-CI) quantifies changes in EGJ barrier with surgical intervention. *Neurogastroenterol Motil* 2016 May; 28(5): 639-46.
11. *Dent J.* Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (Suppl. 1):91-102.
12. *Carlson D.A., Pandolfino J.E.* High Resolution

- Manometry and Esophageal Pressure Topography: Filling the Gaps of Convention Manometry. *Gastroenterol Clin N Am* 2013 Mar; 42(1): 1-15.
13. *Fornari F., Bravi I., Penagini R., Tack J., Sifrim D.* Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:718-e741.
 14. *Van Hoeij F.B., Bredenoord A.J.* Clinical Application of Esophageal High-resolution Manometry in the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016 Jan; 22(1): 6-13.
 15. *Herregods T.V.K., Roman S., Kahrilas P.J., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J.* Normative values in esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 175-87.
 16. *Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J.* Mechanisms of gastric and supragastric belching: a study using concurrent high-resolution manometry and impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2012 Dec; 24(12): e573-9.
 17. *Kessing B.F., Weijenborg P.W., Smout A.J., Hillenius S., Bredenoord A.J.* Water-perfused esophageal high-resolution manometry; normal values and validation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G491-G495.
 18. *Nicodème F., Pipa-Muniz M., Khanna K., Kahrilas P.J., Pandolfino J.E.* Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:353-60.
 19. *Pandolfino J.E., Fox M.R., Bredenoord A.J., Kahrilas P.J.* High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009 Aug; 21(8):796-806.
 20. *Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., Pandolfino J.E.* The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Feb; 27(2): 160-74.
 21. *Rohof W.O. A., Bredenoord A.J.* Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19(8): 37.
 22. *Shaker A., Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Brunt L.M., Gyawali C.P.* Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1706-12.
 23. *Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Shaker A., Brunt L.M., Gyawali C.P.* The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2012 Dec; 26(12):3401-7.
 24. *Vela M.F., Vaezi M.F.* Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia. *Exp Opin Pharmacother* 2003; 4:2019-25.

Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка

А.В. Белковец¹, С.А. Курилович^{1,2}, Ю.И. Рагино¹, Л.В. Щербакова¹,
О.В. Черемисина³, Н.В. Чердынцева^{3,4}, Н.А. Андриюшина⁵, М.И. Воевода¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,

г. Новосибирск, Российская Федерация

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

г. Новосибирск, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Российская Федерация

⁴Томский государственный университет, г. Томск, Российская Федерация

⁵Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-главный» ОАО РЖД, г. Новосибирск, Российская Федерация

Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer

A.V. Belkovets¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, Yu.I. Ragino¹, L.V. Scherbakova¹, O.B. Cheremisina³,
N.V. Cherdyntseva^{3,4}, N.A. Andryushina⁵, M.I. Voyevoda¹

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

³ Tomsk Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

⁴ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Road clinical hospital at station Novosibirsk-main of Open Society «Russian railways», Novosibirsk, Russian Federation

Актуальность. Атрофический гастрит (АГ) — основное предраковое состояние рака желудка (РЖ), в диагностике и скрининге которого широко используют неинвазивные биомаркеры (пепсиногены, гастрин-17), однако сведения о них при РЖ противоречивы.

Цель исследования. В «серии случаев» оценить показатели биомаркеров желудочной атрофии и некоторые факторы риска развития РЖ разной локализации, морфологии и стадии.

Материал и методы. В исследование дизайна «серия случаев» включены 85 пациентов с РЖ (48 мужчин и 37 женщин, средний возраст 61,2±13,6 года), последовательно обратившихся в два лечебных учреждения. Проведено анкетирование всех больных с включением вопросов о курении

Background. Atrophic gastritis (AG), being the basic premalignant condition for the stomach cancer (SC), is commonly diagnosed and screened for by noninvasive biomarkers (pepsinogens, gastrin-17), however the data on those biomarkers at SC is inconsistent.

Aim of investigation. To evaluate the markers of stomach atrophy along with risk factors of SC of different localization, histological type and stage in the «case series» study.

Material and methods. Original investigation was designed as «case series», that included 85 patients with SC (48 m and 37 f, mean age 61.2±13.6 years) who were consistently referred to two medical institutions. All patients underwent interviewing the questionnaire concerning smoking and alcohol consumption, presence of gastroenterological symptoms and family history.

Белковец Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая клиникой, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИ ТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН. Контактная информация: belkovets@gmx.de; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Belkovets Anna V. — MD, head of the clinic, senior research associate of laboratory of gastroenterology, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk. Contact information: belkovets@gmx.de; 630089. Novosibirsk, B. Bogatkova St., 175/1

Поступила: 06.12.2017 / Received: 06.12.2017

и потреблении алкоголя, наличии гастроинтестинальных симптомов и наследственности. Образцы сыворотки крови тестировали с помощью набора диагностикомов для иммуноферментного анализа «ГастроПанель» («Biohit Plc», Финляндия). В оценке биомаркеров АГ использовали пороговые значения, рекомендуемые производителем.

Результаты. Диагноз РЖ у 67,9% больных установлен на III и IV стадиях заболевания. Опухолевой процесс у большинства больных (у 63,5%) локализован в теле желудка. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) выявлена при серологическом исследовании у 74,1% больных, у 15,1% которых была предпринята попытка провести эрадикационную терапию. У 90,6% больных выявлена аденокарцинома с разной степенью дифференцировки, преимущественно (у 57,6%) низкой. Перстневидно-клеточный рак диагностирован у 7,1% больных, недифференцированная опухоль — у 2,4%. Уровень пепсиногена I (ПГИ) ниже 50 мкг/л, свидетельствующий о фундальной атрофии разной степени выраженности, установлен у 43,2% больных. Достоверно низкие показатели ПГИ определены у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией. Различий в уровнях биомаркеров в зависимости от локализации опухолевого процесса, морфологического варианта РЖ и стадии заболевания не выявлено.

Выводы. В исследовании «серия случаев» установлены высокая частота поздней диагностики РЖ с преобладанием его корпусной локализации и наиболее злокачественных форм. Инфекция *H. pylori* серологически выявлена у большинства пациентов, но попытки проведения эрадикационную терапию были предприняты только у 15%. Фундальная атрофия серологически диагностирована более чем у 40% больных, но связь ее развития с локализацией, стадией и морфологическим вариантом опухоли не установлена.

Ключевые слова: рак желудка, атрофический гастрит, неинвазивная диагностика, пепсиногены, *Helicobacter pylori*.

Blood serum samples were analyzed using ELISA test kits «GastroPanel» («Biohit Plc», Finland). Manufacturer recommended threshold levels were used at diagnostics of AG.

Results. The diagnosis of SC of the III to IV stage was established in 67.9% of patients. The most common location of the neoplasm was the stomach body (63.5%). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection was revealed by serological method in 74.1% of cases, of which in 15.1% the attempt of eradication treatment was carried out. In 90.6% of patients the adenocarcinoma of different differentiation grade was diagnosed, low degree of differentiation was the most common (57.6%). Signet-ring cell carcinoma was diagnosed in 7.1% of patients, undifferentiated tumor — in 2.4%. Pepsinogen-I (PGI) level under 50 mcg/l was found in 43.2% of patients, indicating different degrees of fundic atrophy. Significantly lower PGI scores were detected in SC patients with histologically verified atrophy. No significant differences in biomarker levels according to tumor location, histological type of SC and tumor stage were found.

Conclusions. The «case series» study demonstrated high rate of late SC diagnostics with predominance of corpus location and the most malignant types. *H. pylori* infection was diagnosed in serologically in the most of patients, however attempts for eradication therapy was carried out only in 15% of patients. Fundic atrophy was diagnosed by serological tests in over 40% of patients, however no association with location, stage and morphological type of the tumor was established.

Key words: stomach cancer, atrophic gastritis, noninvasive diagnosis, pepsinogens, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Андриюшина Н.А., Воевода М.И. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):24-32 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32

For citation: Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.B., Cherdyntseva N.V., Andryushina N.A., Voyevoda M.I. Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 24-32 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32

Введение

Несмотря на существенное снижение заболеваемости раком желудка (РЖ) и смертности больных с этой патологией в мире за последние 70 лет, РЖ занимает четвертое место по заболеваемости и второе — по смертности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1].

В зависимости от локализации аденокарциномы желудка подразделяют на проксимальные (карди-

альные) и дистальные, различающиеся по частоте развития в разных популяциях в зависимости от географического региона, расовой принадлежности больных и социально-экономических условий их жизни [2]. В последние десятилетия наблюдается снижение заболеваемости дистальным РЖ и увеличение заболеваемости кардиальным РЖ, особенно мужчин, проживающих в западных странах [3, 4], что связано прежде всего со снижением распространенности инфекции, вызываемой

Helicobacter pylori (*H. pylori*), в этих странах и увеличением заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и частоты возникновения её последствий [5].

Что касается РЖ, то самая высокая заболеваемость наблюдается в странах Восточной Азии, Восточной Европы и Южной Америки, в то время как в западных странах она намного ниже [6]. Миграция из регионов, где высок риск развития РЖ, в регионы, в которых риск низкий, например из Японии в США, демонстрирует значимое снижение риска развития РЖ у японских мигрантов, что свидетельствует о важном влиянии факторов окружающей среды, уклада жизни и особенностей питания на риск развития РЖ [7]. В структуре заболеваемости ЗНО в России РЖ устойчиво занимает лидирующие позиции. В 2012 г. заболеваемость РЖ мужчин и женщин составила 26,1 случая на 100 000 (32,0 для мужчин и 21,0 для женщин) при среднем возрасте больных 67,2 года [8]. Соотношение минимальных и максимальных показателей заболеваемости РЖ в разных регионах нашей страны широко варьирует и достигает 6-кратных значений у мужчин и 3-кратных у женщин [8]. Несмотря на существенное снижение смертности при РЖ в большинстве регионах мира, включая Россию, РЖ остаётся заболеванием с плохим прогнозом и высокой смертностью [8].

В западных странах широко используют классификацию, предложенную P. Laugen [9] в 60-х годах прошлого столетия, в которой выделены два основных гистологических типа РЖ — интестинальный (кишечный) и недифференцированный, или диффузный. Интестинальные опухоли характеризуются экзофитным ростом и предшествующим *атрофическим гастритом* (АГ) с кишечной метаплазией, чаще возникает у мужчин, представителей негроидной расы и в старших возрастных группах (с пиком заболеваемости между 50 и 70 годами). РЖ диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии, с одинаковой частотой наблюдается у мужчин и женщин, чаще в молодом возрасте.

Поскольку в начальных стадиях заболевания симптомы часто отсутствуют или имеют неспецифический характер, РЖ обычно диагностируют поздно. В поздних стадиях лечебные мероприятия, как правило, ограничены и многим пациентам проводят только паллиативную терапию. В связи с этим чрезвычайно важна своевременная диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка и раннего РЖ, а разработка скрининговых программ является важным шагом на пути решения этой проблемы. Так, в Японии благодаря принятым национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, включающего и серологические методы, достигнута самая высокая выживаемость при РЖ

в мире, составляющая 53%, в других странах этот показатель не превышает 20% [10].

Хронический АГ является основным предраковым заболеванием желудка и ассоциирован с образованием двух типов опухолей: интестинального РЖ и карцинома желудка I типа, в основе развития которых лежат разные патофизиологические механизмы [6]. Доказано, что хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное инфекцией *H. pylori*, прогрессирует в АГ, кишечную метаплазию, дисплазию и интестинальный РЖ [6]. Этот многостадийный процесс продолжается в течение десятилетий с уменьшением временных промежутков с каждым последующим этапом. В диагностике и скрининге АГ широко используют неинвазивные биомаркеры. В случае локализации АГ в теле и дне желудка плазменный уровень *пепсиногена I* (ПГИ) и/или соотношение пепсиногенов (ПГИ/ПГII) всегда снижаются. Уровень гастрина-17 повышен, если АГ ограничен телом и дном желудка, и понижен, если атрофия развивается в антральном отделе и теле желудка [11].

Риск заболеть РЖ у лиц, инфицированных *H. pylori*, в 2–6 раз выше, чем у неинфицированных [12, 13], поэтому в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) классифицировало *H. pylori* как канцероген 1-го класса, таким образом отведя этой инфекции роль важного пускового триггера в процессе канцерогенеза дистального РЖ [14]. В странах с высоким уровнем заболеваемости РЖ, как правило, широко распространена инфекция *H. pylori* [15]. При оценке риска развития РЖ на основании показателей биомаркеров в 10-летнем проспективном исследовании, в которое были включены 5209 «асимптомных» японцев среднего возраста, высокий уровень антител к *H. pylori* и низкий уровень ПГИ и/или соотношения ПГИ/ПГII явились значимыми предиктивными факторами РЖ [16]. При уровне ПГИ 30 мкг/л и ниже отношение шансов составило 3,5 (95% CI: 2,0–6,4), а при соотношении ПГИ/ПГII 3 и ниже — 3 (95% CI: 2,5–7,3) [16].

РЖ — мультифакториальное заболевание. Факторы окружающей среды, образ жизни и режим питания также влияют на риск канцерогенеза. Получены доказательства того факта, что при увеличении употребления солёной пищи и нитратов и уменьшении количества свежих фруктов и овощей в пищевом рационе повышается риск развития РЖ [17]. К другим факторам риска развития РЖ относят курение, предшествующее оперативное вмешательство на желудке [18], вирус Эпштейна–Барр [19].

Цель настоящего исследования — в «серии случаев» оценить показатели биомаркёров атрофии и некоторые факторы риска разви-

тия РЖ (включая курение, употребление алкоголя и наследственность) у жителей Западной Сибири.

Материал и методы исследования

В исследование включены 85 больных РЖ в возрасте от 27 до 92 лет (средний возраст $61,2 \pm 13,6$ года): 48 мужчин (средний возраст $60,2 \pm 14,1$ года) и 37 женщин (средний возраст $62,5 \pm 12,9$ года). Это были пациенты, последовательно обращавшиеся в два лечебных учреждения Западной Сибири, преимущественно европеоиды, только 9 человек оказались монголоидами (якуты, тувинцы, буряты). Кроме стандартных исследований, необходимых для установления диагноза, проведено анкетирование всех пациентов с включением вопросов о курении, потреблении алкоголя и наличии гастроинтестинальных симптомов. Составлена родословная больных и получены образцы венозной крови. После центрифугирования сыворотку и сгусток замораживали и хранили при температуре -20°C .

Образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикумов для иммуноферментного анализа «ГастроПанель» («Biohit Plc», Финляндия). Фундальную атрофию оценивали как выраженную, если уровень ПП1 был ниже 30 мкг/л , и как умеренную при уровне ПП1 $31\text{--}50\text{ мкг/л}$. Концентрацию ПП1 ниже 3 мкг/л считали низкой. Учитывали также соотношение ПП1/ПП2 (критерий атрофии менее 3). Антральную атрофию оценивали как выраженную при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л . Тест на наличие IgG-антител к *H. pylori* считали положительным при уровне выше 42 EIU.

Статистическая обработка проведена с применением программы SPSS (версия 11.0). Описательный анализ числовых характеристик при нормальном распределении признаков включал *средние значения* (M) и *стандартное отклонение* (σ), а при ненормальном распределении показателя полученные результаты представлены в виде *медианы* (Me) и *межквартильного размаха* (25%; 75%). Достоверность различий для средних величин оценивали по критериям Фишера (F) и Стьюдента (t). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

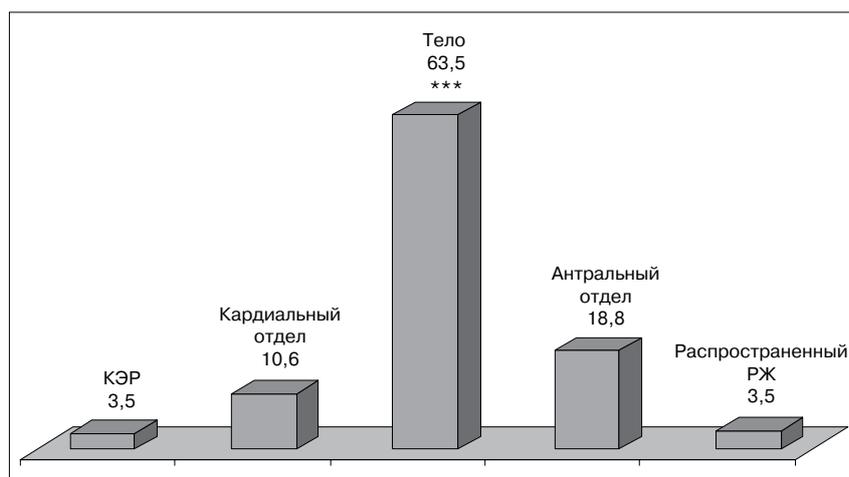
Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (протокол № 41 от

30.10.2012 г.), каждый пациент подписал бланк информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

С 70-х годов прошлого столетия снизилась заболеваемость дистальным РЖ и повысилась заболеваемость кардиальным РЖ, особенно среди мужчин в западных странах, в частности в Великобритании и США проксимальный РЖ выявляют у половины больных РЖ [3, 4]. В настоящем исследовании кардиальный РЖ диагностирован только у 10,6% больных. У пациентов с РЖ опухолевый процесс чаще локализовался в теле желудка (63,5% больных), чем в антральном (18,8%, $p < 0,001$) и кардиальном (10,6%, $p < 0,001$) отделах. У 3 (3,5%) больных опухоль распространялась на несколько отделов. *Кардиоэзофагеальный рак* (КЭР) диагностирован у 3 (3,5%) больных (см. рисунок).

Это соответствует мнению, согласно которому в регионах, где отмечается высокая распространённость инфекции *H. pylori*, преобладает дистальный тип РЖ. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации в 2016 г. зарегистрировано 37135 новых случаев развития РЖ, при этом умерло 29549 больных РЖ, что свидетельствует о низкой выживаемости в связи с поздней диагностикой РЖ и отсутствием скрининга предраковых состояний [20]. В настоящее время сохраняются тенденции, отмеченные 5 лет назад: у 66% больных РЖ диагностируют на III и IV стадиях и лишь 6,8% пациентов с впервые диагностированным РЖ выявляют во время профилактических осмотров [8]. По данным регистра



Локализация опухоли в желудке у больных, включенных в исследование, %
*** $p < 0,001$

Application of the neoplasm in the stomach in patients enrolled to the study. *** $p < 0,001$

рака в Новосибирске, РЖ диагностируют на III и IV стадиях у 70% больных [21].

В настоящем исследовании «серия случаев» (при последовательном обращении пациентов в два лечебных учреждения) диагноз РЖ был впервые установлен на III и IV стадиях у 64,2% больных без гендерных различий, у 47,1% выявлены метастазы в лимфатических узлах, у 26,4% — отдалённые метастазы, причём у мужчин их обнаруживали чаще (у 71,4%), чем у женщин (у 28,6%, $p=0,03$).

В отсутствие активного выявления раннего РЖ и предраковых состояний поздняя диагностика РЖ может быть связана со стертой клинической картиной заболевания, особенно на начальных стадиях. Так, только у 24,6% пациентов отмечалась боль в эпигастральной области, обуславливавшая необходимость вмешательства и влияющая на повседневную жизнь. У пациентов с эпигастральной болью и без неё опухоль чаще была локализована в теле желудка, чем в кардиальном ($p=0,001$) и антральном ($p=0,03$) отделах. Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» не различались у пациентов с болью и без неё. При РЖ III и IV стадий больше пациентов с болью в эпигастральной области, чем без неё (85,7% vs 14,3%, $p=0,02$ и 78,9% vs 21,1%, $p<0,001$).

Жалобы на частую и длительную изжогу предъявляли 15 (24,6%) больных независимо от локализации опухолевого процесса. Кислая отрыжка отмечена также у 24,6% больных при более частой локализации опухоли в теле желудка (66,7%), чем в антральном отделе (26,7%, $p=0,04$) и при КЭР (6,7%, $p=0,002$). Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» не различались у пациентов с регургитацией и без неё. У 13 (21,3%) больных наблюдалась частая и длительная тошнота без рвоты. При кардиальном РЖ тошнота возникала чаще (у 87,5%). Кровь в кале или чёрный кал отметили 7 (11,7%) больных.

У 41,2% пациентов установлена отягощённая наследственность по ЗНО: у 18 (21,2%) пациентов по РЖ (родственники первой и второй линии родства) и у 17 (20,0%) — по раку других локализаций. О наличии онкологических заболеваний в семье и у родственников не знали 27,1% пациентов. Таким образом, у 1/3 части пациентов выявлена отягощённая наследственность по РЖ, в связи с чем необходимо проводить скрининг предраковых состояний при любом обращении пациента в поликлинику. Однако, к сожалению, РЖ на III и IV стадиях выявлен у 65,2% пациентов с отягощённой наследственностью по ЗНО и у 88,9% пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РЖ.

Согласно имеющимся данным, около 90% опухолей желудка составляют аденокарциномы, что подтверждают также результаты проведенного нами исследования: аденокарциномы составили

90,6%, из них доля аденокарцином с низкой степенью дифференцировки — 57,6%, включая 18,8% аденокарцином с наличием перстневидных клеток. У 6 (7,1%) больных диагностирована аденокарцинома без указания степени дифференцировки, у 16 (18,8%) — умеренно дифференцированная и у 6 (7,1%) — высокодифференцированная аденокарцинома. Диффузный тип рака обычно представлен недифференцированной карциномой и перстневидно-клеточным раком, реже — низкодифференцированной карциномой. Перстневидно-клеточный рак выявлен у 7,1% больных, недифференцированная опухоль — у 2,4%.

Высокая заболеваемость РЖ, как правило, коррелирует с высоким распространением инфекции *H. pylori* [15]. В ряде исследований «случай—контроль» продемонстрирована значимая связь между наличием инфекции *H. pylori*, выявленной серологически, и риском развития РЖ. У серопозитивных субъектов риск был в 2,1–16,7 раза выше, чем у серонегативных индивидуумов [22, 23]. Результаты проспективных исследований также свидетельствуют о связи между наличием инфекции *H. pylori* и риском развития РЖ [15, 24]. Так, при наблюдении за 1526 субъектами в Японии РЖ развился у 2,9% и только у инфицированных [24].

В ранее проведенном нами проспективном популяционном исследовании не выявлено связи между наличием антител к *H. pylori* и риском развития РЖ как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [25]. Возможно, это связано с высокой распространённостью инфекции *H. pylori* и в группе больных РЖ, и в контрольной группе. В настоящем исследовании 74,1% пациентов с РЖ также были серопозитивными по IgG *H. pylori*, но эрадикационная терапия была проведена только 15,1%, из них лишь у 2 (18,2%) больных антитела к *H. pylori* не выявлены, в то время как у остальных установлен диагностический титр антител (81,8%, $p=0,07$). Однако необходимо отметить, что серологический метод не пригоден для контроля за эрадикацией, так как антитела могут сохраняться длительное время после лечения.

При любой локализации РЖ выявлено больше *H. pylori*-позитивных пациентов, чем *H. pylori*-негативных, при этом у большинства инфицированных пациентов опухоль локализовалась в теле желудка (69,8%, $p<0,001$). Необходимо отметить, что многие пациенты не были осведомлены о том, что такое инфекция *H. pylori*, эрадикационная терапия и для чего ее проводят, чем можно объяснить низкую приверженность к лечению и неудовлетворительные результаты терапии. Доказано, что ранняя эрадикация *H. pylori* достаточна для предотвращения развития дистального РЖ в случае исключения перед лечением наличия неопластических изменений или таких предраковых

состояний, как АГ, кишечная метаплазия и дисплазия [26].

Проспективные исследования продемонстрировали выраженное дозозависимое влияние курения на риск развития РЖ [27]. В настоящем исследовании большинство (72,5%) пациентов отрицали курение в прошлом или в настоящее время и лишь 27,5% пациентов (19: 18 мужчин и 1 женщина) указали на то, что курили ранее или курят в настоящее время. Как у курящих, так и у некурящих пациентов опухоль наиболее часто локализовалась в теле желудка.

Значительно меньше данных о связи между потреблением алкоголя и риском развития РЖ [28]. В настоящем исследовании основная часть пациентов с РЖ употребляли алкоголь эпизодически (1–2 раз в месяц или несколько раз в году) (45,5%) или не употребляли совсем (36,4%) в течение последнего года перед обследованием в сравнении с больными, регулярно употреблявшими алкоголь (один раз в неделю и ежедневно) (18,1%, $p=0,001$ и $p=0,02$ соответственно). Возможно, в группу абстинентов вошли лица, ранее употреблявшие алкоголь и прекратившие его приём в связи с болезнью. Различий в частоте употребления алкоголя при разных локализациях опухолевого процесса не выявлено, кроме группы больных раком тела желудка, в которой было достоверно больше лиц, эпизодически употреблявших алкоголь, в сравнении с теми, кто принимал его регулярно (47,6% vs 21,4%, $p=0,01$).

Результаты оценки уровня биомаркеров атрофии у пациентов с РЖ достаточно противоречивы. Так, в одном индийском исследовании с включением 30 пациентов с РЖ без выделения интестинальной и диффузной форм рака средний уровень ПГИ и соотношение ПГИ/ПГII в группе больных с РЖ оказались статистически ниже ($87,2 \pm 42,4$ мкг/л и 4,3), чем в контрольной группе ($158,1 \pm 78,9$ мкг/л и 7,2, $p < 0,001$), но в пределах нормальных значений, рекомендованных производителем («Biohit», Финляндия). Более того, отрезные точки (cut off value) биомаркеров

в диагностике РЖ были очень высокими: для ПГИ 115,3 мкг/л (Se 83,3%, Sp 66,7%) и для соотношения ПГИ/ПГII 6,25 (Se 87,7%, Sp 73,3%) [29]. В этой работе средние показатели биомаркеров у здоровых, как и отрезные точки для прогноза РЖ, значительно выше показателей, полученных в ранее проведенных нами эпидемиологических исследованиях [25]. Индийские авторы объясняют это возможными различиями в массе париетальных клеток в разных популяционных группах. В настоящем исследовании мы анализировали показатели биомаркеров атрофии только в группе пациентов с РЖ (без группы сравнения). Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели»: ПГИ, ПГII, гастрин-17 и соотношение ПГИ/ПГII, у пациентов с РЖ были в пределах референсных значений, но при большом индивидуальном разбросе (см. таблицу) и отсутствии гендерных различий.

При этом более чем у 43,2% обследованных уровень ПГИ соответствовал наличию у них фундальной атрофии, преимущественно выраженной (32,1% с уровнем ПГИ менее 30 мкг/л и 11,1% с ПГИ 31–50 мкг/л). У 2 больных серологически выявлена мультифокальная атрофия, еще у 2 низкие показатели ПГИ и гастрин-17 были зафиксированы после гастрэктомии. Не очень понятным и вызвавшим удивление стало выявление у нескольких больных РЖ (у 2 мужчин с РЖ в теле и кардиальном отделе) крайне высоких значений ПГИ (выше 400 мкг/л). Поскольку раньше, при тестировании более чем тысячи сывороток, ни в эпидемиологических исследованиях, ни в клинической практике [30] мы не наблюдали такого феномена, был проведен повторный анализ и исключены ошибки и возможные технические погрешности (при заборе крови, хранении сывороток и др.). В таких случаях требуется экспертная оценка морфологического материала.

Нормальные уровни пепсиногенов при РЖ обнаруживали и другие авторы. Так, в исследовании, проведенном J.V. So и соавт. [31], 46 пациентов с РЖ и 70 человек из контрольной группы

Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» в общей группе пациентов с раком желудка
Mean values of «GastroPanel» biomarkers in the total group of stomach cancer patients

Показатели «ГастроПанели» «GastroPanel» scores	Среднее значение (M±δ) Me (25%; 75%) Mean (M±δ) Me (25%; 75%)
ПГИ, мкг/л PGI, mcg/l	93,8±97,8 70,4 (20,2; 133,2)
ПГII, мкг/л PGII, mcg/l	20,1±26,9 12,0 (6,5; 22,5)
ПГИ/ ПГII PGI/PGII	6,4±5,3 5,4 (2,2; 9,2)
Гастрин-17, пмоль/л Gastrin-17, pmol/l	19,2±19,4 11,6 (3,9; 28,2)

в течение одного года находились под наблюдением, в процессе которого у них измеряли уровни сывороточных пепсиногенов. Средний уровень ППГ у пациентов с РЖ и в контрольной группе оказался достаточно высоким: 83,5 и 60,9 мкг/л соответственно. В одном российском исследовании при анализе сывороток крови больных с аденокарциномой желудка и условно здоровых лиц без ЗНО установлено, что уровни ППГ и ППГII, а также соотношение ППГ/ ППГII у них не различались [32].

Исследовательской группой под руководством проф. P. Malfertheiner [33] была проведена оценка уровней серологически выявленных маркеров атрофии при РЖ. В анализ были включены 59 пациентов с интестинальным РЖ и 59 — с диффузным типом согласно классификации Laugen, а также выделены субгруппы по локализации опухолей: дистальные и проксимальные. Забор биоптатов осуществляли также из слизистой оболочки, окружающей опухоль. У пациентов с интестинальным РЖ в сочетании с признаками атрофии слизистой оболочки и наличием кишечной метаплазии показатели ППГ и соотношения ППГ/ППГII были статистически ниже, чем у пациентов без атрофии [33]. У пациентов с диффузным РЖ значение соотношения ППГ/ППГII оказалось значимо выше, чем у больных интестинальным РЖ (10,4 vs 6,8, $p=0,003$) [33].

В проведенном нами исследовании не выявлено статистически значимых различий при сравнении двух групп больных: с аденокарциномой разной степени дифференцировки и с низкодифференцированной аденокарциномой, включающей перстневидные клетки, перстневидно-клеточным раком и недифференцированной опухолью. Также не выявлено различий в уровнях ППГ в зависимости от локализации опухоли (проксимальная или дистальная) и при разных стадиях заболевания.

Таким образом, определяющим фактором для низких показателей пепсиногенов у пациентов с РЖ в немецком исследовании были атрофия слизистой оболочки желудка и CagA-позитивность *H. pylori*. Это подтверждают и результаты настоящего исследования, в котором выявлены достоверно низкие средние показатели ППГ у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией (в тех случаях, когда получали биоптаты из слизистой оболочки, окружающей опухоль). Так, самый высокий средний показатель ППГ был установлен у пациентов с кардиальным РЖ — $124,0 \pm 141,8$ мкг/л, а самый низкий — у пациентов с морфологически подтвержденной фундальной атрофией — $36,2 \pm 63,5$ мкг/л ($p=0,04$). Достоверные различия были выявлены также между средними показателями ППГ у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией и пациентов с раком в теле ($p=0,04$) и в антральном отделе ($p=0,04$) желудка. У паци-

ентов с опухолью в теле желудка уровень ППГ до 50 мкг/л (признак умеренной и выраженной фундальной атрофии) выявляли достоверно чаще, чем выше 160 мкг/л (47,2% против 13,2%, $p<0,001$), а при локализации опухоли в антруме достоверно чаще фиксировали уровень ППГ в пределах от 51 до 160 мкг/л (56,3%), чем выше 160 мкг/л (18,8%, $p=0,04$).

При проведении корреляционного анализа по Спирману установлены связи, схожие с полученными нами в эпидемиологическом исследовании [34]: уровня ППГ с возрастом — отрицательная ($r=-0,233^*$, $p=0,037$), уровня гастрин-17 с возрастом — положительная ($r=0,221^*$, $p=0,047$), между уровнями ППГ и ППГII — положительная ($r=0,589^{**}$, $p<0,001$). У лиц моложе 40 лет соотношение ППГ/ППГII было в 2 раза выше ($11,5 \pm 6,3$), чем у пациентов старше 40 лет ($5,9 \pm 4,9$, $p=0,007$), что также характерно для популяции.

На основании результатов мета-анализа с оценкой более 40 исследований, включавших 300000 человек, K. Miki и соавт. [35] сделали заключение, что тесты на определение сывороточных пепсиногенов менее ценны для скрининга РЖ, чем для идентификации пациентов с предраковыми изменениями, т.е. с высоким риском развития РЖ.

Выводы

Исследование «серия случаев» рака желудка показало преобладание корпусной локализации рака желудка при высокой частоте наиболее злокачественных форм; высокий уровень инфицированности пациентов *H. pylori*, но редкие попытки проведения эрадикационной терапии при общей низкой информированности больных об инфекции и необходимости её эрадикации; недоучет в амбулаторной практике отягощенной наследственности по раку желудка как независимого фактора риска развития этого заболевания; диагностирования рака желудка преимущественно в запущенных стадиях.

Не выявлено связи уровня пепсиногенов с локализацией, стадией и морфологическим типом опухоли. Средние значения биомаркеров функционального состояния желудка были в пределах референсных значений, но более чем в 40% случаев они соответствовали фундальной атрофии разной степени выраженности. Эти изменения, как и при отягощенной по раку наследственности, могли быть выявлены на стадии предрака или раннего рака желудка, поэтому эти случаи нужно рассматривать как упущенную возможность.

Работа выполнена в рамках ГЗ № 0324-2018-0002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
- Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006 Jan 21; 12(3):354-62.
- Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W., Fraumeni J.F. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265:1287-9.
- Brown L.M., Devesa S.S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am 2002; 11:235-56.
- Raghnath A., Hungin A.P., Wooff D., Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastroesophageal reflux disease: systematic review. Br Med J 2003; 326:737.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992 Dec 15;52(24):6735-40.
- McMichael A.J., McCall M.G., Hartshorne J.M., Woodings T.L. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. Int J Cancer 1980; 25:431-7.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.; 2014. 226 с. [Davydov M.I., Aksel Ye.M. Statistical data on malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. M.; 2014. 226 p.]
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49.
- Zheng H., Takahashi H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. J Clin Pathol 2007; 60:273-7.
- Agréus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L., Malfertheiner P. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012; 47(2):136-47.
- Пасечников В.Д., Чуков С.З. Предраковые изменения желудка и возможности эрадикационной терапии в профилактике *H. pylori*-ассоциированного рака желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 3:52-7 [Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. Stomach premalignant conditions and potential of eradication therapy to prevent *H.pylori*-associated stomach cancer. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2006; 3:52-7].
- An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The Eurogastt Study Group. Lancet 1993; 341:1359-62.
- Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000 Aug;47(2):251-5.
- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2):45-51.
- Yanaoka K., Oka M., Yoshimura N., Mukoubayashi C., Enomoto S. et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. Int J Cancer 2008;123:917-26.
- Sanduleanu S., Jonkers D., De Bruine A., Hameeteman W., Stockbrugger R.W. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:379-88.
- Stalnikowicz R., Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. Arch Intern Med 1990; 150:2022-6.
- Levine P.H., Stemmermann G., Lennette E.T., Hildesheim A., Shibata D., Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. Int J Cancer 1995; 60:642-4.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость, смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Стрaчуцкого, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБНУ МИЦ радиологии МЗ России; 2018. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). ed.: A.D. Kaprin, V.V. Strachunsky, G.V. Petrova. M.: Gertsen Moscow oncological research institute, branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of healthcare of the Russian Federation; 2018. 250 p.]
- Опенко Т.Г., Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. Рак желудка в Новосибирске на рубеже тысячелетий (тренды заболеваемости и смертности, возможности профилактики). Вopr onkol 2013; 59(6):708-13 [Openko T.G., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Simonova G.I. Stomach cancer in Novosibirsk at the milestone of the millennium (trends of morbidity and mortality, options for prevention). Vopr onkol 2013; 59(6):708-13].
- Hu P.J., Mitchell H.M., Li Y.Y., Zhou M.H., Hazell S.L. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations on the detection of this bacterium in gastric cancer cases. Am J Gastroenterol 1994; 89:1806-10.
- Barreto-Zuniga R., Maruyama M., Kato Y., Aizu K., Ohta H., Takekoshi T., Bernal S.F. Significance of *Helicobacter pylori* infection as a risk factor in gastric cancer: serological and histological studies. J Gastroenterol 1997; 32:289-94.
- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-9.
- Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y. et al. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. Anticancer Res 2016 Jan; 36(1):247-53.
- Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S., Seppälä K., Aromaa A., Knept P. et al. Gastric cancer in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study. Int J Cancer 2011; 128:433-9.
- Koizumi Y., Tsubono Y., Nakaya N., Kuriyama S., Shibuya D., Matsuoka H., Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. Int J Cancer 2004; 112:1049-55.
- Franceschi S., La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. Dig Dis 1994; 12:276-89.
- Parthasarathy G., Maraju N.K., Kate V., Ananthakrishnan N., Sridhar M.G. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach. Trop Gastroenterol 2007 Oct-Dec;28(4):166-70.
- Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Неинвазивная диагно-

- стика фенотипа гастрита в клинической практике: анализ первой тысячи исследований. Экспер и клин гастроэнтерол 2015; 3:26-30 [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V. Noninvasive diagnostics of gastritis phenotype in clinical practice: analysis of the first 1000 cases. Ekspert i klin gastroenterol 2015; 3:26-30].
31. So J.B., Yeoh K.G., Mochala S., Chachlani N., Ho J., Wong W.K., Mack P., Goh P.M. Serum pepsinogen levels in gastric cancer patients and their relationship with *Helicobacter pylori* infection: a prospective study. Gastric Cancer 2002;5(4):228-32.
32. Соснина А.В., Сорокина Н.Н., Аутеншлюс А.И., Морозов Д.В. и др. Взаимосвязь уровней пепсиногенов в сыворотке крови с патогистологическими параметрами аденом и аденокарцином желудка. Клинический журнал гастроэнтерологии и гепатологии 2013;2:21-3 [Sosnina A.V., Sorokina N.N., Autenshlus A.I., Morozov D.V. et al. Association of serum pepsinogen level with histological properties of stomach adenomas and adenocarcinomas. Klin labor diagn 2013; 2:21-3].
33. Bornschein J., Selgrad M., Wex T., Kuester D., Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. BMC Gastroenterol 2012; 12:10.
34. Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori* инфекции. Экспер и клин гастроэнтерол 2016; 133(9):8-13 [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V. Prevalence and features of fundic atrophic gastritis in population with high rate of *Helicobacter pylori* infection. Ekspert i klin gastroenterol 2016; 133(9):8-13].
35. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer 2006; 9:245-53.

Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации

Н.Н. Дехнич¹, Р.С. Козлов², О.А. Саблин³, Е.А. Прищепова⁴

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кафедра факультетской терапии, г. Смоленск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ОГБУЗ «Рославльская центральная районная больница», г. Рославль, Российская Федерация

***Helicobacter pylori* infection diagnostics and choice of eradication treatment: results of inquiry of doctors from different regions of Russian Federation**

N.N. Dekhnich¹, R.S. Kozlov², O.A. Sablin³, Ye.A. Prischepova⁴

¹ Smolensk state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. Smolensk state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, the Russian Federation

³ Nikiforov All-Russian center of the emergency and radiation, Emercom of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Roslavl central regional hospital, Roslavl, Russian Federation

Цель исследования. Оценить знания врачей о методах диагностики и схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен опрос 261 врача лечебно-профилактических учреждений в 15 горо-

Aim of investigation. To estimate doctors' awareness on diagnostic methods and eradication treatment modes of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in routine clinical practice.

Material and methods. Overall 261 doctors of healthcare institutions in 15 cities of Russia (Orel, St.

Дехнич Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Dekhnich Natalya N. — MD lecturer, chair of internal diseases, faculty course, Smolensk state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: n.dekhnich@mail.ru; 214019. Smolensk, Krupskoy St., 28

Козлов Роман Сергеевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46а

Kozlov Roman S. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, director of scientific research institute of antimicrobial chemotherapy, Smolensk state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: 214019. Smolensk, Kirov St., 46a

Саблин Олег Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России. Контактная информация: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

Sablin Oleg A. — MD, PhD, professor, head of clinical Department of internal diseases and occupational pathology, Nikiforov All-Russian center of the emergency and radiation of Emercom of Russia. Contact information: 194044. St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 4/2

Прищепова Елена Александровна — врач-терапевт ОГБУЗ «Рославльская ЦРБ». Контактная информация: 216500, Смоленская область, Рославльский район, г. Рославль, 4-й Красноармейский переулок, д. 6а

Prischepova Yelena A. — physician, Roslavl central regional hospital. Contact information: 216500. Smolensk region, Roslavl region, Roslavl, 4th Krasnoarmeysky Lane, 6a

Поступила: 22.10.2017 / Received: 22.10.2017

дах России (Орел, Санкт-Петербург, Великий Новгород, Смоленск, Красноярск, Ульяновск, Краснодар, Архангельск, Ярославль, Уфа, Брянск, Калининград, Нижний Новгород, Москва, Тюмень) в 2016–2017 гг. Сбор данных предусматривал добровольное анонимное анкетирование с использованием опросника, состоящего из 12 вопросов, ответы на которые позволят оценить знания врачей о показаниях к определению *H. pylori*, методах диагностики инфекции, вызываемой этими бактериями, и используемых схемах антигеликобактерной терапии.

Результаты. Первичную диагностику *H. pylori* при язвенной болезни и хроническом гастрите проводят 85 и 84% опрошенных врачей соответственно, ГЭРБ — 59,4%, гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, — 32%, MALT-лимфоме — 32%, раке желудка — 30,7%, аутоиммунной тромбоцитопении — 16,8% респондентов. Для первичной диагностики инфекции врачи используют преимущественно инвазивные методы: гистологический метод (41,8%) и быстрый уреазный тест (38%). Неинвазивные методы диагностики *H. pylori*: дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале и серологический метод, применяют 29,5; 32,2 и 34,4% респондентов соответственно. Из 241 описанной схемы антигеликобактерной терапии первой линии 49,8% респондентов отметили полностью адекватную терапию, соответствующую рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Из указанных схем упоминалась преимущественно стандартная тройная терапия на основе кларитромицина, в том числе в комбинации с препаратом висмута. Для контроля эффективности эрадикации *H. pylori* адекватные неинвазивные методы, такие как дыхательный тест и определение антигена в кале, используют 17,4 и 16,2% респондентов соответственно. Неадекватный контроль с применением серологического метода и быстрого уреазного теста рекомендовали 10,7 и 6,6% опрошенных врачей соответственно. При выборе компонентов антигеликобактерной терапии второй линии 34,8% схем соответствовали рекомендациям РГА. Квадротерапию с препаратом висмута рекомендовали 28% врачей, тройную терапию на основе левофлоксацина — 6,8%.

Выводы. В целом врачи из различных регионов Российской Федерации информированы о методах первичной диагностики инфекции *H. pylori*, показаниях к проведению соответствующего лечения и составе терапии первой линии. Однако требуются дополнительные образовательные мероприятия, направленные на информирование врачей о необходимости проведения эрадикации *H. pylori*, методах контроля ее эффективности, составе терапии второй линии и дозировании лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антигеликобактерная терапия, диагностика.

Petersburg, Veliky Novgorod, Smolensk, Krasnoyarsk, Ulyanovsk, Krasnodar, Arkhangelsk, Yaroslavl, Ufa, Bryansk, Kaliningrad, Nizhny Novgorod, Moscow and Tyumen) were surveyed in 2016–2017. Data acquisition provided voluntary anonymous application of questionnaire consisting of 12 questions that will allow estimating knowledge of indications to *H. pylori* testing, diagnostic methods for this infection and utilized antihelicobacter treatment modes.

Results. Primary diagnostics of *H. pylori* infection is carried out at peptic ulcer and chronic gastritis by 85 and 84% of surveyed doctors, at GERD — by 59.4%, at NSAID-related gastropathy — by 32%, at MALT lymphoma - by 32%, at stomach cancer — by 30.7% and at autoimmune thrombocytopenia — by 16.8% respectively. Primary diagnostics of infection is based mainly on invasive methods: histological method (41.8% of respondents) and rapid urease test (38%). Noninvasive diagnostic methods for *H. pylori* infection: ¹³C urea breath test, stool test for *H. pylori* antigens and serological method were applied by 29.5%; 32.2% and 34.4% of respondents respectively. Of 241 described antihelicobacter first-line treatment modes 49.8% of respondents checked completely adequate treatment in accordance to the Russian Gastroenterological Association (RGA) guidelines. Of specified modes mainly clarithromycin-based standard triple therapy, including combination to the bismuth agent was mentioned. *H. pylori* eradication efficacy control is carried out by adequate invasive tests, such as urea breath test and fecal antigen test being utilized by 17.4 and 16.2% of respondents respectively. The inadequate control using serological method and rapid urease test was recommended by 10.7 and 6.6% of surveyed doctors respectively. At the choice of second line antihelicobacter therapy mode components 34.8% of doctors complied to RGA guidelines. Quadrotherapy with bismuth agent was advocated by 28% of doctors, levofloxacin-based triple therapy by 6.8%.

Conclusions. Overall, doctors from different regions of the Russian Federation are well aware of the primary diagnostic methods of *H. pylori* infection, indications for eradication therapy and first-line treatment mode. However, additional education is required to inform doctors on necessity for *H. pylori* eradication, efficacy control methods, mode of second line treatment and drug dosages.

Key words: *Helicobacter pylori*, antihelicobacter therapy, diagnostics.

Для цитирования: Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):33-41
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-33-41

For citation: Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Sablin O.A., Prischepova Ye.A. *Helicobacter pylori* infection diagnostics and choice of eradication treatment: results of inquiry of doctors from different regions of Russian Federation. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 33-41
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-33-41

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — возбудитель широко распространенной хронической инфекции, с которой связано развитие хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), атрофического гастрита. Установлено, что 89% случаев развития некардиального рака желудка обусловлены длительным течением инфекции *H. pylori* [1]. Кроме того, с *H. pylori* связано развитие MALT-лимфомы желудка, диспепсии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, необъяснимой железодефицитной анемии и дефицита витамина В₁₂ [2–5]. *H. pylori*-позитивные индивидуумы являются главным резервуаром для передачи данной инфекции в популяции.

К настоящему времени получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что эрадикация *H. pylori* тормозит прогрессирование воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, восстанавливает нормальные механизмы желудочной секреции, предупреждает развитие *H. pylori*-ассоциированной ЯБ, уменьшает риск развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка [6]. Эффективная эрадикация *H. pylori* в некоторых случаях приводит к ликвидации MALT-лимфомы желудка [7]. Кроме того, эффективная антигеликобактерная терапия снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина [8–10]. Доказано, что эрадикация *H. pylori* способствует уменьшению риска развития некардиального рака желудка у пациентов без атрофических изменений слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии [11]. У больных с атрофией и кишечной метаплазией эрадикация инфекции *H. pylori* уменьшает выраженность проявлений гастрита, однако в полной мере не останавливает прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки в аденокарциному желудка [12], поэтому лечение инфекции *H. pylori* целесообразно проводить до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии. Кроме того, эрадикация *H. pylori* позволяет уменьшить число инфицированных индивидуумов, передающих инфекцию *H. pylori* в популяции.

Согласно отчетам Минздрава, в РФ в последнее десятилетие сохранялась высокая заболеваемость

раком желудка: в 2005 г. этот показатель составил 30,5 случая на 100 тыс. населения, в 2014 г. — 25,9 [13]. Подобная статистика вызывает тревогу и обуславливает необходимость уделять больше внимания медицинской общественности к проблеме своевременной диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

В настоящее время показаниями к диагностике и лечению инфекции *H. pylori* являются: диспепсия, хронический гастрит, ЯБ желудка и ДПК, НПВП-гастропатия, необходимость длительного приема НПВП и аспирина пациентами с ЯБ в анамнезе, необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), аутоиммунная тромбоцитопения, необъяснимая железодефицитная анемия, дефицит витамина В₁₂, MALT-лимфома желудка, состояния после операции по поводу рака желудка, эндоскопической резекции ранних злокачественных новообразований желудка, желание пациента, в том числе имеющего кровных родственников, больных раком желудка [2, 14].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Международного консенсуса Маастрихт V, диагностика инфекции *H. pylori* основывается на применении неинвазивных (дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале) и инвазивных (быстрый уреазный тест, гистологическое исследование, полимеразная цепная реакция гастробиоптата, микробиологическое исследование) методов. Серологические методы исследования крови на наличие антител к *H. pylori* (anti-*Helicobacter pylori* IgG) могут быть использованы в качестве первичной диагностики инфекции [2, 14].

При обнаружении *H. pylori* и наличии показаний к проведению лечения в качестве терапии первой линии рекомендуют стандартную тройную терапию или квадротерапию с препаратом висмута. Стандартная тройная терапия включает ИПП в стандартной дозе, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1000 мг или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки, продолжительность такой терапии 7–14 дней. Увеличение продолжительности терапии с 7 до 14 дней способствует повышению эффективности эрадикации *H. pylori* на 9–10%. Другая мера, приводящая к повышению эффективности стандартной тройной терапии на основе кларитромицина, — добавление висмута трикалия дицитрата по 240 мг 2 раза в сутки. Квадротерапия с препа-

ратом висмута включает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней [14, 15].

Оценку эффективности эрадикации *H. pylori* необходимо осуществлять не ранее чем через 4 нед после окончания курса антигеликобактерной терапии с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченой ^{13}C , или определения антигена *H. pylori* в кале. В том случае, если невозможно применить неинвазивные методы диагностики, могут быть использованы инвазивные методы. Для оценки успешности эрадикации *H. pylori* не рекомендуют использовать только быстрый уреазный тест. Недопустимо применение серологических методов определения антител к *H. pylori* в крови для оценки эффективности эрадикационной терапии [2, 14].

При неэффективности стандартной тройной терапии в качестве терапии второй линии рекомендуют квадротерапию с препаратом висмута или тройную терапию с левофлоксацином. В том случае, если квадротерапия с препаратом висмута неэффективна, в качестве терапии второй линии предлагают использовать тройную терапию с левофлоксацином, которая включает ИПП в стандартной дозе, левофлоксацин 500 мг и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [14].

Несмотря на наличие национальных клинических рекомендаций, в проведенных в России исследованиях были выявлены значительные отличия клинической практики ведения больных, инфицированных *H. pylori*, от существующих стандартов и рекомендаций. Так, по данным многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «Ulcerg», проведенного в 2005 г., рациональная антигеликобактерная терапия была назначена только 18% ($n=250$) из 1398 больных с ЯБ желудка и ДПК. При этом диагностика *H. pylori* до осуществления эрадикации была выполнена у 22,5% пациентов, контроль эффективности эрадикации — лишь у 6,7%, а использованные методы диагностики в большинстве случаев были неадекватными [16]. Согласно результатам исследования «Hp-EuReg», проведенного в российских центрах в 2013–2015 гг., 80% врачей в случае неэффективности антигеликобактерной терапии не намерены назначать новый курс лечения. У 13,5% больных не проводили контроль эффективности эрадикационной терапии [17]. В настоящее время в России недостаточно известна реальная практика ведения пациентов с *H. pylori*.

Цель настоящего исследования — изучить представления врачей о диагностике и выборе схем эрадикации инфекции *H. pylori* в реальной клинической практике в различных регионах Российской Федерации.

Материал и методы исследования

В 2016–2017 гг. проведен опрос 261 врача лечебно-профилактических учреждений в 15 городах России (Орел, Санкт-Петербург, Великий Новгород, Смоленск, Красноярск, Ульяновск, Краснодар, Архангельск, Ярославль, Уфа, Брянск, Калининград, Нижний Новгород, Москва, Тюмень). Сбор данных предусматривал добровольное анонимное анкетирование врачей с использованием опросника, состоящего из 12 вопросов, позволяющих оценить их знания о способах установления показаний к определению *H. pylori*, методах первичной диагностики данной инфекции, используемых схемах антигеликобактерной терапии первой и второй линий, методах и сроках проведения контроля эффективности эрадикации *H. pylori*. Анкетирование во всех центрах проводили по общему «сценарию» в строгом соответствии с инструкцией, прилагаемой к опроснику.

Регистрацию и статистическую обработку полученных данных проводили в программах MS Office Excel 2016 для Windows 10. Описательную статистику выполняли для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). Количественные признаки описывали в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения, качественные признаки представляли в виде долей (%) и абсолютных чисел.

В исследовании принял участие 261 врач (доля женщин 87,7%) в возрасте от 24 до 74 лет (средний возраст $47,5 \pm 12,95$ года). Среди респондентов 57,5% ($n=150$) составили терапевты, 19% ($n=50$) — гастроэнтерологи, 14,2% ($n=37$) — педиатры, 5,7% ($n=15$) — врачи общей практики, 2% ($n=5$) — клинические фармакологи, 0,8% ($n=2$) — колопроктологи, 0,8% ($n=2$) — эндоскописты. Средний стаж работы респондентов по специальности $20,56 \pm 12,94$ года.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам анкетирования, первичную диагностику *H. pylori* при ЯБ и хроническом гастрите проводят 85% ($n=221$) и 84% ($n=219$) опрошенных соответственно, ГЭРБ — 59,4% ($n=155$), НПВП-гастропатии — 32% ($n=84$), MALT-лимфоме — 32% ($n=84$), раке желудка — 30,7% ($n=80$), аутоиммунной тромбоцитопении — 16,8% ($n=44$) респондентов.

Наиболее часто первичную диагностику инфекции *H. pylori* проводили с использованием инвазивных методов, предусматривающих проведение эзофагогастроуденоскопии и получение биоптатов слизистой оболочки из тела и антрального отдела желудка. На применение гистологиче-

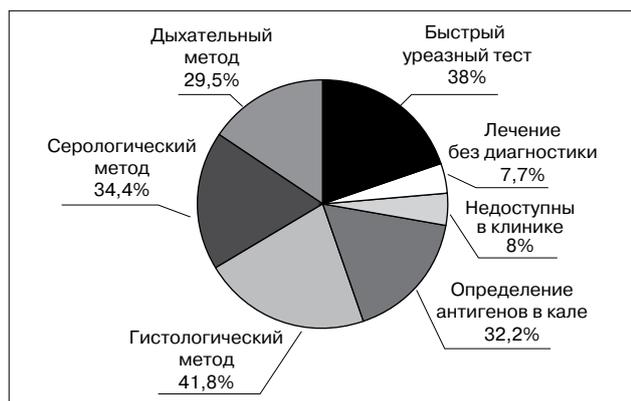


Рис. 1. Частота использования различных методов первичной диагностики *H. pylori* в реальной клинической практике ($n=261$)

Fig. 1. Application rate for various methods of primary *H. pylori* diagnostics in routine clinical practice ($n=261$)

ского метода и быстрого уреазного теста указали 41,8% ($n=109$) и 38% ($n=99$) врачей соответственно. Неинвазивные методы диагностики *H. pylori*, такие как дыхательный тест с мочевиной, меченой ^{13}C , определение антигена *H. pylori* в кале и серологический метод, использовали 29,5% ($n=77$), 32,2% ($n=84$) и 34,4% ($n=90$) респондентов соответственно. Однако 7,7% ($n=20$) опрошенных врачей признались, что назначают лечение без подтверждения наличия инфекции *H. pylori* у больных, а 8% ($n=21$) — указали на недоступность необходимых диагностических методов в клинике (рис. 1).

Оценку указанной антигеликобактерной терапии проводили в соответствии с рекомендациями РГА по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (2012 г.) и ESPGHAN/NASPGHAN по ведению детей и подростков с *H. pylori* (2016 г.) [14, 18]. Однако не все врачи отметили, что проводят антигеликобактерную терапию. Часть врачей (7,7%, $n=20$), преимущественно педиатры ($n=11$), указали, что направляют пациентов к врачу-гастроэнтерологу для назначения эрадикационной терапии. Таким образом, из 261 опрошенного врача 241 практиковал назначение антигеликобактерной терапии. При этом 49,8% ($n=120$) врачей указали адекватные дозы лекарственных препаратов и компоненты терапии первой линии, что соответствовало полностью адекватной терапии по классификации Kunin [19].

Часть (14,9%, $n=36$) респондентов сделали рациональный выбор лекарственных препаратов в составе терапии первой линии, однако не указали их дозировки и продолжительность лечения (рис. 2). Данная терапия была расценена как вероятно адекватная [19]. Таким образом, при выборе лекарственных препаратов, входящих в состав антигеликобактерной терапии первой линии, 64,7% ($n=156$) схем, указанных в опрос-

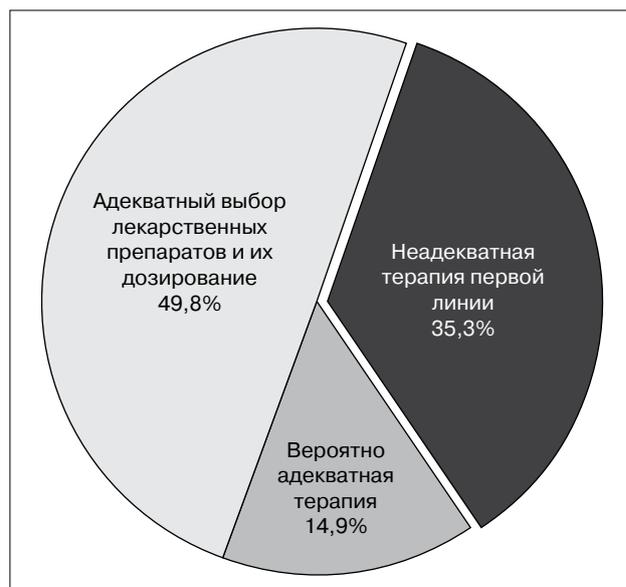


Рис. 2. Выбор терапии первой линии в реальной клинической практике ($n=241$)

Fig. 2. The first-line treatment choice in routine clinical practice ($n=241$)

никах, соответствовали современным рекомендациям.

Из указанных схем адекватной терапии преимущественно упоминалась стандартная тройная терапия, состоящая из ИПП, кларитромицина, амоксициллина или метронидазола, в том числе в комбинации с препаратом висмута (63,1%, $n=152$), в трех (1,2%) случаях — квадротерапия с препаратом висмута, включающая ИПП, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол. Одна (0,4%) рекомендация педиатра содержала комбинацию ИПП, висмута трикалия дицитрата, амоксициллина, метронидазола. Длительность рекомендуемой стандартной тройной терапии варьировала и чаще составляла 10–14 дней (33%, $n=78$), реже — 7 дней (8%, $n=19$). Стандартную 7–14-дневную тройную терапию, усиленную препаратом висмута, рекомендовали 12,4% ($n=30$) опрошенных врачей.

Среди неадекватных назначений были выявлены необоснованные комбинации лекарственных препаратов в составе терапии первой линии (29,8%, $n=72$) и неадекватное дозирование амоксициллина по 500 мг 2–3 раза в сутки (5,4%, $n=13$).

Общие ошибки, допущенные при выборе терапии первой линии для лечения взрослых и детей в случае необоснованной комбинации лекарственных препаратов, заключались:

- в отсутствии ИПП в составе терапии при рациональном выборе антибактериальных препаратов (13,3%, $n=32$);
- в неадекватном выборе антибактериальных препаратов (9,13%, $n=22$);

– в нерациональной замене амоксициллина на амоксициллина клавуланат или ампициллин (7,5%, $n=18$);

– в использовании монотерапии ИПП, препаратом висмута или одним антибиотиком (4,6%, $n=11$);

– в комбинации ИПП с одним антибактериальным препаратом (4,1%, $n=10$);

– в замене кларитромицина на джозамицин или нифурател (2,9%, $n=7$).

Среди опрошенных 37 педиатров 26 назначают антигеликобактерную терапию, при этом стандартная тройная терапия на основе кларитромицина была указана в 46,1% ($n=12$) анкет. В одном случае была описана квадротерапия, состоящая из ИПП, висмута трикалия дицитрата, амоксициллина и метронидазола. Ошибки, допускаемые педиатрами при назначении терапии первой линии, чаще заключались в замене кларитромицина на джозамицин или нифурател (15,4%, $n=4$), амоксициллина на амоксициллина клавуланат (7,7%, $n=2$) в составе стандартной тройной терапии, а также в комбинации ИПП с одним антибактериальным препаратом (7,7%, $n=2$).

При оценке 215 анкет, содержащих описание схем эрадикации *H. pylori*, применяемых при лечении взрослых больных, были выявлены следующие ошибки: неадекватный выбор антибактериальных препаратов в комбинации с ИПП (10,2%, $n=22$), отсутствие ИПП в составе схемы при адекватном выборе антибактериальных препаратов (14,8%, $n=32$), использование монотерапии ИПП, препаратом висмута или одним антибиотиком (5,1%, $n=11$), необоснованная замена амоксициллина на амоксициллин клавуланат или ампициллин (7,4%, $n=16$), комбинация ИПП с одним антибактериальным препаратом (3,7%, $n=8$), замена кларитромицина на джозамицин или нифурател (1,4%, $n=3$).

В качестве контроля эффективности эрадикации *H. pylori* из 241 врача, описавшего антигеликобактерную терапию, адекватными неинвазивными методами, такими как дыхательный тест и определение антигена в кале, предпочли воспользоваться 17,4% ($n=42$) и 16,2% ($n=39$) респондентов, при этом иногда они указывали на недоступность этих методов в клинике. Неадекватный контроль с использованием серологического метода и быстрого уреазного теста рекомендовали 10,7% ($n=26$) и 6,6% ($n=16$) опрошенных соответственно. Менее информативный метод контроля успешности антигеликобактерной терапии, такой как гистологический метод, предложили 12% ($n=29$) респондентов. В успехе уничтожения *H. pylori* с помощью проведенной терапии не сомневались 7% ($n=17$) опрошенных, поэтому не проводили контроль эффективности эрадикации инфекции. В недоступности необходимых диагностических методов в клинике признались 9,1%



Рис. 3. Частота использования различных методов контроля эффективности эрадикации *H. pylori* в реальной клинической практике ($n=241$)

Fig. 3. Frequency of different methods for *H. pylori* eradication efficacy control in routine clinical practice ($n=241$)

($n=22$) респондентов; 31,5% ($n=76$) врачей указали, что рекомендуют проведение контроля эффективности эрадикации, однако не уточнили используемый метод (рис. 3).

Один врач при ответе на вопрос «Рекомендуете ли Вы проводить контроль эффективности эрадикации *H. pylori*?» обосновал отсутствие контроля эффективности лечения тем, что боится повторного заражения через зонд. Неинвазивные методики, такие как дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , или определение антигена в кале с использованием моноклональных антител при условии отмены ИПП за 2 нед до исследования, а антибиотиков и препаратов висмута за 4 нед, более точны в оценке успешности антигеликобактерной терапии и исключают вероятный гастро-гастральный механизм передачи инфекции *H. pylori*.

На вопрос «Через какое время после антигеликобактерной терапии Вы рекомендуете проводить контроль эффективности эрадикации?» 10,4% ($n=25$) респондентов ответили, что проводят контроль сразу по окончании терапии, 72,1% ($n=174$) – через 1–2 мес, 10,7% ($n=26$) – через 2–6 мес, 6,6% ($n=16$) врачей не ответили на вопрос.

Значительное число опрошенных – 39,4% ($n=95$) – признались, что никогда не использовали терапию второй линии в реальной клинической практике, 56% ($n=135$) указали, что рекомендовали терапию второй линии очень редко, а один (0,4%) респондент назначал терапию второй линии более чем 20 пациентам в месяц.

Препараты в составе терапии второй линии указали только 51% ($n=132$) опрошенных. Среди ответивших на данный вопрос 37 (28%) специалистов верно указали состав квадротерапии с препаратом висмута (ИПП, висмута трикалия дици-

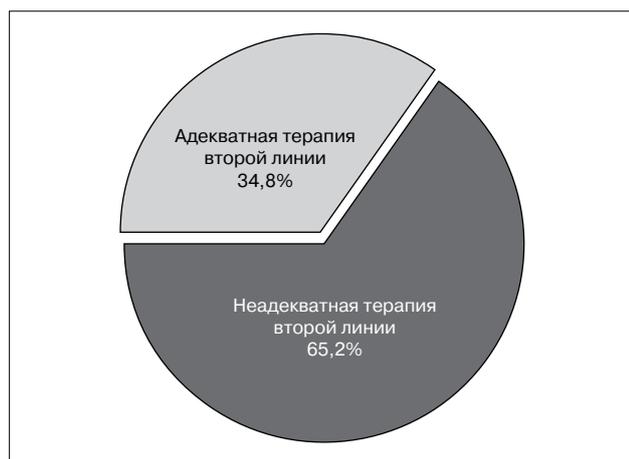


Рис. 4. Выбор терапии второй линии в реальной клинической практике ($n=132$)

Fig. 4. The second line treatment choice in routine clinical practice ($n=132$)

трат, метронидазол, тетрациклин / ИПП, висмута трикалия дицитрат, амоксициллин, метронидазол в педиатрической практике), а 9 (6,8%) врачей — состав тройной терапии с левофлоксацином (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин). Таким образом, адекватную терапию второй линии описали 34,8% респондентов (рис. 4).

Общие ошибки при описании терапии второй линии, применяемой при лечении взрослых и детей:

- необоснованные комбинации антибактериальных препаратов (19,7%, $n=26$);
- использование в качестве терапии второй линии стандартной тройной терапии на основе кларитромицина, усиленной препаратом висмута (12,8%, $n=17$);
- указание состава квадротерапии с препаратом висмута без включения тетрациклина (6%, $n=8$) или самого препарата висмута (5,3%, $n=7$);
- монотерапия висмута трикалия дицитратом (6%, $n=8$), ИПП (3%, $n=4$), джозамицином, кларитромицином или метронидазолом (3,8%, $n=5$).

Из предложенных опрошенными врачами 122 схем терапии второй линии, используемых при лечении взрослых больных, 35,2% ($n=43$) рекомендаций соответствовали стандарту. Среди частых ошибок отмечены нерациональная комбинация антибактериальных препаратов (18,9%, $n=23$), использование в качестве терапии второй линии стандартной тройной терапии на основе кларитромицина, усиленной препаратом висмута (11,5%, $n=14$), указание комбинации ИПП, метронидазола, висмута трикалия дицитрата без включения тетрациклина (6,6%, $n=8$) или комбинации ИПП, метронидазола, тетрациклина без включения препарата висмута (5,7%, $n=7$), монотерапия висмута трикалия дицитратом (6,6%, $n=8$), ИПП (3,3%, $n=4$), джозамицином, кларитромицином или метронидазолом (3,3%, $n=4$).

При анализе схем антигеликобактерной терапии второй линии, рекомендованных для применения в педиатрической практике, отмечено, что только 38,5% ($n=10$) педиатров, проводящих антигеликобактерную терапию, описали состав терапии второй линии, 61,5% ($n=16$) респондентов не указали ее состав. Из приведенных схем лишь 30% ($n=3$) соответствовали современным рекомендациям и включали ИПП, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол ($n=2$) или ИПП, висмута трикалия дицитрат, амоксициллин, метронидазол ($n=1$). Среди неадекватных схем упоминались стандартная тройная терапия, усиленная препаратом висмута (30%, $n=3$), нерациональная комбинация антибактериальных препаратов (30%, $n=3$), монотерапия джозамицином (10%, $n=1$).

Полученные данные свидетельствуют, что врачи лечебно-профилактических учреждений в городах—участниках исследования в той или иной степени информированы об основных показаниях к диагностике инфекции *H. pylori*, таких как ЯБ и хронический гастрит. Тем не менее большинство опрошенных врачей не диагностируют *H. pylori* при НПВП-гастропатии, MALT-лимфоме желудка и аутоиммунной тромбоцитопении.

При выборе методов первичной диагностики *H. pylori* врачи отдают предпочтение гистологическому методу и быстрому уреазному тесту, так как эти методики доступны в большинстве лечебно-профилактических учреждений. Применение инвазивных методов имеет ряд недостатков, связанных с получением ложноотрицательных результатов исследования при предшествующем приеме пациентом ИПП, антибиотиков или препаратов висмута [20]. Наличие выраженной атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка также сопряжено со снижением вероятности обнаружения инфекции с помощью указанных методов. Каждый третий врач рекомендовал для первичной диагностики *H. pylori* высокочувствительные неинвазивные методы (дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , определение антигена в кале, серологический метод). Однако не везде диагностические методики доступны в реальной клинической практике. Часть респондентов отметили, что назначают антигеликобактерную терапию без первичной диагностики *H. pylori*, что не соответствует существующим рекомендациям и стандартам.

При оценке терапии первой линии 64,7% указанных схем соответствовали современным рекомендациям, что свидетельствует о высоком уровне знаний врачей, необходимых при выборе эмпирической антигеликобактерной терапии первой линии. Подобная информированность врачей достигнута благодаря образовательным программам РГА, проведенным в различных регионах РФ за последние годы.

По результатам анкетирования были выявлены пробелы в знаниях врачей о проведении контроля эффективности эрадикации инфекции *H. pylori*. Некоторые респонденты были уверены в эффективности проведенной антигеликобактерной терапии и не рекомендовали оценивать ее эффективность, что является тактической ошибкой при ведении пациентов с инфекцией *H. pylori*. Треть врачей не указали способы контроля. При описании методов контроля использовали преимущественно менее информативные (гистологический метод) и не рекомендуемые (серологический метод, быстрый уреазный тест). Неинвазивные высокочувствительные методы оценки эффективности антигеликобактерной терапии (дыхательный тест, определение антигена в кале) отмечены незначительным числом опрошенных, и не все врачи уточнили, какой дыхательный метод они рекомендуют. Использование дыхательного ХЕЛИК-теста на основе определения аммиака в выдыхаемом воздухе вводит врачей в заблуждение, РГА не рекомендует применять этот тест в клинической практике ввиду отсутствия данных о его чувствительности и специфичности. Дыхательный тест

должен основываться на определении ^{13}C в выдыхаемом воздухе после приема внутрь мочевины, меченной ^{13}C . Часть респондентов отметили недоступность необходимых диагностических методик в клинике.

Выявлены пробелы в знаниях врачей о составе терапии второй линии и дозировании лекарственных препаратов: лишь 34,8% респондентов, согласившихся ответить на вопрос о терапии второй линии, смогли правильно указать её основные компоненты.

Выводы

В целом врачи из различных регионов России информированы о показаниях к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, методах ее первичной диагностики и составе терапии первой линии. Однако требуются дополнительные образовательные мероприятия для информирования врачей о необходимости проведения эрадикации *H. pylori*, методах контроля ее эффективности, составе терапии второй линии и дозировании лекарственных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. International Agency for Research on Cancer. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. IARC Working Group Reports. Vol 8, WHO Press, World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2014.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66(1):6-30.
3. Qu X.H., Huang X.L., Xiong P. et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16:886-96.
4. Franceschi F., Tortora A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014; 19(Supl 1):52-8.
5. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3):714-23.
6. Correa P., Fontham E.T., Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92:1881-8.
7. Chen L.T., Lin J.T., Tai J.J. et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97:1345-53.
8. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or a proton pump inhibitor. *N Engl J Med* 2001; 344:967-73.
9. Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346:2033-8.
10. Chan F., Ching J., Suen B. et al. *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study. *Gastroenterology* 2011; 140:173-4.
11. Leung W.K., Lin S.R., Ching J.Y. et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53:1244-9.
12. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83:253-60.
13. Здравоохранение в России. 2015. Стат.сб./Росстат. М.; 2015. 174 с. [Public health care in Russia. 2015. Reference / Rosstat. M.; 2015. 174 p.]
14. 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., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and the committee of experts. *Helicobacter pylori* infection diagnostics and treatment in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2012; 22(1):87-9].
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: Мейнстрим и новации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(4):4-21 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Mainstream and novation. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2017; 27(4):4-21].
16. Ивашкин В.Т., Страчунский Л.С., Лапина Т.Л., Дехнич Н.Н. и др. Реальная практика ведения пациен-

- тов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в России: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 6:16-21 [Ivashkin V.T., Strachunsky L.S., Lapina T.L., Dehnich N.N. et al. The real practice of managing patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum in Russia: the results of a multicenter pharmacoepidemiological study. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2005; 6:16-21].
17. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров. Доказательная гастроэнтерология 2016; 5(1):9-15 [Bordin D.S., Janova O.B., Abdulhakov R.A. et al. European *Helicobacter pylori* register (Hp-EuReg protocol): first results of Russian centers. Dokazatel'naya gastrojenterologiya 2016; 5(1):9-15].
 18. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K. et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents. JPGN 2017; 64(6):991-1003.
 19. Kunin C.M., Tupasi T., Craig W.A. Use of antibiotics. A brief exposition on the problem and some tentative solutions. Ann Intern Med 1973; 79:555-60.
 20. Megraud F., Bessede E., Lehours F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2014; 19(1):6-10.

Приверженность лечению больных циррозом печени

Е.Р. Олевская, А.И. Долгушина, А.Н. Тарасов, Д.С. Михайлова,
А.Р. Молчанова, А.С. Кузнецова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

Treatment compliance of liver cirrhosis patients

Ye.R. Olevskaya, A.I. Dolgushina, A.N. Tarasov, D.S. Mikhaylova,
A.R. Molchanova, A.S. Kuznetsova

South Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Chelyabinsk, Russian Federation

Цель исследования. Изучить приверженность лечению больных циррозом печени (ЦП).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 43 пациента (17 мужчин, 26 женщин). Средний возраст больных 47,1±11,9 года. ЦП сформировался в исходе вирусного гепатита, алкогольной болезни печени и других заболеваний у 13, 14 и 16 пациентов соответственно. Проанализированы демографические показатели, продолжительность ЦП, этиология и степень тяжести заболевания по Чайльду-Пью, данные опросника «Уровень комплаентности» [Кадыров Р.В. и др., 2014].

Результаты. Зафиксирован высокий уровень общей комплаентности у пациентов с ЦП (91,97±11,3), включая эмоциональную (32,52±4,4) и поведенческую (31,45±5,0) составляющие. Уровень социальной комплаентности зарегистрирован как средний (28,00±3,6). Выявлено отсутствие взаимосвязи приверженности лечению и демографических показателей, а также длительности заболевания. Этиология

Aim of investigation. To investigate treatment compliance of patients with the liver cirrhosis (LC).

Material and methods. Overall 43 patients (17 men, 26 women) were enrolled to original study. Mean age of the patients was 47.1±11.9 years. Development of LC was the outcome of viral hepatitis, alcoholic liver disease and other diseases in 13, 14 and 16 patients respectively. Demographic features, disease duration, etiology, severity according to Child-Pugh score and «compliance level» questionnaire score were analyzed [Kadyrov R.V. et al., 2014].

Results. High level of dental compliance in LC patients was revealed (91.97±11.3), including emotional (32.52±4.4) and behavioral components (31.45±5.0). Social compliance level was estimated as average (28.00±3.6). No relation of treatment compliance to demographic features as well as to disease duration was found. The etiology of LC had no statistically significant impact on treatment compliance degree. Patients with LC of the Child-Pugh class B had highest compliance

Олевская Елена Рафаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», заведующая отделением эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Контактная информация: endo74@mail.ru; 454080, г. Челябинск, ул. Лесопарковая, д. 7А-13

Olevskaya Yelena R. — MD, lecturer, chair of surgery, hospital course, South Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of endoscopy department, Chelyabinsk regional hospital. Contact information: endo74@mail.ru; 454080. Chelyabinsk, Lesoparkovaya St., 7A-13

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Dolgushina Anastasiya I. — MD, PhD, head of the chair of surgery, hospital course, South Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Тарасов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Tarasov Aleksey N. — MD, PhD, professor, chair of surgery, hospital course, South Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Поступила: 13.12.2017 / Received: 13.12.2017

ЦП статистически достоверно не влияла на степень приверженности лечению. Наиболее комплаентны пациенты с ЦП класса В по Чайльду–Пью ($97,00 \pm 7,31$), наименее — класса С ($80,89 \pm 11,73$). Нарастание выраженности энцефалопатии оказывает негативное влияние на приверженность лечению. Эмоциональная комплаентность у пациентов, у которых в анамнезе есть указания на кровотечения, достоверно выше.

Выводы. Выявление факторов, влияющих на приверженность лечению больных ЦП, необходимо для эффективного выбора метода их лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: цирроз печени, лечение, алкогольная болезнь печени.

level (97.00 ± 7.31), while those with Child-Pugh Class C – the lowest (80.89 ± 11.73). Progression of encephalopathy exerts negative impact on treatment compliance. Emotional compliance of patients with the history of bleeding is significantly higher.

Conclusions. Identification of factors that determine treatment compliance of LC patients is required for effective choice of treatment method and complication prophylaxis.

Key words: liver cirrhosis, treatment, viral hepatitis, alcoholic liver disease, compliance.

Для цитирования: Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Михайлова Д.С., Молчанова А.Р., Кузнецова А.С. Приверженность лечению больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):42-49 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-42-49

For citation: Olevskaya Ye.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Mikhaylova D.S., Molchanova A.R., Kuznetsova A.S. Treatment compliance of liver cirrhosis patients. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):42-49 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-42-49

Введение

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития, принципов диагностики, профилактики и лечения многих заболеваний печени, эффективная реализация этих достижений в клинической практике не всегда возможна. Проблема выполнения больными врачебных рекомендаций нередко является ключевой позицией, определяющей результаты лечения [1–3]. Низкая приверженность лечению существенно ухудшает течение и прогноз заболевания [4], сопровождается для пациентов повышенным риском развития осложнений, для общества — экономическими потерями и углублением негативных демографических тенденций [5]. В современной литературе используют несколько терминов, характеризующих степень соблюдения пациентом рекомендаций врача. Среди них наиболее часто употребляемые: «комплаенс» (от англ. compliance — уступчивость, податливость), приверженность лечению (от англ. adherence to medication), «согласие с лечением» (concordance with medication). Некоторые авторы используют еще более широкие понятия: «терапевтическое сотрудничество» и «терапевтический альянс». Перечисленные термины не абсолютно равнозначны, но, несмотря на различие семантики, в условиях повседневной клинической практики эти понятия обычно взаимозаменяемы и используются в основном для характеристики правильности соблюдения больным врачебных назначений [6].

Особое значение проблема приверженности лечению приобретает у больных с хроническими заболеваниями, имеющими прогрессирующее

течение, такими как *цирроз печени* (ЦП) [7–9]. Особенности ЦП являются высокая частота сопутствующих неблагоприятных социальных факторов и развитие печеночной энцефалопатии с когнитивными нарушениями, что может оказать выраженное влияние на приверженность лечению [9]. Пациенты с ЦП, помимо проведения медикаментозного лечения, должны модифицировать образ жизни, соблюдать диету и уметь контролировать ряд клинических параметров (массу тела, артериальное давление и др.) [10]. Эффективность эндоскопического лигирования варикозно-расширенных вен пищевода, являющегося важным компонентом профилактики осложнений ЦП, во многом определяется соблюдением схемы лечения в виде последовательного выполнения сеансов с интервалом не более 1–1,5 мес [11]. При этом проблема оценки комплаенса и возможности повышения приверженности лечению больных ЦП в России мало изучена.

Цель настоящего исследования — изучить приверженность лечению больных циррозом печени.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 43 пациента, госпитализированных в гастроэнтерологическое и хирургическое отделения Челябинской областной клинической больницы в плановом порядке в 2016 г. Выполнение исследования согласовано с этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (протокол № 27). Критерии включения: ЦП, подтвержденный результатами морфологического исследования; согласие на участие в исследовании.

Таблица 1

Характеристика больных циррозом печени, включенных в исследование

Table 1

Features of liver cirrhosis patients included in the study

Показатель	Больные ЦП, абс. число (%) (n=43)
Мужчины	17 (39,5)
Женщины	26 (60,5)
Средний возраст, годы (M±m)	47,19±11,9
Длительность заболевания с момента постановки диагноза, мес (M±m)	51,6±52,4
Образование:	
высшее	12 (27)
среднее специальное	18 (42)
среднее	13 (31)
Этиология ЦП	
Алкогольный, алкогольный + HBV	14 (32,6)
НСV*	5 (11,6)
HBV**	8 (18,65)
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	1 (2,3)
Аутоиммунный гепатит	5 (11,6)
Первичный билиарный ЦП	2 (4,7)
Вторичный билиарный ЦП	1 (2,3)
Криптогенный ЦП	7 (16,3)
Класс ЦП по Чайльду–Пью и осложнения	
Класс:	
А	10 (23)
В	24 (56)
С	9 (21)
Печеночная энцефалопатия, степень	
0	10 (23)
I	15 (35)
II	18 (42)
Кровотечение из варикозно-расширенных вен в анамнезе	27 (63)

* ЦП в исходе вирусного гепатита С. ** ЦП в исходе вирусного гепатита В.

довании. Критерии исключения: печеночная энцефалопатия III–IV степени, психические заболевания, гепатоцеллюлярная карцинома, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в течение предшествующих 5 дней, тяжелая сопутствующая патология внутренних органов в стадии декомпенсации.

Среди больных преобладали женщины, большинство пациентов — лица среднего возраста (табл. 1). Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила от 2 мес до 16 лет. У 1/3 пациентов диагностирован алкогольный ЦП, практически столько же было больных ЦП вирусной этиологии. Характеризуя в целом совокупность больных, можно отметить, что преобладали пациенты с ЦП класса В по Чайльду–Пью. Более

половины пациентов, включенных в исследование, перенесли как минимум один эпизод желудочно-кишечного кровотечения. Большинство обследованных больных имели среднее специальное образование.

Обследование пациентов проведено в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [12]. Сбор анамнеза больных дополняли тестированием с использованием опросника AUDIT. Степень выраженности печеночной энцефалопатии определяли согласно критериям West Haven, исходя из уровня сознания, когнитивных функций, поведенческих расстройств, а также с помощью теста связи чисел [13, 14]. С целью дифференциальной диагностики печеночной энцефалопатии и энцефалопатии другого генеза боль-

Таблица 2

Показатели комплаентности больных циррозом печени

Table 2

Compliance scores of patients with liver cirrhosis

Составляющие комплаентности	Среднее значение (M±m) уровня комплаентности больных ЦП (n=43)	Референтное значение*		
		невыраженная комплаентность	средневыраженная комплаентность	выраженная комплаентность
Эмоциональная	32,52±4,4	0–15	16–29	30–40
Поведенческая	31,45±5,0	0–15	16–29	30–40
Социальная	28,00±3,6	0–15	16–29	30–40
Общая	91,97±11,3	0–40	41–80	81–120

*Использованы референтные значения, указанные в опроснике «Уровень комплаентности».

ных направляли на консультацию к неврологу. Для оценки приверженности пациентов лечению применяли опросник «Уровень комплаентности» [Кадыров Р.В. и др., 2014] [8]. На основании результатов анкетирования выделяли социальную комплаентность (стремление выполнять предписания врача, обусловленное ориентацией на социальное одобрение), эмоциональную комплаентность (склонность к соблюдению врачебных рекомендаций, обусловленная повышенной впечатлительностью и чувствительностью), поведенческую комплаентность (стремление к соблюдению врачебных рекомендаций, направленное на преодоление болезни, воспринимаемой как препятствие) и общую комплаентность как сумму полученных значений. Оценку результатов проводили с использованием программы SPSS21. Достоверность различий анализировали с помощью непараметрических методов, используя критерий Краскела–Уоллеса для множественных сравнений и Манна–Уитни для парной выборки. Корреляцию оценивали с помощью критерия Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В литературе представлено большое количество публикаций, посвященных оценке приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5, 15, 16], однако данная проблема у больных с ЦП практически не изучена [9, 10]. Впервые для оценки степени приверженности лечению больных ЦП нами использован опросник «Уровень комплаентности», предназначенный для тестирования пациентов с хроническими заболеваниями, при которых требуется продолжительное лечение [8].

Необходимо отметить, что исследование проводили у пациентов, изначально настроенных на терапию, что подтверждается фактом госпи-

тализации в специализированный стационар [5]. Зафиксирован высокий уровень общей комплаентности пациентов с ЦП, поступивших в стационар для планового лечения (табл. 2), включая эмоциональную и поведенческую составляющие. Уровень социальной комплаентности зарегистрирован как средний, что свидетельствует о недостаточно конструктивных отношениях между врачом и больным. Отсутствие доверительного взаимодействия врача и пациента в качестве предиктора низкой приверженности лечению описывают многие авторы [15], подтверждая важность содружества врача и больного для достижения их общей цели — выздоровления больного.

Исследование продемонстрировало отсутствие взаимосвязи уровня приверженности лечению и демографических показателей: пола ($p=0,41$), возраста ($p=0,97$), образования ($p=0,95$), а также длительности заболевания ($p=0,47$).

Этиология ЦП не оказывала выраженного влияния на общую, эмоциональную ($p=0,53$) и социальную ($p=0,89$) комплаентность, однако поведенческая составляющая была достоверно ниже в группе алкогольного ЦП ($p=0,039$), что свидетельствует о более пассивном отношении этой группы пациентов к заболеванию. В литературе отмечено, что алкоголизм является фактором, «разрушающим» комплаентность [16]. Деформация личности, присущая пациентам, злоупотребляющим алкоголем, невыраженная самооценка снижают мотивацию к выполнению врачебных назначений, препятствуют восприятию болезни как преграды (рис. 1).

Выявлена значимая взаимосвязь степени приверженности лечению и степени тяжести ЦП (рис. 2). Наиболее привержены лечению пациенты с ЦП класса В по Чайльдсу–Пью, наименее — класса С. Высокий уровень комплаентности пациентов с ЦП класса В, по нашему мнению, обусловлен наличием развернутой клинической картины ЦП, что мотивирует пациентов к адекватному соблюдению рекомендаций. Наоборот, тяжелое течение заболевания у больных ЦП клас-

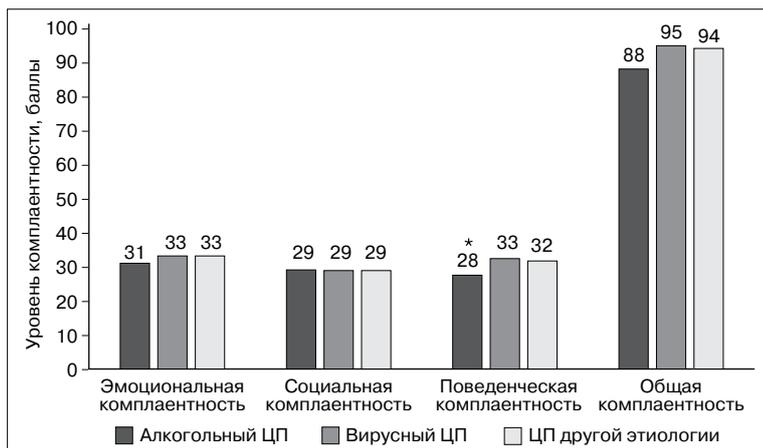


Рис. 1. Уровень комплаентности в зависимости от этиологии цирроза печени

* Достоверные различия в уровне поведенческой комплаентности между группами алкогольный ЦП и вирусный ЦП ($p=0,027$), алкогольный ЦП и ЦП другой этиологии ($p=0,019$)

Fig. 1. Compliance level according to liver cirrhosis etiology
* Significant differences in behavioral compliance level between alcoholic LC and viral LC ($p=0.027$), alcoholic LC and LC of other etiology ($p=0.019$)

са С снижало как общую комплаентность, так и ее составляющие до среднего уровня.

Пациенты с начальными клиническими проявлениями ЦП класса А занимали среднюю пози-

цию, возможно, недостаточно осознавая опасность заболевания. По данным литературы, бессимптомное или малосимптомное течение болезни — один из предикторов невыраженной приверженности лечению [17, 18]. В отсутствие выраженных клинических проявлений ЦП может быть выявлен практически случайно, больные продолжительное время могут не знать о заболевании и часто недооценивают важность лечения.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают научные данные о том, что энцефалопатия оказывает влияние на способность пациента следовать рекомендациям врача ($p=0,01$), причем во всех компонентах комплаентности (табл. 3) [19]. При выраженной энцефалопатии возможность формирования терапевтического сотрудничества затруднена из-за нарушений памяти и снижения когнитивной функции мозга.

Увеличение степени тяжести энцефалопатии статистически значимо оказывает негативное влияние на приверженность лечению (рис. 3). Поскольку стационарное лечение таких больных контролирует медицинский персонал, основные

Таблица 3

Комплаентность больных ЦП различных этиологии и течения

Table 3

Compliance of patients with LC of different etiology and course

Цирроз печени	Комплаентность			
	эмоциональная	социальная	поведенческая	общая
Этиология ЦП				
Алкогольный	31,22±4,6	29,33±2,91	27,67±4,61	88,22±10,61
Вирусный	33,33±4,18	29,17±4,17	32,58±4,46	95,08±12,2
ЦП другой этиологии*	32,59±4,6	28,82±3,77	32,36±5,04	94,05±11,22
Класс ЦП по Чайльду–Пью и осложнения				
Класс:				
А	32,5±4,9	30,4±3,8	32,1±4,6	95,00±12,3
В	33,79±2,96	30,0±3,5	33,21±4,11	97,00±7,31
С	28,67±5,33	26,00±3,93	26,22±4,52	80,89±11,73
Кровотечение из варикозно-расширенных вен в анамнезе:				
— есть	33,89±3,03	29,22±3,34	32,52±4,39	96,07±8,21
— нет	30,19±5,5	28,69±4,22	29,63±5,8	88,51±14,6
Печеночная энцефалопатия, степень:				
0	34,7±3,05	29,7±4,3	33,9±4,77	98,8±9,9
I	33,87±2,2	30,67±2,16	33,13±3,96	98,20±5,4
II	30,17±4,44	27,28±3,65	28,67±4,58	86,5±12,58

* ЦП другой этиологии включают первичный и вторичный билиарный ЦП, аутоиммунный гепатит, криптогенный ЦП, НАЖБП

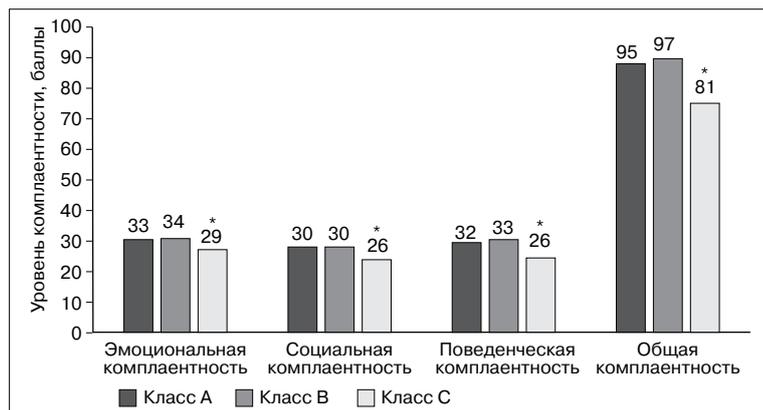


Рис. 2. Взаимосвязь уровня комплаентности и класса ЦП по Чайльду–Пью

*Достоверные различия в уровне комплаентности больных ЦП классов А и С ($p < 0,05$), В и С ($p < 0,05$)

Fig. 2. Association of compliance level and LC Child-Pugh class
*Differences in compliance level were statistically significant for LC classes A and C ($p < 0.05$), B and C ($p < 0.05$)

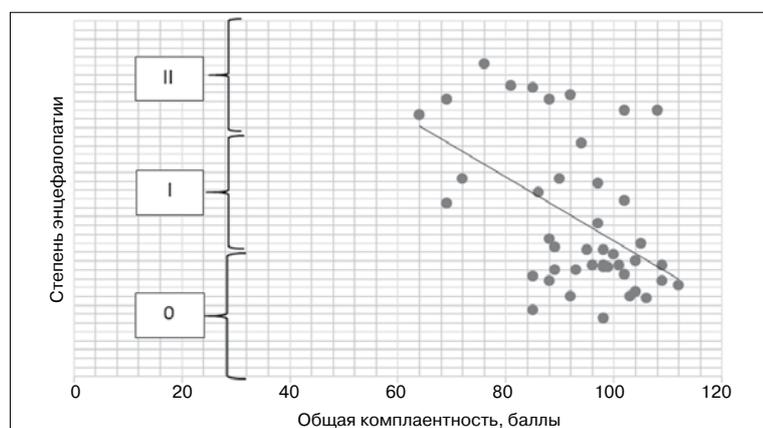


Рис. 3. Корреляция общей комплаентности со степенью тяжести энцефалопатии

Fig. 3. Correlation of total compliance to the grade of encephalopathy

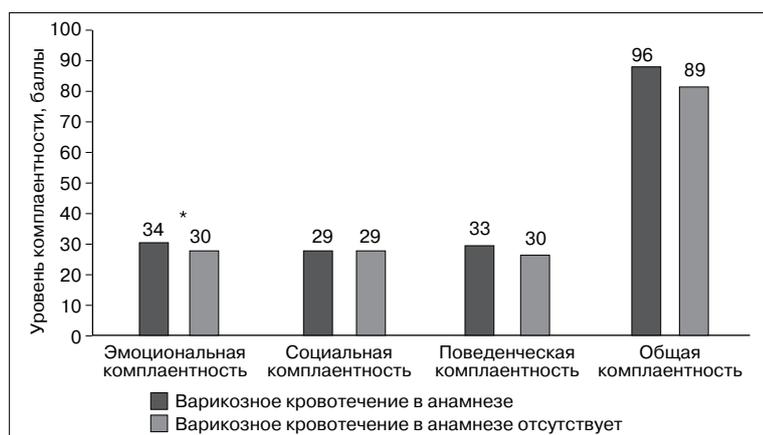


Рис. 4. Зависимость уровня комплаентности от факта перенесенного варикозного кровотечения в анамнезе

*Достоверные различия в уровне эмоциональной комплаентности между группами

Fig. 4. Association of compliance level to the history of varicose bleeding

*Statistically significant differences in emotional compliance level between groups

препятствия к достижению комплаенса могут возникнуть на амбулаторном этапе. В такой ситуации адекватность выполнения врачебных назначений зависит от активности участия в лечебном процессе родственников больного, которым необходимо объяснить важность лечения и дать четкие инструкции.

Перенесенный эпизод варикозного кровотечения в целом повышает мотивацию пациентов соблюдать врачебные рекомендации (рис. 4). Средняя общая комплаентность пациентов с кровотечением в анамнезе 96,07, пациентов без кровотечения 88,51, хотя различия статистически недостоверны ($p = 0,15$). Наиболее существенно влияние эмоциональной составляющей, отвечающей за переживания больного ($p = 0,021$). Вероятно, это связано с физическими страданиями, страхом, перенесенным во время кровотечения, нежеланием пациента снова пережить подобную ситуацию.

Выводы

Таким образом, у пациентов с ЦП, госпитализированных в стационар, отмечается высокая приверженность лечению независимо от этиологии заболевания. Прежде всего это касается эмоциональной и поведенческой составляющих комплаентности, в то же время социальная комплаентность соответствует средним показателям. Высокие показатели эмоциональной комплаентности свидетельствуют о том, что больные ЦП готовы способствовать процессу лечения, искренне беспокоятся о последствиях или возможных неудачах терапии и склонны сообщать врачу о своих переживаниях. Сочетание с высоким уровнем поведенческой комплаентности, отражающей стремление к точному соблюдению врачебных рекомендаций, направленных на преодоление заболевания, позволяет ориентировать больных ЦП на удлинение периода компенсации болезни. В то же время необходимо укреплять доверительные отношения с врачом, так как более низкие значения переменной «социальная комплаентность» свидетельствуют о независимости пациента в принятии решений и частом несогласии с мнением врача.

Другим немаловажным фактом, согласно полученным данным, является зависимость приверженности лечению от

стадии заболевания, выраженности энцефалопатии и наличия осложнений. Наиболее привержены лечению больные ЦП класса В по Чайльду—Пью, в то время как при декомпенсации ЦП и увеличении степени тяжести энцефалопатии приверженность лечению снижается. На этом этапе ответственность за правильность выполнения медицинских рекомендаций должны нести близкие и родственники больного.

Факт желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, наоборот, повышает приверженность лечению, поэтому обоснованным направлением

повышения комплаентности является информирование пациента: предоставление необходимых сведений о болезни и ее осложнениях, обозначение конкретных целей терапии. Все эти вопросы можно обсудить в школе для больных ЦП.

Выявление факторов, оказывающих влияние на приверженность лечению больных ЦП, — важный этап для выбора того или иного способа лечения заболевания и профилактики осложнений, формирования более однородных групп для занятий в школах здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Horwitz R.I., Horwitz S.M.* Adherence to treatments and health outcomes. *Arh Int Med* 1993; 153: 1863-8.
2. *Коц Я.И., Митрофанова И.С.* Комплаентность как фактор повышения эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рос мед журн* 2007;4:4-7 [*Kots Ya.I., Mitrofanova I.S.* Compliance as effective factor increasing treatment efficacy of patients with chronic heart failure. *Ros med zhurn* 2007; 4:4-7].
3. *Гуленко О.В., Волобуев В.В., Хагурова С.Б., Фарапонова Е.А.* Уровень стоматологического комплаенса у детей с психоневрологическими расстройствами. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015;3: 571-8 [*Gulenko O.V., Volobuyev V.V., Khagurova S.B., Faraponova Ye.A.* Dental compliance level in children with mental retardation. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy* 2015;3: 571-8].
4. *Kardas P.* Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Antimicrob Chemother* 2002; 29:245-53.
5. *Фирсова Л.Д., Калашикова Н.Г., Котельникова А.В., Комиссаренко И.А.* Приверженность к лечению больных хроническими заболеваниями органов пищеварения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2011; 8:34-8 [*Firsova L.D., Kalashnikova N.G., Kotelnikova A.V., Komissarenko I.A.* Treatment compliance in chronic digestive diseases. *Exp clin gastroenterol* 2011;8:34-8].
6. *Данилов Д.С.* Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврол нейропсихиатр психосомат* 2014;(2):4-12 [*Danilov D.S.* Therapeutic collaboration (compliance): concept content, mechanisms, and ways for optimization. *Neurol neuropsychiatr psychosomat* 2014;(2):4-12].
7. *Аведисова А.С.* Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс-отказ от терапии-мотивация к лечению. *Эффект травматол* 2012;48:64-9 [*Avedisova A.S.* Issues of long-term treatment of chronic diseases: compliance - treatment denial - treatment motivation. *Effect traumatol* 2012;48:64-9].
8. *Кадыров Р.В.* Опросник «Уровень комплаентности» [Текст]: монография / *Р.В. Кадыров, О.Б. Асриян, С.А. Ковальчук.* Владивосток: Мор. гос. ун-т; 2014. 74 с. [*Kadyrov R.V.* The questionnaire: "Compliance Level" (text): *R.V. Kadyrov, O.B. Asrian, S.A. Kovalchuk.* Vladivostok: Maritime State University; 2014.74 p.].
9. *Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Голуб Е.А., Усова О.А.* Комплаентность больных циррозом печени с угрозой кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. *Вестн МУЗ ГБ № 2* 2011;15:42-52 [*Korochanskaya N.V., Durlshter V.M., Golub Ye.A., Usova O.A.* Compliance of patients with liver cirrhosis and high risk of variceal hemorrhage. *Vestnik MUZ GB № 2.* 2011;15:42-52].
10. *Polis S., Zang L., Mainali B., Pavendranathan G., Zekry A., Fernandez R.* Factors associated with medication adherence in patients living with cirrhosis. *J Clin Nurs* 2016; 25(6): 204-12.
11. *Jutabha R., Jensen D.M., Martin P., Savides T., Han S.H., Gornbein J.* Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;4:870-81.
12. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(4):71-102 [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V.* Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2016; 26(4):71-102].
13. *Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т.* Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(1):44-53 [*Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T.* Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2016;26(1):44-53].
14. *Трухан Д.И.* Синдром печеночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения. *Мед совет* 2016; 14:80-6 [*Trukhan D.I.* Hepatic encephalopathy syndrome: current aspects of diagnosis and treatment. *Med sovet* 2016;14:80-6].
15. *Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г.* Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций как действенный фактор повышения эффективности лечения. *Клин мед* 2015;93(3):5-13 [*Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G.* Compliance of patients to doctor's recommendations as an important factor of treatment efficacy. *Klin med* 2015;93(3):5-13].
16. *Быхалов Л.С.* Инсайт как фактор, влияющий на ком-

- плаентность, в лечении туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. *Международн журн экспер образования* 2015; 9:115-115 [Bykhalov L.S. Insight as the factor of treatment compliance at tuberculosis associated to HIV infection. *Mezhdunarodny zhurn exper obrazovaniya* 2015; 9: 115-115].
17. Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(1):20-8 [Alekseyeva O.P., Kasimova L.N., Goryacheva Ye.Ye. Treatment compliance of patients with gastro-intestinal diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2016;26(1):20-8].
18. Port K., Palm K., Viigimaa M. Self-reported compliance of patients receiving antihypertensive treatment: use of a telemonitoring home care system. *J Telemed Telecare* 2003; 9(1): 65-6.
19. Jasmohan S. Bajaj, James B. Wade, Douglas P. Gibson, Douglas M. Heuman, et al. The Multi-Dimensional Burden of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (9):1646-54.

Редакционный комментарий

О правильной трактовке термина «compliance»

В последние годы во многих статьях при оценке эффективности лечения больных часто применяют термин «compliance», при этом единая норма употребления этого слова, к сожалению, отсутствует. Некоторые авторы сохраняют оригинальное английское написание этого термина, другие используют различные варианты русскоязычной транскрипции («комплаенс», «комплайнс», «комплайенс», «комплаентность»), третьи дают расширенную трактовку его значения («готовность больного следовать рекомендациям», «добровольное согласие пациента выполнять рекомендации», «приверженность лечению» и т.д. В связи с этим возникает необходимость выработать единый подход к написанию и последующей трактовке этого термина. Изложенное в полной мере относится и к данной статье, где в качестве терминов фигурируют и «комплаенс», и «комплаентность», и «приверженность лечению».

Русскоязычная транскрипция английского слова «compliance» (дословный перевод: согласие, послушание) существует. При этом по-русски его пишут как «комплаенс». Именно в такой форме данный термин используют в банковской сфере (комплаенс-риск, комплаенс-контроль и др.).

Какое определение термина «комплаенс» следует считать наиболее точным, если речь идет о медицине, и отличается ли он, как полагают некоторые авторы, от другого часто используемого термина «adherence» (дословно: приверженность)? Оксфордский словарь английского языка (Oxford English Dictionary) трактует значение слова «compliance» как «действие в соответствии с указанием». J.A. Cramer и соавт. [1] в обзоре, целью которого как раз была выработка единого понимания этого термина в его медицинском значении, определяют «compliance» (син. «adherence») как «степень, или мера, соответствия действий пациента предписанным рекомендациям по лечению» (degree or extent to which a patient acts in accordance with the prescribed recommendations about treatment).

Таким образом, в медицинском тексте при переводе слова «compliance» наиболее правильным представляется использование русскоязычной транскрипции «комплаенс», имея в виду под содержанием этого термина полноту выполнения пациентом предписанных врачом рекомендаций по лечению.

1. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11(1):44-7.

Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии болезни Вильсона – Коновалова

Т.П. Розина^{1,2}, С.В. Фастовец¹, Е.Е. Старостина¹,
Л.М. Самоходская¹, Т.Н. Краснова¹

¹ГБОУ ВО «Московский 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

The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of Wilson's disease

T.P. Rozina^{1,2}, S.V. Fastovets¹, E.E. Starostina¹, L.M. Samokhodskaya¹, T.N. Krasnova¹

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Оценить влияние носительства различных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов на особенности клинической картины болезни Вильсона–Коновалова (БВК).

Материал и методы. В исследование включены 85 больных с болезнью Вильсона–Коновалова, разделенные на две группы: без неврологической симптоматики (абдоминальная форма; $n=51$), с неврологической симптоматикой (смешанная форма; $n=34$). Определение полиморфизма исследуемых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с анализом кривых плавления.

Результаты. Аллели А генов гемостаза FII 20210 G/A, FV 1691G/A на уровне тенденции чаще выявляли в группе больных с неврологической симптоматикой, чем в группе больных с абдоминальной формой БВК. Частота встречаемости аллели 5G гена ингибитора активатора плазминогена PAI –675

Aim of investigation. To estimate the effect of carriage of various allelic variants of blood coagulation system and platelet receptors genes on Wilson's disease (WD) clinical presentation features.

Material and methods. Original study included 85 patients with a Wilson's disease who were divided into two groups: without neurological symptoms (abdominal form; $n=51$) and with neurologic symptomatology (mixed form; $n=34$). Genetic polymorphism testing was carried out by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis.

Results. Alleles A of hemostasis genes FII 20210 G/A, FV 1691G/A were more frequent in the group with neurologic symptomatology as compared to the group of patients with abdominal form of WD at the level of trend. Frequency of 5G allele of plasminogen activator inhibitor gene PAI-675 5G/4G in the group with neurologic symptoms was lower (41.17%), than in the group without symptoms of central nervous system (CNS) involvement (49.02%) (odds ratio – OR: 1.374; 95%

Старостина Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, терапевт, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: starostinaee@gmail.com; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10

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

Поступила: 23.10.2017 / Received: 23.10.2017

5G/4G в группе с неврологическими симптомами была меньше (41,17%), чем в группе без признаков поражения *центральной нервной системы* (ЦНС) (49,02%) (*отношение шансов* — ОШ=1,374; 95% *доверительный интервал* — ДИ — 0,739–2,553). В группе больных с неврологическими проявлениями генотип 4G4G гена PAI –675 5G/4G обнаруживали чаще (47,06%), чем у пациентов без таковых (23,53%) (ОШ 2,889; 95%ДИ 1,135–7,350). Аллель Т гена тромбоцитарного рецептора ITGA2807 C/T встречалась чаще в группе больных с поражением ЦНС, чем в группе пациентов без неврологических проявлений ($p=0,018$; ОШ 2,172, 95%ДИ 1,163–4,058). Объединенный генотип СТ+ТТ достоверно чаще обнаруживали у больных с неврологическими проявлениями (82,35%) по сравнению с группой пациентов без таковых (54,90%) ($p=0,010$; ОШ 3,833; 95%ДИ 1,355–10,846).

Заключение. Носительство мутантных генотипов генов FII 20210 G/A, FV 1691G/A, PAI –675 5G/4G, ITGA2807 C/T является фактором, ассоциированным с неврологическими симптомами у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, полиморфизм генов, тромбофилия, гемостаз, тромбоцитарные рецепторы.

confidence interval – CI: 0.739–2.553). In the group of patients with neurological symptoms 4G4G genotype of PAI-675 5G/4G gene was more common (47.06%), than in patients without those symptoms (23.53%) (OR: 2.889; 95%-CI: 1.135–7.350). The allele T of platelet receptor gene ITGA2 807 C/T was more common in patients with CNS involvement than in the group of patients without neurological symptoms ($p=0.018$; OR: 2.172. 95%-CI: 1.163–4.058). Integrated genotype CT+TT was significantly more common in patients with neurological symptoms (82.35%) as compared to patients without those (54.90%) ($p=0.010$; OR: 3.833; 95%-CI: 1.355–10.846).

Conclusion. Carriage of mutant genotypes FII 20210 G/A, FV 1691G/A, PAI-675 5G/4G, ITGA2 807 C/T is the factor associated to the presence of neurological symptoms at Wilson's disease.

Key words: Wilson's disease, genetic polymorphism, thrombophilia, hemostasis, platelet receptors.

Для цитирования: Розина Т.П., Фастовец С.В., Старостина Е.Е., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н. Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии болезни Вильсона–Коновалова. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):50-55
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-50-55

For citation: Rozina T.P., Fastovets S.V., Starostina E.E., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N. The clinical role blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of Wilson's disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):50-55
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-50-55

Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) — редко наблюдающееся заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе развития которого лежит нарушение метаболизма меди, приводящее к избыточному накоплению металла в печени, головном мозге, почках, роговице и других органах-мишенях.

Причиной развития болезни Вильсона–Коновалова является мутация бета-полипептида АТР7В — медьтранспортирующей АТФазы. В результате мутации гена нарушается регуляция внутриклеточного транспорта меди, что ведет к значительному снижению ее экскреции с желчью и накоплению в печени. Медь, высвобождающаяся из поврежденных гепатоцитов, поступает в кровь, что приводит к отложению и накоплению микроэлемента в тканях головного мозга, почек, роговице и других органах.

Клинические проявления болезни Вильсона–Коновалова обусловлены в первую очередь пора-

жением печени и *центральной нервной системы* (ЦНС). Выделяют основные формы — абдоминальную и церебральную, которые в дебюте заболевания наблюдаются с одинаковой частотой (40–45%). Реже болезнь манифестирует поражением кроветворной системы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), почек (проксимальная канальцевая дисфункция), эндокринной системы (аменорея, гинекомастия, замедленное половое созревание, спонтанные аборт, гипопаратиреоз, гиперкальциурия).

Поражение печени при болезни Вильсона–Коновалова может быть диагностировано на стадии хронического гепатита, часто первый признак заболевания — декомпенсация цирроза печени или фульминантная печеночная недостаточность [1–4].

Причины такого разнообразия дебюта и течения заболевания до конца не известны. Установлено, что БВК характеризуется выраженным генетическим полиморфизмом, обусловленным большим количеством мутаций различных

типов: в литературе описано около 800 мутаций гена АТР7В. В ряде зарубежных исследований показано наличие корреляции между определенными мутациями гена АТР7В и клиническими проявлениями БВК [5]. Вместе с тем большое разнообразие фенотипических проявлений болезни Вильсона—Коновалова при одних и тех же мутациях гена АТР7В свидетельствует о наличии других генов-модификаторов, оказывающих влияние на патогенез и клинические проявления БВК.

В настоящее время большой интерес представляет исследование влияния полиморфных аллельных вариантов генов свертывания крови на течение генетических, воспалительных, токсических и обменных заболеваний печени, в том числе БВК. Так, А. Przybykowski и соавт. [6] провели исследование двух мутаций гена МТНFR — 677 С/Т и 1298 А/С — у 245 пациентов с болезнью Вильсона—Коновалова. Установлено, что у пациентов с генотипом 1298СС гена МТНFR отмечается более ранний дебют заболевания, а у носителей гаплотипа 677 СС/1298 АА МТНFR первые симптомы болезни Вильсона—Коновалова появляются в более позднем возрасте. Кроме того, у пациентов с гомозиготной мутацией гена МТНFR677 ТТ чаще наблюдается абдоминальная форма заболевания.

Приведенные факты позволяют утверждать, что научный интерес представляет подробное и комплексное изучение влияния генов тромбофилии на дебют, течение и прогноз БВК с целью выявления патогенетических процессов и выбора подходов к их терапевтической коррекции.

Цель настоящего исследования — установить связь полиморфизма генов тромбофилии (МТНFR677 С/Т, МТНFR1298 А/С, FII 20210 G/A, FV 1691G/A, FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, ITGA2807 С/Т, ITGB31565 Т/С, FBG —455 G/A, PAI —6755G/4G) с клинической формой БВК (абдоминальная и с неврологическими проявлениями).

Материал и методы исследования

Обследованы 85 больных с БВК, находившихся под наблюдением в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в период с ноября 2014 г. по сентябрь 2016 г. Критерии включения: клинически и лабораторно подтвержденный диагноз БВК (согласно Лейпцигской количественной шкале для диагностики БВК).

Критерии исключения больных из исследования: употребление алкоголя (более 20 мл/сут для женщин и более 40 мл/сут для мужчин); наличие дополнительных этиологических факторов поражения печени (вирусный гепатит В, С, D, аутоим-

мунный гепатит, наследственный гемохроматоз); сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

Геномную ДНК выделяли из ЭДТА-стабилизированной периферической венозной крови согласно протоколу с помощью коммерческого набора «QIAmp DNA Blood Mini Kit» и автоматической станции «QIAcube™(QIAGEN)». Полиморфизм генов МТНFR677 С/Т, МТНFR1298 А/С, FII 20210 G/A, FV 1691G/A, FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, ITGA2807 С/Т, ITGB31565 Т/С, FBG —455 G/A, PAI —6755G/4G определяли с помощью коммерческих наборов «ДНК-технология», термоциклера DТprime и программного обеспечения для приборов ДТ («ДНК-технология»).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Excel 2007» и «Statistica 10.0». Использовали параметрические и непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера и критерий *отношения шансов* (ОШ). Достоверными считали различия при $p < 0,05$ и 95% *доверительном интервале* (ДИ) для ОШ, не включавшем единицу.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика больных

Среди 85 обследованных пациентов было 28 (33%) мужчин и 57 (67%) женщин. Средний возраст дебюта заболевания $18,1 \pm 8,3$ (2–46) года, или 22 года по медиане (интерквартильный размах 13–27 лет). Абдоминальная и смешанная формы БВК выявлены у 51 (60%) и 34 (40%) пациентов соответственно. Пациенты с изолированным поражением нервной системы не были представлены, в связи с тем что обычно они находятся под наблюдением неврологов. У 15 (17,6%) пациентов диагностирован хронический гепатит, у 70 (82,4%) — цирроз печени разной степени тяжести: у 37 (43,5%) пациентов — класса А, у 15 (17,7%) — класса В, у 18 (21,2%) — класса С по Child—Pugh. При этом достоверных различий в тяжести поражения печени у мужчин и женщин не установлено (табл. 1).

При биомикроскопическом исследовании с помощью щелевой лампы у 69 (81,2%) пациентов выявлено *кольцо Кайзера—Флейшера* (ККФ), причем данный феномен чаще наблюдался у пациентов с циррозом печени, что, вероятно, обусловлено большей длительностью заболевания и более высокой скоростью накопления меди в органах (табл. 2).

У 50 (59%) пациентов в дебюте БВК наблюдалось поражение печени, у 19 (22%) — поражение ЦНС. Реже болезнь манифестировала в виде

Таблица 1

Частота выявления различных поражений печени в зависимости от пола обследованных

Table 1

Detection rate of different liver lesions according to the patients' gender

Пол Gender	Хронический гепатит, абс. число (%) Chronic hepatitis, n (%)	Цирроз печени, абс. число (%) Liver cirrhosis, n (%)
Мужчины Men	7 (25)	21 (75)
Женщины Women	8 (14)	49 (86)

Таблица 2

Частота выявления ККФ при различных поражениях печени

Table 2

Frequency KFR detection at various liver lesions

ККФ KFR	Хронический гепатит, абс. число (%) Chronic hepatitis, n (%)	Цирроз печени, абс. число (%) Liver cirrhosis, n (%)
Нет Neg.	11 (73,3)	5 (7,1)
Есть Pos.	4 (26,7)	65 (92,9)

гемолитической анемии — у 8 (9,5%) пациентов, геморрагического васкулита — у 2 (2,5%), поражения эндокринной системы (амеоррея) — у 6 (10,5%).

Анализ взаимосвязи клинической формы (абдоминальная или смешанная) БВК и носительства вариантных аллелей исследуемых генов

Ассоциации между возрастом дебюта БВК и полиморфными маркерами изучаемых генов не выявлено.

При сравнении встречаемости аллелей и генотипов гена FII 20210 G/A в группах больных с неврологическими проявлениями (смешанная форма) и без них (абдоминальная форма) статистически значимых различий не установлено, однако у больных с неврологическими проявлениями на уровне тенденции к статистической значимости чаще встречался генотип GA ($p=0,157$).

Аналогичную тенденцию к статистической значимости можно наблюдать при анализе носительства полиморфизма гена FV 1691G/A. Генотип GA чаще выявляли у пациентов с неврологическими проявлениями по сравнению с больными без таковых.

Минорную аллель A гена FV 1691G/A также чаще обнаруживали у больных с неврологическими проявлениями. В данном случае для получения достоверных результатов необходимым представляется увеличение выборки пациентов.

У пациентов с неврологическими проявлениями минорную аллель 4G гена PAI –675 5G/4G выявляли чаще, чем у больных без них (58,82 и 50,98% соответственно). Частота встречаемости мажорной аллели 5G гена PAI –675 5G/4G у больных с неврологическими симптомами была меньше (41,17%), чем у пациентов без признаков

поражения ЦНС (49,02%) (ОШ=1,374; 95%ДИ 0,739–2,553) (рис. 1).

При анализе распространенности генотипов было установлено, что у больных с неврологическими проявлениями генотип 4G4G выявлялся чаще (47,06%), чем у пациентов без них (23,53%) (ОШ 2,889; 95%ДИ 1,135–7,350). При объединении генотипов с мажорной аллелью 5G в одну группу различия стали более выраженными. Так, у пациентов с неврологическими симптомами объединенный генотип 5G5G+5G4G обнаруживали реже, чем у больных с абдоминальной формой БВК (52,97 и 76,47%; $p=0,033$; ОШ 0,346; 95%ДИ 0,136–0,881). Таким образом, аллель 4G гена PAI –675 5G/4G и генотип 4G4G чаще встречаются у пациентов с неврологическими проявлениями (рис. 2).

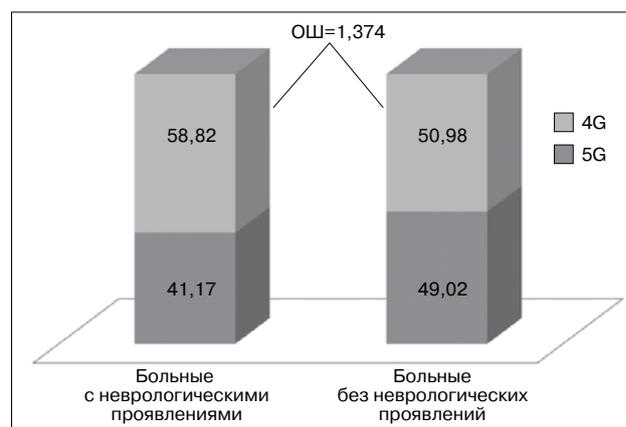


Рис. 1. Частота выявления (в %) аллелей полиморфизма гена PAI –675 5G/4G у больных с неврологическими проявлениями и без них

Fig. 1. Detection rate of PAI-675 5G/4G genetic polymorphism in patients with and without neurological symptoms (%)

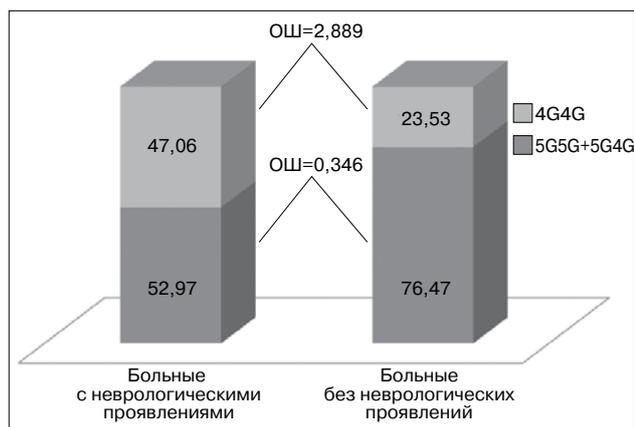


Рис. 2. Частота выявления (в %) генотипов полиморфизма гена PAI –675 5G/4G у больных с неврологическими проявлениями и без них

Fig. 2. Detection rate of PAI-675 5G/4G genetic polymorphism in patients with and without neurological symptoms (%)

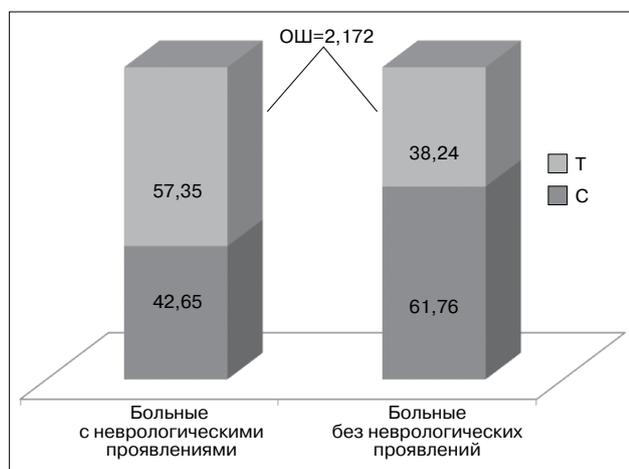


Рис. 3. Частота выявления (в %) аллелей полиморфизма ITGA2807 C/T у больных с неврологическими проявлениями и без них

Fig. 3. Detection rate of ITGA2807 C/T polymorphism alleles in patients with and without neurological symptoms (%)

Минорную аллель Т гена ITGA2807 C/T обнаружили у 57,35% больных со смешанной формой БВК и 38,24% больных без неврологических проявлений. Полученные данные были статистически достоверными ($p=0,018$; ОШ 2,172; 95%ДИ 1,163–4,058). Мажорная аллель С гена ITGA2807 C/T встречалась достоверно чаще у пациентов без неврологических проявлений (61,76 и 42,65% соответственно) ($p=0,018$; ОШ 0,460; 95%ДИ 0,246–0,860) (рис. 3). Среди пациентов с неврологической симптоматикой дикий генотип СС гена ITGA2807 C/T выявлен у 17,6%, в группе больных без неврологических проявлений – у 45,1% (ОШ 0,261; 95%ДИ 0,092–0,738). В то же время объединенный генотип СТ+ТТ достоверно чаще наблюдался у больных с неврологическими проявлениями (82,35 и 54,90% соответ-

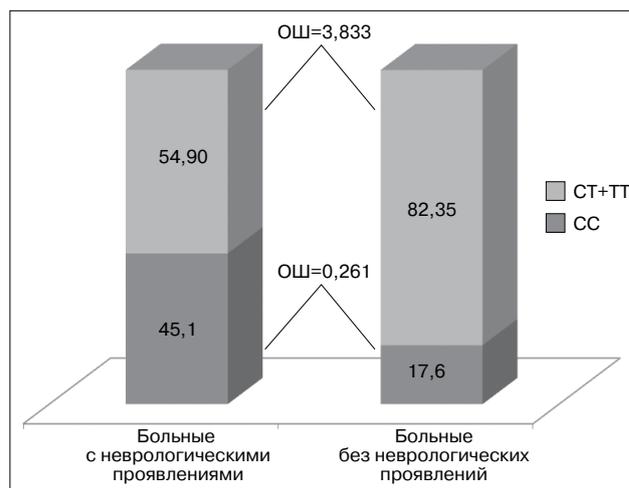


Рис. 4. Частота выявления (в %) генотипов полиморфизма гена ITGA2807 C/T в группах больных с неврологическими проявлениями и без них

Fig. 4. Detection rate of ITGA2807 C/T genetic polymorphism in patients with and without neurological symptoms (%)

ственно) ($p=0,010$; ОШ 3,833; 95%ДИ 1,355–10,846) (рис. 4). Следовательно, аллель Т и объединенный генотип СТ+ТТ гена ITGA2807 C/T являются негативными для развития неврологической патологии.

Взаимосвязи клинических проявлений БВК и полиморфизма генов FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, FBG –455 G/A, MTHFR677 C/T, MTHFR1298 A/C, ITGB31565 T/C не установлено.

Заключение

Таким образом, нами была установлена взаимосвязь клинической формы БВК (абдоминальная и смешанная) и носительства полиморфизма генов гемостаза (FII 20210 G/A, FV 1691G/A, PAI –675 5G/4G) и тромбоцитарного рецептора ITGA2807 C/T. Так, аллели А генов FII 20210 G/A, FV 1691G/A на уровне тенденции чаще встречались у больных с неврологической симптоматикой, чем у пациентов с абдоминальной формой БВК. В связи с редкой встречаемостью этих мутаций для получения достоверных результатов требуется расширение выборки пациентов. Кроме того, нами было показано, что носительство аллели 4G и генотипа 4G4G гена PAI –675 5G/4G, а также аллели Т и объединенного генотипа СТ+ТТ гена ITGA2807 C/T у пациентов с БВК является негативным для развития неврологической симптоматики. Механизмы такого влияния не до конца ясны. В доступной нам литературе данных о подобных исследованиях не найдено.

Исследование выполнено в рамках проекта № 14–50–00029 Российского научного фонда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., Schilsky M., Cox D., Berr F.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-42.
2. *Stremmel W., Meyerrose K.W., Niederau C., Hefter H., Kreuzpaintner G., Strohmeyer G.* Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115:720-6.
3. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.* *J Hepatol* 2012; 56:671-85.
4. *Rodriguez-Castro K.I., Hevia-Urrutia F.H., G.C.* Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015; 7(29):2859-70.
5. *Ferenci P.* Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120:151-9.
6. *Przybyłkowski A., Gromadzka G., Członkowska A.J.* Polymorphisms of metal transporter genes DMT1 and ATP7A in Wilson's disease. *Trace Elem Med Biol* 2014 Jan; 28(1):8-12.

Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения

Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова, Е.П. Гитель,
А.В. Мурашко, Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов, Е.В. Мельник,
О.М. Тарасова, Е.В. Корсунская, Г.В. Тугаринова,
А.А. Гиндис, Т.А. Середина

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

Asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy: features of course, diagnostics and treatment

Yu.B. Uspenskaya, A.A. Sheptulin, I.V. Kuznetsova, Ye.P. Gitel, A.V. Murashko,
N.V. Goncharenko, A.N. Gerasimov, Ye.V. Melnik, O.M. Tarasova, Ye.V. Korsunskaya,
G.V. Tugarinova, A.A. Gindis, T.A. Seredina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Оценить особенности течения, диагностики и лечения бессимптомных форм внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ).

Материал и методы. Лабораторным маркером ВХБ служило повышение уровня определявшихся суммарных сывороточных желчных кислот (ЖК). У пациенток оценивали клиничко-anamnesticheskie данные, исход беременности, лабораторные биохимические показатели до лечения, а также в динамике через 1 и 2 нед после начала терапии урсодезоксихолевой кислотой в дозе от 500 мг до 2 г в сутки.

Результаты. Из 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ кожный зуд наблюдался у 70 (72,2%), отсутствовал у 27 (27,8%). Достоверных различий в клиничко-anamnesticheskie показателях, частоте неблагоприятных исходов для плода, биохимических показателях до начала лечения между пациентками с манифестным и бессимптомным течением ВХБ не отмечено. При ВХБ, сопровождавшемся кожным зудом, скорость и выраженность снижения активности печеночных трансаминаз были

Aim of investigation. To assess the features of course, diagnosis and treatment of asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Material and methods. Total serum level of bile acids (BA) was utilized as laboratory marker of ICP. Physical status and past history data, pregnancy outcome, biochemical laboratory tests prior to treatment and within the treatment dynamics in 1 and 2 wks after onset of therapy by ursodeoxycholic acid in daily dose of 500 mg to 2 g.

Results. Pruritus was observed in 70 (72.2%) of 97 pregnant patients with laboratory confirmed ICP and was absent in 27 (27.8%). No significant differences in physical signs, features of past history, fetal value rate and biochemical tests prior to treatment between patients with overt and asymptomatic ICP course were noted. Efficacy and liver enzymes decrease rate was significantly higher in ICP associated to skin itching, than in asymptomatic forms ($p < 0.001$). No significant differences in dynamics of serum BA level in study groups during treatment were detected.

Успенская Юлия Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 1199991, г. Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1

Uspenskaya Yulia B. — MD, lecturer, chair of obstetrics and gynecology of #1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: jusp@mail.ru; 1199991, Moscow, Yelanskogo St., 2, bld. 1.

Поступила: 29.11.2017 / Received: 29.11.2017

достоверно выше, чем при бессимптомных формах ($p < 0,001$). Значимых различий в динамике уровня сывороточных ЖК на фоне лечения в изучаемых группах не выявлено.

Заключение. Отсутствие достоверных различий в клиническом течении, частоте развития осложнений беременности и лабораторных признаках повреждения печени позволяет рассматривать ВХБ без кожного зуда как бессимптомную форму заболевания. При бессимптомных формах ВХБ существуют такие же риски для плода, как и при его классических формах. В связи с этим представляется целесообразным проводить лабораторный скрининг беременных на содержание сывороточных ЖК для выявления субклинически протекающего ВХБ.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, бессимптомное течение внутрипеченочного холестаза беременных, кожный зуд, желчные кислоты, осложнения беременности.

Conclusion. Absence of significant differences in clinical course, pregnancy-related morbidity and laboratory signs of hepatocellular damage allows to consider ICP without skin itching as asymptomatic form of disease. Asymptomatic forms of ICP are associated to the same risks for fetus, as the classical ones. Therefore it is reasonable to carry out screening of asymptomatic forms of ICP in pregnant women by serum BA level.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy, pruritus, bile acids, pregnancy-associated morbidity.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гитель Е.П., Мурашко А.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Мельник Е.В., Тарасова О.М., Корсунская Е.В., Тугаринова Г.В., Гиндис А.А., Середина Т.А. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):56-64
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V., Gitel Ye.P., Murashko A.V., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Melnik Ye.V., Tarasova O.M., Korsunskaya Ye.V., Tugarinova G.V., Gindis A.A., Seredina T.A. Asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnancy: features of course, diagnostics and treatment. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):56-64
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64

Вступление

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — одно из самых распространенных заболеваний печени, ассоциированных с беременностью. Распространенность ВХБ варьирует в различных географических зонах и этнических группах и в среднем достигает 1,5–2% [1–3].

В основе заболевания лежит нарушение транспорта желчи из гепатоцита в желчные каналцы у предрасположенных лиц преимущественно во второй половине беременности под влиянием высоких концентраций половых гормонов [4]. Заболевание имеет доброкачественное течение и спонтанно разрешается после родов. Вместе с тем для плода ВХБ ассоциирован с высоким риском перинатальных осложнений.

Основной клинический симптом, определяющий диагностический поиск в направлении ВХБ, — кожный зуд.

Механизмы формирования и клиническая значимость кожного зуда при ВХБ

Традиционно принято считать, что кожный зуд является неотъемлемым симптомом ВХБ. При ВХБ, как и при внутрипеченочном холестазе любой этиологии, кожный зуд возникает в результате попадания *желчных кислот* (ЖК), других

компонентов желчи и пруритогенов в системный кровоток и периферические ткани [5].

Согласно классическим представлениям, ВХБ манифестирует кожным зудом во II–III триместрах беременности без наличия первичных кожных высыпаний. На сегодняшний день установлены несколько веществ-кандидатов, ответственных за развитие кожного зуда. Самые убедительные доказательства накоплены в отношении ЖК, аутоксина и липофосфатидной кислоты, некоторых сульфатированных метаболитов прогестерона и влияния высоких концентраций эстрогенов на активацию серотонинергических и опиоидных путей нейротрансмиссии [6–12].

Важно отметить, что наличие и выраженность кожного зуда при хронических холестатических заболеваниях печени не считают прогностически значимыми факторами, в ряде случаев они не отражают тяжесть холестаза [13, 14].

Учитывая изложенное, можно предположить, что кожный зуд при ВХБ, как и при внутрипеченочном холестазе любой этиологии, представляет собой сложный симптомокомплекс и, по-видимому, не всегда коррелирует с истинной тяжестью холестаза.

Вместе с тем до настоящего времени диагностический поиск в направлении ВХБ, как правило, проводят лишь при наличии у беременных

кожного зуда или (в тяжелых случаях) при развитии желтухи, появлении желчных пигментов в моче или стеатореи, а также при случайном выявлении лабораторных признаков поражения печени. В литературе имеются единичные описания пациенток с ВХБ, протекавшим без зуда, однако крупных исследований, посвященных изучению бессимптомных форм ВХБ, не проводили. В единственном ретроспективном исследовании, проведенном D. Feng и соавт. [15], оценивали исходы беременности у пациенток с ВХБ и беременных, не имевших кожного зуда, но у которых был повышен уровень ЖК в сыворотке крови. При сравнительном анализе исходов беременности риск мертворождения у пациенток, у которых отсутствовали симптомы ВХБ, не отличался от аналогичного риска у пациенток с ВХБ, сопровождавшимся кожным зудом, или даже превосходил его (3,5 и 0,5% соответственно; $p < 0,001$).

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость своевременного выявления бессимптомно протекающих форм ВХБ и изучения особенностей их течения.

Лабораторная диагностика ВХБ

Известно, что общепринятые лабораторные маркеры холестаза далеко не всегда могут играть роль в диагностике ВХБ. Так, активность *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) и уровень билирубина могут оставаться в пределах нормальных значений. Определение *щелочной фосфатазы* (ЩФ) как маркера холестаза теряет свою специфичность у беременных, так как в этот период дополнительным источником этого фермента становится плацента и активность его продукции линейно возрастает с увеличением срока беременности. Печеночные трансаминазы — *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) и *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) — являются универсальными маркерами разрушения гепатоцитов разного генеза, и повышение их уровня лишь сигнализирует о необходимости поиска причин повреждения печени. При физиологическом течении беременности активность 5-нуклеотидазы умеренно повышается, начиная со II триместра.

Наиболее информативным и чувствительным маркером ВХБ является повышенный уровень ЖК. Суммарную концентрацию ЖК выше 8–10 мкмоль/л считают диагностически значимой [3, 16, 17]. Именно с повреждающим воздействием ЖК в высоких концентрациях на проводящие пути сердца, легочную ткань плода и сосуды плаценты связывают развитие перинатальных осложнений [18].

Цель настоящего исследования — оценить особенности течения, диагностики и лечения бессимптомных форм ВХБ.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на базе УКБ № 2 в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование были включены 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ. В качестве основного лабораторного маркера, подтверждающего наличие ВХБ, использовали повышенный уровень суммарных ЖК в сыворотке крови — выше 8 мкмоль/л. На первом этапе исследования концентрацию ЖК определяли лишь у беременных, предъявлявших жалобы на кожный зуд, на втором этапе скрининг на ЖК проводили всем беременным, поступившим на стационарное лечение. Определяли лабораторные маркеры инфекционной этиологии повреждения и хронических аутоиммунных заболеваний печени (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит).

В процессе обследования оценивали выраженность кожного зуда по шкале от 0 до 3 баллов, определяли стандартные лабораторные биохимические маркеры повреждения печени (АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, билирубин) и ЖК на этапе постановки диагноза, а также через 1 и 2 нед после начала лечения *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) в дозе от 500 мг до 2 г в сутки. Критериями исключения были инфекционные и иммунные причины холестаза, а также механическая желтуха.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21. Доверительные границы к частоте рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различий частот определяли с помощью теста «хи-квадрат» (для таблиц «2 на 2» — в точном решении Фишера). Для описания числовых показателей приведены значения среднего арифметического (M), среднеквадратичного отклонения (σ), статистической погрешности среднего (m), медианы (Me) и других квартилей.

Достоверность различий среднего в группах определяли с использованием дисперсионного анализа, различия распределений в группах — с помощью непараметрических критериев Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Связь числовых показателей друг с другом описывали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 97 беременных с лабораторно подтвержденным ВХБ клинические проявления (кожный зуд) наблюдались у 70 (72,2%) и отсутствовали у 27 (27,8%).

Таблица 1

Характеристика исходных клинико-anamnestических данных пациенток с ВХБ
в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Table 1

Features of baseline physical and past history data of patients with ICP according
to the presence or absence of pruritus

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)		Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Многоплодная беременность	6	22,2 (ДИ: 11,1–38,1)	14	20,0 (ДИ: 12,5–29,7)	0,505
Беременность после использования программ ВРТ	6	22,2 (ДИ: 11,1–38,1)	18	25,7 (ДИ: 17,2–36,0)	0,47
Применение гормональной терапии во время беременности	9	33,3 (ДИ: 19,4–50,2)	52	74,3 (ДИ: 64,0–82,8)	<0,001
Реактивация холестаза после его регресса	8	29,6 (ДИ: 16,5–46,3)	26	37,1 (ДИ: 27,2–48,1)	0,327
Билиарный сладж	16	59,3 (ДИ: 42,4–74,5)	52	74,3 (ДИ: 64,0–82,8)	0,116

Примечание. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2

Характеристика исходных клинических и биохимических показателей пациенток с ВХБ
в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Table 2

Features of baseline clinical and biochemical tests of patients with ICP according
to the presence or absence of pruritus

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)			Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)			Достоверность различий		
	M	σ	m	M	σ	m	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, годы	30,44	4,41	0,85	29,39	5,47	0,65	0,371	0,31	0,49
Срок беременности на момент диагностики ВХБ, нед	29,48	9,61	1,85	29,71	7,75	0,93	0,902	0,301	0,195
ЖК, мкмоль/л	32,74	16,18	3,11	32,94	28,99	3,47	0,973	0,64	0,807
АлАТ, ЕД/л	56,59	19,43	3,74	72,27	50,40	6,02	0,12	0,803	0,113
АсАТ, ЕД/л	43,19	12,44	2,39	50,67	29,00	3,47	0,199	0,885	0,1
ГГТП, ЕД/л	63,11	16,79	3,23	42,80	25,25	3,02	<0,001	<0,001	<0,001
ЩФ, ЕД/л	136,26	59,39	11,43	214,51	167,41	20,01	0,02	0,001	0,012
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	9,91	2,16	0,42	15,33	8,54	1,02	0,002	<0,001	<0,001
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	3,42	0,77	0,15	3,76	2,26	0,27	0,45	0,476	0,235

Примечание. p₁ – достоверность различия средних (дисперсионный анализ), p₂ – критерий Манна–Уитни, p₃ – критерий Колмогорова–Смирнова.

Исходные клинико-anamnestические данные и лабораторные показатели у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ

Характеристика пациенток с ВХБ и исходные результаты проведенных им лабораторных исследований в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда представлены в табл. 1 и 2.

При сравнительной оценке клинико-anamnestических данных достоверных различий в возрасте, сроке беременности на момент диагностики ВХБ, продолжительности ВХБ, частоте выявления

многоплодной беременности, билиарного сладжа, реактивации холестаза после его регресса на фоне лечения у пациенток, у которых отмечался кожный зуд и у которых он отсутствовал, не установлено.

Интересными оказались результаты сравнительного анализа частоты использования ВРТ для наступления беременности и проведения гормональной терапии во время беременности. Из 27 пациенток, у которых не было кожного зуда, ВРТ применяли у 6 (22,2% ДИ: 11,1–38,1%), а из 70 пациенток, у которых наблюдался зуд, – у 18 (25,7% ДИ: 17,2–36,0%; p=0,47). Таким образом,

Таблица 3

Частота возникновения осложнений беременности у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда

Table 3

Pregnancy associated morbidity rate in patients with ICP according to the presence or absence of pruritus

Осложнения	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)		Пациентки с ВХБ, протекавшим с кожным зудом (n=70)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
Преждевременные роды	5	18,52	26	37,14	0,061
Внутриутробная гипоксия плода	9	33,33	20	28,57	0,411
Преэклампсия	9	33,33	14	20,00	0,133
Кесарево сечение	13	48,15	27	38,57	0,264
Аntenатальная гибель плода	0	0,0	1	1,4	0,722

независимо от наличия кожного зуда у пациенток с ВХБ программы ВРТ использовали значительно чаще, чем в общей популяции, в которой лишь 1–2% беременностей наступает после применения ВРТ [19].

Обращало на себя внимание наличие статистически значимых различий в частоте приема препаратов женских половых гормонов (препараты прогестерона, эстрогены) во время беременности пациентками с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ. Пациентки с ВХБ, у которых наблюдался кожный зуд, статистически достоверно чаще принимали гормональные препараты, чем пациентки с бессимптомным ВХБ. Из 70 пациенток с кожным зудом гормональные препараты принимали 52 (74,3% ДИ: 64,0–82,8%), из 27 пациенток, у которых не было кожного зуда, — 9 (33,3% ДИ: 19,4–50,2%; различия достоверны — $p < 0,001$).

При сравнительном анализе исходных лабораторных показателей у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ достоверных различий в уровнях ЖК, АсАТ, АлАТ и прямого билирубина не выявлено. Вместе с тем у пациенток, у которых был кожный зуд, достоверно выше были показатели общего билирубина ($p_1 = 0,002$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$), ЩФ ($p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,001$, $p_3 = 0,012$) и ниже уровень ГГТП ($p_1 = < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$; см. табл. 2). Однако эти различия можно считать клинически не значимыми, учитывая невысокую информативность изолированного определения этих показателей для диагностики ВХБ. В табл. 3 представлены результаты сравнительной оценки частоты возникновения осложнений беременности у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным течением ВХБ.

Согласно приведенным данным, частота возникновения осложнений беременности (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода,

выполнение кесарева сечения) достоверно не различалась у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ. Вместе с тем оценить истинную достоверность различий в частоте выполнения кесарева сечения сложно не только по объективным причинам, но и вследствие влияния на принятие решения о способе родоразрешения других факторов (субъективное мнение беременной и врачей).

У повторнородящих с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ достоверных различий в частоте возникновения осложнений (антенатальная гибель плода, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды) во время предыдущих беременностей не выявлено.

Сравнительная оценка динамики лабораторных показателей у пациенток с клинически манифестным и бессимптомным ВХБ на фоне лечения

Результаты сравнительной оценки динамики биохимических показателей (уровни ЖК, АлАТ, АсАТ) в группах пациенток с клинически выраженным и бессимптомным ВХБ представлены в табл. 4. У пациенток с кожным зудом средний уровень АлАТ через 1 нед лечения был выше (53,44 ЕД/л), чем у пациенток без кожного зуда (49,81 ЕД/л; $p_3 = 0,043$), но к концу 2-й недели лечения он снижался более отчетливо (соответственно 38,84 и 42,19 ЕД/л; $p_3 < 0,001$).

Аналогичные статистически значимые различия были обнаружены и в динамике снижения активности АсАТ через 1 и 2 нед лечения. Так, в группе пациенток с клинически манифестным ВХБ через 1 нед лечения средний уровень АсАТ составил 40,41 ЕД/л, в группе беременных с бессимптомным течением заболевания — 38,15 ЕД/л ($p_3 = 0,009$). Через 2 нед данные показатели составили 30,58 и 33,44 ЕД/л соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 4

Динамика биохимических показателей у пациенток с клинически манифестной и бессимптомной формами ВХБ на фоне терапии УДХК

Table 4

Dynamics of biochemical tests in patients with clinically overt and asymptomatic forms of ICP the background of UDCA treatment

Показатель	Пациентки с бессимптомным ВХБ (n=27)			Пациентки с клинически манифестным ВХБ (n=70)			P ₁	P ₂	P ₃
	М	σ	m	М	σ	М			
ЖК, мкмоль/л:									
исходно	32,74	16,18	3,11	32,94	28,99	3,47	0,973	0,640	0,807
через 1 нед лечения	26,04	16,19	3,12	24,57	27,52	3,29	0,796	0,567	0,558
через 2 нед лечения	21,70	18,48	3,56	19,10	28,61	3,42	0,662	0,361	0,404
АлАТ, ЕД/л:									
исходно	56,59	19,43	3,74	72,27	50,39	6,02	0,12	0,803	0,113
через 1 нед лечения	49,81	14,92	2,87	53,44	34,43	4,12	0,599	0,210	0,043
через 2 нед лечения	42,19	8,04	1,55	38,84	21,32	2,57	0,431	0,000	0,000
АсАТ, ЕД/л:									
исходно	43,19	12,43	2,39	50,67	29,00	3,47	0,199	0,885	0,100
через 1 нед лечения	38,15	8,99	1,73	40,41	21,68	2,59	0,601	0,287	0,009
через 2 нед лечения	33,44	5,09	0,98	30,58	9,87	1,19	0,155	0,001	0,000

Примечание. p₁ – достоверность различия средних, p₂ – критерий Манна–Уитни, p₃ – критерий Колмогорова–Смирнова

Таблица 5

Корреляционные связи между изменениями биохимических показателей у пациенток с ВХБ на фоне лечения

Table 5

Correlation between biochemical changes in patients with ICP at the background of treatment

Показатель		Коэффициент корреляции Пирсона r	p	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ	p
Уровень ЖК	Активность АлАТ	0,212	0,037	0,161	0,115
Уровень ЖК	Активность АсАТ	0,206	0,044	0,12	0,245
Уровень ЖК	Уровень общего билирубина	0,085	0,413	0,105	0,313

Таблица 6

Корреляционные связи между уровнем ЖК в сыворотке крови и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ на фоне лечения

Table 6

Correlation between serum BA level and pruritus severity in patients with clinically overt form of ICP at the background of treatment

Уровень ЖК	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции	P	Коэффициент ранговой корреляции	P
Исходно	Исходно	0,121	0,239	0,22	0,03
Исходно	Через 1 нед	0,224	0,028	0,363	<0,001
Исходно	Через 2 нед	0,143	0,162	0,336	0,001
Через 1 нед	Через 1 нед	0,216	0,033	0,345	0,001
Через 1 нед	Через 2 нед	0,134	0,191	0,337	0,001
Через 2 нед	Через 1 нед	0,244	0,016	0,287	0,004
Через 2 нед	Через 2 нед	0,196	0,054	0,382	<0,001

Таблица 7

Корреляционные связи между уровнем АлАТ и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ на фоне лечения

Table 7

Correlation serum ALT level and pruritus severity in patients with clinically overt form of ICP at the background of treatment

Уровень АлАТ	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции	р	Коэффициент ранговой корреляции	р
Исходно	Исходно	0,23	0,023	0,121	0,239
Исходно	Через 1 нед лечения	0,38	<0,001	0,273	0,007
Исходно	Через 2 нед	0,371	<0,001	0,277	0,006
Через 1 нед	Исходно	0,138	0,178	-0,017	0,869
Через 1 нед	Через 1 нед	0,342	0,001	0,165	0,107
Через 1 нед	Через 2 нед	0,364	<0,001	0,234	0,021
Через 2 нед	Исходно	-0,013	0,897	-0,297	0,003
Через 2 нед	Через 1 нед	0,266	0,009	0,033	0,748
Через 2 нед	Через 2 нед	0,288	0,004	0,167	0,104

Таблица 8

Корреляционные связи между уровнем АсАТ и выраженностью кожного зуда у пациенток с клинически манифестной формой ВХБ на фоне лечения

Table 8

Correlation between serum AST level and pruritus severity in patients with clinically overt form of ICP at the background of treatment

Уровень АсАТ	Выраженность кожного зуда	Коэффициент корреляции	р	Коэффициент ранговой корреляции	р
Исходно	Исходно	0,187	0,067	0,076	0,457
Исходно	Через 1 нед	0,345	0,001	0,198	0,052
Исходно	Через 2 нед	0,255	0,012	0,278	0,006
Через 1 нед	Исходно	0,116	0,256	-0,018	0,86
Через 1 нед	Через 1 нед	0,351	<0,001	0,154	0,133
Через 1 нед	Через 2 нед	0,275	0,006	0,272	0,007
Через 2 нед	Исходно	-0,083	0,423	-0,242	0,018
Через 2 нед	Через 1 нед	0,164	0,11	0,027	0,795
Через 2 нед	Через 2 нед	0,247	0,015	0,231	0,023

Таким образом, при ВХБ, сопровождавшимся кожным зудом, снижение уровня АлАТ и АсАТ на фоне лечения было более выраженным, чем при его бессимптомной форме.

При этом значимых различий в динамике уровня ЖК в группах пациенток с бессимптомным и клинически манифестным ВХБ на фоне лечения не выявлено, что свидетельствует об отсутствии влияния клинических проявлений ВХБ на динамику уровня ЖК в процессе лечения.

Примечательно отсутствие корреляции изменения уровня ЖК с динамикой других лабораторных показателей в процессе лечения (табл. 5). Это свидетельствует о том, что изменение уровня ЖК не взаимосвязано с динамикой количества других биохимических маркеров повреждения печени, в связи с чем при контроле эффективно-

сти лечения ВХБ следует опираться на динамику содержания ЖК в сыворотке крови.

Установлены высокодостоверные корреляции между уровнями ЖК, АсАТ, АлАТ и выраженностью кожного зуда (табл. 6–8). При этом наиболее сильной была связь исходного уровня ЖК не с исходной выраженностью кожного зуда, а с его выраженностью через 1 и 2 нед лечения ($p=0,03$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Таким образом, динамику выраженности кожного зуда на фоне лечения можно рассматривать как отражение эффективности снижения уровня ЖК и активности трансаминаз. Эффективность лечения у пациенток с бессимптомным ВХБ оценивают с помощью контроля динамики уровня ЖК и активности трансаминаз на фоне проводимой терапии.

Обсуждение результатов исследования

Отсутствие достоверных различий в частоте возникновения осложнений беременности и исходных значениях лабораторных биохимических показателей у пациенток с ВХБ, у которых наблюдался кожный зуд, и у тех, у которых он отсутствовал, позволяет выделить бессимптомный ВХБ как отдельную субклиническую форму заболевания.

Латентное течение бессимптомных форм холестаза приводит к «ускользанию» из диагностического поля зрения врача пациенток группы риска развития неблагоприятных исходов беременности. Скрининг беременных независимо от наличия кожного зуда, включающий определение уровня ЖК в сыворотке крови на втором этапе обследования, показал, что распространенность бессимптомных форм ВХБ достаточно высока и, возможно, сопоставима с частотой развития его «классической» формы. Таким образом, проведение скрининга с определением уровня сывороточных ЖК целесообразно не только у пациенток с клиническими проявлениями ВХБ, но и у тех, у которых кожный зуд отсутствует, при обнаружении следующих факторов: повышение активности биохимических печеночных маркеров, наличие ВХБ в семейном анамнезе, хронические холестатические заболевания печени. В ряде случаев истинную причину развития осложнений беременности у пациенток с недиагностированным бессимптомным ВХБ установить не удастся, в связи с чем выбор акушерской тактики ведения и лечения пациенток осуществляют без учета этиологии заболевания.

Своевременное выявление субклинических форм ВХБ позволяет назначить адекватное лечение и предотвратить развитие тяжелых перинатальных осложнений. Учитывая полученные в исследовании данные о схожей частоте возникновения осложнений беременности у повторно-родящих пациенток во время предыдущих беременностей независимо от наличия кожного зуда, можно предположить, что часть осложненных беременностей — следствие недиагностированного латентно протекавшего ВХБ. Известно, что частота рецидивирования ВХБ при последующих беременностях достигает 45–70% [20], поэтому представляется целесообразным для выявления ВХБ проводить обследование и тех женщин, в анамнезе которых имеются указания на гестационные

осложнения (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, антенатальная гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность) во время предыдущих беременностей, и тех, у которых существует риск развития этих осложнений во время настоящей беременности.

Результаты исследования свидетельствуют о более медленном снижении активности печеночных трансаминаз на фоне лечения у пациенток с бессимптомным ВХБ по сравнению с таковым у беременных с клинически манифестным ВХБ.

Изменение выраженности кожного зуда коррелирует со снижением уровня ЖК в сыворотке крови и отражает эффективность лечения ВХБ. Для оценки эффективности лечения пациенток с бессимптомным ВХБ необходим динамический контроль лабораторных показателей.

Оценка результатов исследования лимитируется тем, что лабораторный скрининг уровня сывороточных ЖК проводили не в общей популяции беременных, а среди пациенток, находившихся под наблюдением по поводу различной акушерской патологии или в связи с выявленными изменениями содержания биохимических лабораторных маркеров повреждения печени.

Для оценки истинной распространенности ВХБ, в том числе его бессимптомных форм, требуются дальнейшие исследования со скринингом всех беременных.

Выводы

Помимо больных с классической клинически манифестной формой ВХБ, протекающей с кожным зудом, встречаются беременные, у которых отмечаются лабораторные признаки ВХБ при отсутствии кожного зуда.

Отсутствие достоверных различий в течении заболевания, частоте развития осложнений беременности, выраженности лабораторных изменений в группах пациенток с ВХБ, протекавшим с кожным зудом и без него, позволяет рассматривать последний вариант течения заболевания как бессимптомную (субклиническую) форму ВХБ.

Для контроля эффективности лечения пациенток с бессимптомно протекающим ВХБ целесообразен динамический контроль уровня ЖК в сыворотке крови.

С учетом повышенного риска развития осложнений для плода у пациенток с ВХБ целесообразно проведение скрининга беременных для выявления субклинически протекающего ВХБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Keitel V., Dröge C., Stepanow S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1327-33.
2. Герок В., Блум Х.Е. Заболевания печени и желче-выделительной системы: Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ; 2009 [Gerok W., Blum H.E. Diseases of the liver and bile excretory system. German transl. M.: Medpress-inform; 2009].
3. Maier K.P. Hepatitis – Hepatitisfolgen. Auflage. Bern: Hans Huber Verlag; 2010.
4. Bacq Y., Sapay T., Brechot M.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64.
5. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J. et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
6. Alemi F., Kwon E., Poole D.P., Lieu T., Lyo V., Cattaruzza F., Cevikbas F., Steinhoff M., Nassini R., Materazzi S., Guerrero-Alba R., Valdez-Morales E., Cottrell G.S., Schoonjans K., Geppetti P., Vanmer S.J., Bunnett N.W., Corvera C.U. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest* 2013; 123: 1513-30.
7. Kuiper E.M., Hansen B.E., de Vries R.A., den Ouden-Muller J.W., van Ditzhuijsen T.J., Haagsma E.B. et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7. doi: 10.1053/j.gastro.2009. 01.003.
8. Kremer A.E., Bolier R., Dixon P.H., Geenes V., Chambers J., Tolenaars D., Ris-Stalpers C., Kaess B.M., Rust C., van der Post J.A., Williamson C., Beuers U., Oude Elferink R.P. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2015; 62:897-904.
9. Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology* 1990;11:884-7. doi: 10.1002/hep.1840110526.
10. Beuers U., Kremer A.E., Bolier R., Elferink R.P. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014;60:399-407. doi: 10.1002/hep.26909.
11. Abu-Hayyeh S., Ovardia C., Lieu T., Jensen D.D., Chambers J., Dixon P.H., Lovgren-Sandblom A., Bolier R., Tolenaars D., Kremer A.E., Syngelaki A., Noori M., Williams D., Marin J.J., Monte M.J., Nicolaides K.H., Beuers U., Oude-Elferink R., Seed P.T., Chappell L., Marschall H.U., Bunnett N.W., Williamson C. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016;63: 1287-98.
12. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.
13. Momah N., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis in adults. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:427-33. doi: 10.1586/17474124.2014. 888950.
14. Bolier R., Oude Elferink R.P., Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. *Clin Liver Dis* 2013;17:319-29. doi: 10.1016/j.cld.2012.11.006.
15. Feng D., He W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016 Sep;134(3):343-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.04.004. Epub 2016 May 25.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Algorithms of diagnosis and treatment in hepatology. 2nd ed. M.: Medpress-inform; 2017].
17. Pařízek A., Šimják P., Černý A. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol* 2016; 15(5): 757-61.
18. Успенская Ю.Б., Гончаренко Н.В. Современное состояние проблемы холестаза у беременных. Проблемы женского здоровья 2013; (3): 70-7 [Uspenskaya Yu.B., Goncharenko N.V. Cholestasis of pregnancy: State-of-the-art. *Problemy zhenskogo zdorovya* 2013; (3):70-7].
19. Кешшьян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Рос вестн перинатал педиатр 2014;5:15-25 [Keshishyan Ye.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. State of health and development of the children born after in vitro fertilization. *Ros vestn perinatal pediater* 2014; 5:15-25].
20. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008 Mar; 47(3):1067-76.

Непосредственные результаты формирования илеорезервуара в ранние и поздние сроки после экстренных оперативных вмешательств при осложненном язвенном колите

Ю.Е. Киценко, С.К. Ефетов, И.А. Тулина, П.В. Царьков

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

Short-term results of ileal pouch anastomosis in early and late terms after urgent surgery for complicated ulcerative colitis

Yu.E. Kitsenko, S.K. Yefetov, I.A. Tulina, P.V. Tsarkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Оценить непосредственные результаты формирования илеорезервуара после экстренных оперативных вмешательств на толстой кишке при осложненном язвенном колите.

Материал и методы. Анализ проведен в двух равных группах по 26 пациентов, которым было проведено многоэтапное хирургическое лечение. У пациентов первой группы после выполнения первичной резекционной операции до формирования илеорезервуара прошло менее 12 мес, второй — более 12 мес.

Результаты. Статистически значимых различий между группами не отмечено ни по одному параметру непосредственных результатов ($p > 0,05$), в том числе по продолжительности операции ($p = 0,48$) и объему кровопотери ($p = 0,88$). По частоте развития осложнений ни на одном этапе значимых различий также не выявлено, в том числе по частоте возникновения несостоятельности резервуароанального анастомоза ($p = 1,0$).

Выводы. Формирование илеорезервуара технически может быть выполнено как спустя несколько месяцев, так и через несколько лет после колэктомии. Длительность периода времени от выполнения

Aim of investigation. To estimate short-term results of ileal pouch anastomosis after urgent colon surgery at complicated ulcerative colitis.

Material and methods. Two peer groups including 26 patients each after multi-stage surgical treatment were analyzed. In the first group of patients ileal pouch was created in less than 12 month after primary resection operation, in the second — in more than 12 months.

Results. No statistically significant differences between groups were found by any of short-term result scores ($p > 0,05$), including operation time ($p = 0,48$) and volume of blood loss ($p = 0,88$). No significant differences in morbidity rate were found at any stage, including the rate of ileal pouch-anal anastomosis incompetence ($p = 1,0$).

Conclusions. Technically ileal pouch anastomosis can be created both several months or several years after colectomy. Time span from subtotal colectomy performance before ileal pouch does not influence short-term treatment results.

Key words: ulcerative colitis, surgical treatment, ileal pouch, reconstructive proctectomy, multi-stage treatment.

Киценко Юрий Евгеньевич — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: yuru@kitsenko.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kitsenko Yury Ye. — assistant professor, chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: yury@kitsenko.ru; 119991. Moscow, Pogodinskaya St. 1, bld. 1

Поступила: 14.11.2017 / Received: 14.11.2017

субтотальной колэктомии до формирования илеорезервуара не влияет на непосредственные результаты лечения.

Ключевые слова: язвенный колит, хирургическое лечение, илеорезервуар, восстановительная проктэктомия, многоэтапное лечение.

Для цитирования: Киценко Ю.Е., Ефетов С.К., Тулина И.А., Царьков П.В. Непосредственные результаты формирования илеорезервуара в ранние и поздние сроки после экстренных оперативных вмешательств при осложненном язвенном колите. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):65-71
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-65-71

For citation: Kitsenko Yu.E., Yefetov S.K., Tulina I.A., Tsarkov P.V. Short-term results of ileal pouch anastomosis in early and late terms after urgent surgery for complicated ulcerative colitis. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):65-71
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-65-71

Актуальность

До 80-х годов прошлого столетия «золотым стандартом» хирургического лечения *язвенного колита* (ЯК) с тотальным поражением толстой кишки было полное удаление всех пораженных отделов ободочной и прямой кишки (тотальная колпроктэктомия), в связи с чем пациенту формировали концевую илеостому. Вследствие значительного ухудшения качества жизни больного в результате создания пожизненной концевой илеостомы в течение многих лет формировалось негативное отношение пациентов и врачей к хирургическому лечению этого заболевания и операцию рассматривали как неизбежность при осложненном течении ЯК.

В настоящее время широкое распространение получило функционально-сохраняющее вмешательство в объеме тотальной колпроктэктомии с формированием J-образного илеорезервуара и резервуароанального анастомоза. В западной литературе эта операция получила название «restorative proctocolectomy», дословно — «восстановительная» колпроктэктомия, что отражает суть операции — восстановление непрерывности хода кишечной трубки и естественного образа тела. С 80-х годов, когда впервые была описана методика этой операции [1], и 90-х годов после опубликования первых положительных результатов выполнения этого вмешательства у более чем 1000 пациентов в США [2] хирургические операции при неосложненном ЯК перестали рассматривать как калечащие. Сегодня во многих национальных и международных клинических рекомендациях «восстановительную» колпроктэктомию предлагают в качестве «золотого стандарта» планового хирургического лечения неосложненного ЯК, резистентного к медикаментозной терапии [3].

Тем не менее у значительной части больных ЯК возникают осложнения заболевания, в связи с чем требуется выполнение срочной или экстренной операции. В условиях массивной кровопотери или токсического мегаколон оперативное вмешательство

в первую очередь должно быть направлено на удаление пораженного участка кишки и минимизацию послеоперационных осложнений. У таких пациентов выполнение тотальной колпроктэктомии или субтотальной колэктомии с формированием концевой илеостомы — единственный шанс на спасение жизни и уменьшение выраженности проявлений заболевания. Однако в настоящее время это вмешательство не рассматривают как окончательное. У подавляющего большинства пациентов, несмотря на осложненное течение заболевания и необходимость в срочной или экстренной резекционной операции, возможно восстановление непрерывности хода кишечной трубки в отдаленном периоде. Такой подход получил название «трехэтапная схема» лечения ЯК: первый этап — выполнение субтотальной колэктомии с сохранением прямой кишки и формированием концевой илеостомы, второй этап — выполнение проктэктомии с формированием J-образного илеорезервуара, резервуароанального анастомоза и превентивной двуствольной илеостомы, третий этап — ликвидация двуствольной илеостомы.

В лечебных учреждениях, где при ЯК применяют технологию «восстановительных» операций, трехэтапное хирургическое лечение больных с осложненными формами заболевания является запланированным, т.е. и врач, и пациент рассматривают резекционное вмешательство с формированием концевой илеостомы лишь как этап длительного лечения, в конце которого восстанавливают естественный ход кишечной трубки. При этом временные промежутки между этапами редко превышают 6 мес.

В клиниках, где «восстановительные» операции не практикуют, удаление толстой кишки с формированием концевой илеостомы часто представляется пациенту как единственно возможный вариант хирургического лечения. Однако даже эти пациенты имеют шанс на выполнение «восстановительной» операции в отсроченной перспективе.

Цель настоящего исследования — оценка непосредственных результатов формирования илеорезервуара в ранние и поздние сроки после экстренных

оперативных вмешательств на толстой кишке при осложненном язвенном колите.

Материал и методы исследования

Для формирования выборки использована проспективно собираемая база данных пациентов, находившихся на лечении в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Для анализа были отобраны пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- патоморфологически подтвержденный диагноз ЯК с субтотальным или тотальным поражением толстой кишки;
- выполнение радикального оперативного вмешательства по трехэтапной схеме.

Для проведения исследования из полученной выборки пациентов сформированы две группы. В первую группу отобраны пациенты, у которых период времени от первичной резекционной операции до формирования илеорезервуара составил 0–12 мес, вторую группу составили пациенты, у которых временной промежуток между первым и вторым этапами составил более 12 мес.

Большинству больных первой группы произведена операция по формированию резервуароанального анастомоза в рамках изначально запланированного трёхэтапного хирургического лечения: на первом этапе выполняли резекционное вмешательство с целью удаления источника воспалительного процесса — субтотальную колэктомию с формированием концевой илеостомы и концевой сигмостомы, на втором — проктэктомию с формированием тонкокишечного резервуара, резервуароанального анастомоза и превентивной стомы, на третьем этапе — операцию по ликвидации двуствольной илеостомы.

Пациентам второй группы было проведено изначально незапланированное трехэтапное лечение. Первично им выполняли различные по объему оперативные вмешательства с целью снижения активности заболевания — от формирования двуствольной илеостомы до тотальной колпроктэктомии. На втором этапе удаляли оставшиеся отделы толстой кишки с формированием тонкокишечного резервуара, резервуароанального анастомоза и превентивной илеостомы, на третьем этапе ликвидировали илеостому. Все этапы лечения больных первой группы выполнены в нашей клинике, в то время как первичную операцию больным второй группы производили в других лечебных учреждениях, а второй и третий этапы — в нашей клинике.

Оценке подвергали интра- и послеоперационные результаты второго и третьего этапов лечения. В связи с недоступностью части документации других лечебных учреждений восстановить полную информацию о первом этапе лечения пациентов, изначально оперированных в этих клиниках, не было возможности.

Сравнение интраоперационных данных проведено по следующим параметрам: длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, наличие интраоперационных осложнений.

Анализ течения послеоперационного периода проведен по следующим параметрам: длительность пребывания пациента в стационаре после операции, наличие послеоперационных осложнений, длительность ожидаемого послеоперационного и общего пребывания в *отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)*, период времени до удаления дренажа из брюшной полости и восстановления активности кишечника (появление перистальтики, отхождение газов и кала), продолжительность проведения инфузионной терапии. Осложнения были сгруппированы согласно классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo [4].

Использованы следующие методы статистической обработки материала:

- оценка медианных величин и среднеквадратичного отклонения;
- U-критерий Манна–Уитни для сравнения выборок параметров в основной группе и группе сравнения;
- корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции Пирсона r : при $r > 0,7$ корреляционную связь между параметрами считали сильной, при $0,7 > r > 0,5$ — средней, при $r < 0,5$ — слабой.

Статистически значимым различие признается при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За период с 2008 по 2016 г. первично отобраны 63 пациента, оперированных по поводу ЯК с формированием тонкокишечного резервуара, 26 из них оперированы в рамках трехэтапной схемы лечения. Эти больные были разделены на две группы по 13 в каждой. Сравнительная характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Одному пациенту из первой группы оперативное вмешательство произведено в плановом порядке, однако трехэтапное лечение было выбрано вследствие введения моноклональных антител незадолго до операции; одному пациенту из второй группы первичное оперативное вмешательство было выполнено по поводу рака ободочной кишки, развившегося на фоне ЯК.

Пациенты обеих групп были сравнимы практически по всем параметрам, но ожидаемо различались по времени, прошедшему между первым и вторым этапами.

В качестве первого этапа лечения в первой группе почти всем пациентам была выполнена субтотальная колэктомию с формированием концевой илеостомы и концевой сигмостомы, у одного пациента сформирована илеостома без резекции толстой кишки для минимизации длительности операции в связи с тяжестью его состояния. Во второй группе в качестве

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1

Demographic and clinical features of investigated patients

Параметр	Первая группа (n=13)	Вторая группа (n=13)	p
Мужчины : женщины	9:4	7:6	0,51
Средний возраст первого проявления заболевания, годы	30,2±3,8	25,2±1,6	0,58
Средняя продолжительность терапии до хирургического лечения, мес	26,0±7,0	29,6±9,7	0,72
Индекс массы тела непосредственно перед первым этапом хирургического лечения, кг/м ²	22,1±1,0	22,2±2,4	0,88
Средний возраст на момент проведения первого этапа хирургического лечения, годы	32,4±3,4	27,8±1,7	0,48
Активность по Truelove–Witts перед началом хирургического лечения	2,8±0,2	2,5±0,2	0,36
Количество пациентов с ЯК и активностью по Truelove–Witts 1	1	1	0,32
Количество пациентов с ЯК и активностью по Truelove–Witts 2	1	4	–”–
Количество пациентов с ЯК и активностью по Truelove–Witts 3	11	8	–”–
Продолжительность периода времени до второго этапа лечения, мес	3,5±0,8	56,5±10,4	<0,001
Частота выполнения экстренного оперативного вмешательства, абс. число (%)	12 (92,3)	12 (92,3)	1,00
Причина выполнения экстренного вмешательства, абс. число (%):			
токсическая дилатация	4 (30,8)	1 (7,7)	0,34
кровотечение	4 (30,8)	6 (46,2)	0,51
перфорация	1 (7,7)	3 (23,1)	0,51
острая атака	3 (23,1)	2 (15,4)	0,76

первого этапа пациентам чаще выполняли операции с целью ликвидации осложнения ЯК:

- субтотальную колэктомии с формированием концевой илеостомы (n=8);
- левостороннюю гемиколэктомию (n=3);
- двустольную илеостомию (n=1);
- двустольную колостомию (n=1).

Непосредственные результаты второго этапа лечения

Второй этап хирургического лечения у всех пациентов включал плановое удаление оставшейся части толстой кишки с формированием илеорезервуара и превентивной илеостомы.

На предоперационном этапе при оценке по шкале анестезиологических рисков ASA значимых различий между группами не выявлено (2,0±0,0 и 2,2±0,1; p=0,51). Средняя продолжительность оперативных вмешательств и объем кровопотери в первой и второй группах статистически значимо не различались (соответственно 303,1±18,6 и 285,8±10,7 мин; p=0,48, и 315,4±57,6 и 325,4±69,6 мл; p=0,88).

Лапароскопически оперативное вмешательство произведено 4 (30,8%) больным из первой группы и одному (7,7%) пациенту из второй (p=0,34). Конверсия доступа выполнена в первой группе одному больному в связи с кровотечением из атипично расположенной левой внутренней подвздошной вены, которая отходила от правой общей подвздошной вены, дефект ушит непрерывным швом. Лапароскопический доступ реализован в первой группе с использованием 3 (n=1) и 5 (n=2) портов, также в обеих группах по одному разу применена технология единого порта.

Интраоперационные осложнения наблюдались в обеих группах. В первой группе отмечены в одном (7,7%) случае неполное срабатывание циркулярного сшивающего аппарата, в связи с чем анастомоз был повторно сформирован трансанально вручную, и еще в одном (7,7%) кровотечение, описанное выше. Во второй группе у одного (7,7%) больного был непреднамеренно пересечен мочеточник на фоне выраженного спаечного процесса, развившегося после первого этапа хирургического лечения.

Результаты оценки параметров раннего послеоперационного периода второго этапа лечения

При сравнении параметров раннего послеоперационного периода статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2).

Увеличение продолжительности пребывания пациентов в стационаре после операции было связано с необходимостью проведения внутривенной инфузионной терапии ($r=0,58$; $p<0,01$), а также с длительным сохранением дренажа в брюшной полости ($r=0,57$; $p<0,01$).

Ранние послеоперационные осложнения возникли у больных в обеих группах: послеоперационный илеус в первой группе отмечен у одного больного, во второй — у 3, воспаление илеорезервуара — также у одного и 3 соответственно, перистомальный дерматит выявлен лишь у одного больного в первой группе. При возникновении этих осложнений не потребовалось проведение повторных оперативных вмешательств, они были устранены консервативно. У одного пациента из второй группы выявлена несостоятельность резервуароанального анастомоза, в связи с чем была произведена экстренная релапаротомия, удален илеорезервуар и сформирована концевая илеостомы. В первой группе отмечены 2 осложнения I степени и одно осложнение II степени по классификации Clavien–Dindo, во второй группе — 3 осложнения I степени, 3 осложнения II степени и одно осложнение IVa степени. Таким образом, во второй группе осложнений было в 2 раза больше, чем в первой.

После выписки под амбулаторное наблюдение после второго этапа лечения у пациентов выявлены следующие осложнения: илеус (у одного больного в первой группе и 2 больных во второй), воспаление илеорезервуара (у одного больного в первой группе), несостоятельность анастомоза (у 2 больных в первой группе и одного больного во второй). Кроме того, у одного пациента из второй группы отмечено

развитие первичного склерозирующего холангита. В первой группе диагностированы 2 осложнения I степени и 2 осложнения II степени по классификации Clavien–Dindo, во второй группе — 2 осложнения I степени и одно осложнение IIIb степени, так как через 1 мес после формирования илеорезервуара одному больному второй группы в Областной клинической больнице была выполнена лапаротомия по поводу илеуса, расцененного как послеоперационная спаечная непроходимость.

Таким образом, в обеих группах выявлены по 2 больных с несостоятельностью резервуароанального анастомоза, у одного из которых во второй группе впоследствии потребовалось удалить илеорезервуар, а остальным больным проведено консервативное лечение. Статистически значимых различий между группами по частоте возникновения несостоятельности не выявлено ($p=1,0$).

Результаты третьего этапа лечения

Третий этап по большинству параметров статистически значимо не отличался от предыдущих этапов, за исключением большего послеоперационного койко-дня в первой группе и более быстрого первого отхождения кала у пациентов второй группы. В табл. 3 представлены сводные данные о параметрах в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах третьего этапа.

Время первого отхождения кала напрямую связано с длительностью послеоперационного койко-дня ($p=0,02$; $r=0,5$) и продолжительностью внутривенной инфузионной терапии ($p<0,01$; $r=0,6$), причем при проведении инфузионной терапии значительно увеличивается послеоперационный койко-день ($p<0,01$; $r=0,7$).

Ранние послеоперационные осложнения возникли у больных обеих групп. В первой группе у 2 больных развился перианальный дерматит на фоне частой дефекации в первые дни после операции, у одного — анастомозит, у одного — спаечная непроходимость, в связи с чем потребовалось

Таблица 2

Характеристики групп больных в раннем послеоперационном периоде

Table 2

Features of the study groups in early postoperative period

Параметр	Первая группа ($n=13$)	Вторая группа ($n=13$)	p
Послеоперационный койко-день, сут	12,2±1,3	15,9±2,1	0,3
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	1,4±0,2	1,3±0,2	0,76
Длительность сохранения дренажа, сут	7,1±0,5	9,8±2,1	1,0
Длительность восстановления перистальтики, сут	1,5±0,1	1,7±0,3	0,88
Время до первого отхождения газов по илеостоме, сут	1,9±0,2	2,2±0,3	0,48
Время до первого отхождения кала по илеостоме, сут	2,2±0,2	2,7±0,5	0,65
Продолжительность внутривенной инфузионной терапии, сут	6,9±0,5	7,9±1,8	0,31
Частота выполнения интраоперационных трансфузий, абс.число (%)	0	1 (7,7)	0,76

Таблица 3

Характеристики групп больных на третьем этапе лечения

Table 3

Features of the study groups at the third stage of treatment

Параметр	Первая группа (n=13)	Вторая группа (n=13)	P
Продолжительность операции, мин	75,4±11,4	100,8±13,6	0,22
Объем интраоперационной кровопотери, мл	20,8±3,4	30,8±7,9	0,67
ASA	2,0±0,0	2,1±0,1	0,76
Длительность нахождения в стационаре после операции, сут	9,8±1,1	8,3±1,1	0,32
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	1,4±0,2	1,3±0,3	0,93
Длительность восстановления перистальтики после операции, сут	1,0±0,0	1,3±0,1	0,32
Период между операцией и первым отхождением газов, сут	1,5±0,2	1,5±0,2	1,0
Период между операцией и первым отхождением кала, сут	1,9±0,4	1,8±0,4	0,71
Продолжительность внутривенной инфузионной терапии, сут	4,3±0,6	4,3±0,5	1,0

выполнение лапаротомии, адгезиолизиса и интубации тонкой кишки зондом Миллера–Эббота. Во второй группе у одного больного развилось воспаление илеорезервуара. В первой группе отмечено 3 осложнения I степени по классификации Clavien–Dindo и одно осложнение IIIb степени, во второй группе – одно осложнение I степени.

Закрытие илеостомы выполнено у 12 пациентов в первой группе и у 12 – во второй; несостоятельности илео-илеоанастомоза не выявлено.

Илеостома сохранена у 2 пациентов: один пациент отказался от ликвидации илеостомы в настоящее время по личным причинам, у другого пациента из второй группы ранее был удален илеорезервуар и сформирована концевая илеостома.

Общая продолжительность хирургического лечения от начала первого этапа до конца третьего во второй группе была значимо больше, чем в первой (60,1±11,6 и 6,3±1,0 мес соответственно; $p < 0,001$), в основном из-за длительного ожидания реконструктивно-восстановительного этапа у пациентов, которым первичное оперативное вмешательство было выполнено на базе других хирургических стационаров. Значимых различий между группами по длительности периода от окончания реконструктивно-восстановительного этапа до момента закрытия илеостомы не выявлено (1,9±0,5 и 4,2±1,5 мес в первой и второй группах соответственно; $p = 0,08$).

Обсуждение результатов исследования

Результаты настоящего исследования демонстрируют техническую возможность и выполнимость формирования илеорезервуара в отдаленные сроки после субтотальной колэктомии, произведенной по экстренным показаниям у пациентов с осложненными формами ЯК. Объем оперативного вмешательства на первом этапе не влияет на возможность формирования илеорезервуара при условии купирования

осложнения ЯК. Продемонстрировано отсутствие различий интра- и послеоперационных параметров во время формирования илеорезервуара у пациентов, которым в качестве первого этапа лечения была произведена колэктомия, и пациентов, которым выполнена экстренная резекция ободочной кишки без планируемого реконструктивного этапа лечения.

Существенным ограничением настоящего исследования является небольшой размер выборки. В первую очередь это обусловлено тем, что в России, в отличие от других стран, распространенность *неспецифических воспалительных заболеваний кишечника* (НВЗК) в целом небольшая [5, 6]. Авторами работы представлен уницентрированный опыт хирургического лечения ЯК с реконструктивно-восстановительным этапом лечения. В России формирование илеорезервуара, несмотря на существование этой технологии в течение десятилетий [1], применяют только в крупных центрах. В случае развития осложнения, для устранения которого требуется экстренное оперативное вмешательство, лечение, как правило, проводят в условиях ближайшего хирургического стационара. Пациенты не всегда получают информацию о возможности выполнения «восстановительных» операций, в связи с чем они вынуждены длительное время жить с концевой илеостомой.

Таким образом, увеличить размер выборки можно как посредством широкого информирования пациентов и врачей о возможных способах лечения, так и путем объединения данных из разных центров. Однако из-за отсутствия единого регистра больных с НВЗК, значительной разнородности ретроспективных данных, применения различных протоколов лечения в разных центрах такое объединение данных в настоящее время невозможно.

В исследовании, выполненном J. Gu и соавт. [7], было проведено подробное сравнение одноэтапного и многоэтапного лечения ЯК с оценкой непосредственных и отдаленных результатов.

Суммарная длительность нахождения в стационаре пациентов с отсроченным формированием илеорезервуара составила 17 сут, а общая длительность лечения — 10,4 мес. В настоящем исследовании суммарная длительность нахождения больных в стационаре превышала эти показатели, однако длительность лечения в группе пациентов, изначально оперированных по многоэтапной схеме, была почти в 2 раза меньше.

Вследствие отсутствия других значимых работ, в которых бы проводили сравнение результатов восстановления естественного хода кишечника после длительного вынужденного стомирования у больных ЯК, мы обратились к исследованиям, посвященным временным илеостомам, сформированным при выполнении других операций. Большая часть исследований посвящена минимизации времени существования илеостомы. В исследовании, выполненном W. Li и G. Oziner [8], проведено сравнение групп пациентов, у которых илеостома была закрыта в срок менее или более 3 мес после ее наложения. Исследователи пришли к выводу, что раннее закрытие илеостомы безопасно. Однако в проведенном нами исследовании средняя продолжительность жизни пациентов с илеостомой после оперативного вмешательства составляла 127 дней, т.е. около 4 мес. В исследовании, выполненном L. Zhen и соавт. [9], получены схожие результаты.

Согласно данным F. Herrle и соавт. [10], после ликвидации илеостомы восстановление качества

жизни происходит в полной мере. Авторы провели оценку результатов лечения 120 пациентов, у которых была сформирована превентивная илеостома после низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака прямой кишки. Среднее время до закрытия илеостомы составило 5 мес (диапазон от 17 дней до 18 мес). В проведенном нами исследовании у пациентов, у которых илеостома существовала длительно, среднее время до ее ликвидации было намного больше, чем в рассмотренном исследовании.

Наш опыт свидетельствует, что формирование илеорезервуара возможно даже в отдаленном периоде после первичного оперативного вмешательства при осложненном ЯК и не приводит к значимому увеличению частоты развития как ранних, так и поздних осложнений. Соответственно длительную дисфункцию отключенного участка кишки и анального сфинктера нельзя рассматривать как противопоказание к формированию илеорезервуара.

Заключение

Таким образом, технически илеорезервуар может быть сформирован как спустя несколько месяцев, так и через несколько лет после колэктомии. Длительность периода времени от субтотальной колэктомии до формирования илеорезервуара не влияет на непосредственные результаты лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Parks A.G., Nicholls R.J. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978;2(6130):85-8.
2. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M., Oakley J.R., Lavery I.C., Milsom J.W. et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222(2):120-7.
3. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R., Ardizzone S., Armuzzi A., Barreiro-de Acosta M. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Col* 2017;11(6):649-70.
4. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
5. Bitton A., Buie D., Enns R., Feagan B.G., Jones J.L., Marshall J.K. et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012;107(2):179-94; author reply 95.
6. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никулина И.В. Эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Альманах клин мед 1999;2:41-50 [Zlatkina A.R., Belousova Ye.A., Nikulina I.V. Epidemiologic aspects of inflammatory bowel diseases in Moscow region. *Almanakh klin med* 1999; 2:41-50].
7. Gu J., Stocchi L., Ashburn J., Remzi F.H. Total abdominal colectomy vs. restorative total proctocolectomy as the initial approach to medically refractory ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017.
8. Li W., Ozuner G. Does the timing of loop ileostomy closure affect outcome: A case-matched study. *Int J Surg* 2017;43:52-5.
9. Zhen L., Wang Y., Zhang Z., Wu T., Liu R., Li T. et al. Effectiveness between early and late temporary ileostomy closure in patients with rectal cancer: A prospective study. *Curr Probl Cancer* 2017;41(3):231-40.
10. Herrle F., Sandra-Petrescu F., Weiss C., Post S., Runkel N., Kienle P. Quality of Life and Timing of Stoma Closure in Patients With Rectal Cancer Undergoing Low Anterior Resection With Diverting Stoma: A Multicenter Longitudinal Observational Study. *Dis Colon Rectum* 2016;59(4):281-90.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Год утверждения: 2018

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.В. Охлобыстин¹, С.А. Алексеенко³,
Е.В. Белобородова⁴, Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, А.С. Трухманов¹,
И.Б. Хлынов⁵, М.В. Чикунова⁵, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

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

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Diagnosics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

The year of approval: 2018

V.T. Ivashkin¹, I.V. Maev², A.V. Okhlobystin¹, S.A. Alekseyenko³, Ye.V. Beloborodova⁴,
Yu.A. Kucheryavy², T.L. Lapina¹, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov⁵, M.V. Chikunova⁵,
A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Far East state medical university of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

⁴ Siberian state medical university, Tomsk, Russian Federation

⁵ Ural state medical university, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с современными представлениями о причинах развития и патогенезе экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), а также приня-

Aim of publication. To present the modern concept on the causes and pathogenesis of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) as well as the new diagnostic and therapeutic approaches at this syndrome to general practitioners.

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Okhlobystin Alexey V. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

Поступила: 23.01.2018 / Received: 23.01.2018

тыми в настоящее время подходами к диагностике и лечению этого синдрома.

Основные положения. Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) — это состояние, при котором активность ферментов, секретируемых в просвет двенадцатиперстной кишки, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Этот синдром может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хронический панкреатит, рак, муковисцидоз), так и вторично, при нарушении стимуляции панкреатической секреции или ухудшении условий, необходимых для действия пищеварительных ферментов. Основные клинические проявления ЭПН — мальдигестия и мальабсорбция, приводящие к развитию трофологической недостаточности. Стандартизованные методы оценки экзокринной функции ПЖ не разработаны, поэтому не существует общепринятых критериев диагностики ЭПН. В клинической практике ЭПН устанавливается на основании сниженных показателей эластазного теста у больных с доказанными заболеваниями, которые могут вызвать снижение экзокринной функции ПЖ. Основным методом лечения ЭПН — *заместительная ферментная терапия (ЗФТ)*. В течение 50 лет, прошедших после внедрения ЗФТ в клиническую практику, произошло ее существенное развитие, были разработаны многочисленными лекарственными формами панкреатина. Для ЗФТ необходимо использовать только препараты в виде капсул, содержащих микрочастицы, защищенные энтеросолюбильной оболочкой. Начальная доза панкреатических ферментов для взрослых составляет 25 тыс. ед. липазы на приём пищи, которую в последующем следует увеличивать до нормализации трофологического статуса согласно клиническим и/или лабораторным показателям. Ферменты следует принимать во время приёма пищи, для повышения эффективности терапии можно использовать антисекреторные препараты. В процессе подбора диетотерапии должен принимать участие диетолог. Пациентам необходимо рекомендовать употреблять пищу как минимум с нормальным содержанием жира и разделить дневной рацион на 6 приемов пищи и более. Пациентов следует мотивировать отказаться от употребления алкоголя и курения, поскольку они могут привести к дальнейшему ухудшению экзокринной функции ПЖ и увеличению выраженности симптомов ЭПН.

Ключевые слова: панкреатит хронический, осложнения, рентгенография, ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, диагностические методы визуализации, боль, качество жизни, стеаторея, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, лечение.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):72-100 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100

Summary. PEI in the state in which secretion of pancreatic enzymes into duodenum is insufficient for normal digestion of nutrients. This syndrome may develop primarily, due to various pancreatic diseases (chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis etc.), and secondarily, at impaired stimulation of pancreatic secretion or impairment of conditions, necessary for the normal action of pancreatic enzymes. Basic clinical manifestations of PEI include maldigestion and malabsorption that lead to development of nutritional failure. No standardized methods of pancreatic exocrine function assessment are developed at the present time, therefore standard diagnostic criteria of PEI are lacking. In routine clinical practice PEI is diagnosed mainly on the basis of decreased pancreatic enzymes activity in stool in patients with verified pancreatic disease but can result in decreased exocrine function. Basic method of PEI treatment is pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). Within 50 years which passed after initial implementation of PERT in clinical practice it was significantly modified, numerous pharmaceutical forms of pancreatin were developed. Anyhow for the purpose of replacement therapy capsules with enteric-coated pancreatin microparticles should be applied. Initial recommended dose of PERT for adult patient is 25'000 lipolytical units per meal that should be subsequently increased up to normalization of patients nutritional status according to both clinical and laboratory scores. Digestive enzymes should be taken at the beginning of the meal, in the case of incomplete response it can be recommended to use antisecretory agents. Patient should be consulted by nutritionist, no significant limitation of fat intake is recommended. Daily ration should be divided into six or more meals. Patients should be motivated to stop both alcohol intake and smoking as they can cause progression of PEI alone and/or persistence of symptoms, like pancreatic pain.

Key words: chronic pancreatitis, complications, radiology, ultrasound investigation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, visualization methods, pain, quality of life, steatorrhea, pancreatic enzymes replacement therapy, treatment.

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Alekseyenko S.A., Beloborodova Ye.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Chikunova M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):72-100 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100

Термины и определения

Хронический панкреатит — длительно существующее воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции органа.

Функциональные пробы поджелудочной железы — методы оценки внешне- или внутрисекреторной функции поджелудочной железы.

Эзокринная панкреатическая недостаточность — состояние, при котором количества секретируемых ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения; обычно возникает при разрушении более 90% активной паренхимы поджелудочной железы.

1. Краткая информация

Цель рекомендаций — представление современного практического руководства по диагностике и коррекции *эзокринной панкреатической недостаточности* (ЭПН) для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе стандартного методологического подхода.

1.1. Определение

Под ЭПН понимают нарушение функции *поджелудочной железы* (ПЖ), которое выражается в снижении продукции панкреатических ферментов и/или бикарбонатов. Секреция панкреатических ферментов может быть нарушена как из-за разрушения самой ПЖ — первичная ЭПН, так и вследствие нарушения нервной и/или гуморальной регуляции секреторной функции ПЖ — вторичная ЭПН, что приводит к недостаточности переваривания, всасывания пищевых веществ и в конечном итоге — к трофологической недостаточности.

Многие последствия нарушения питания и всасывания можно устранить с помощью адекватной заместительной ферментной терапии.

1.2. Этиология и патогенез

Эзокринная функция поджелудочной железы у здоровых людей

Панкреатические ферменты, особенно липаза, амилаза, трипсин и химотрипсин, играют важную роль в переваривании макронутриентов. Секрецию панкреатических ферментов после употребления пищи можно разделить на три фазы [1] (табл. 1). В первую фазу секреция ферментов в просвет *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) быстро возрастает, достигая максимального уровня через 30–60 мин. Во вторую фазу темп секреции ферментов снижается и остаётся стабильным в течение 2–3 ч. В конце периода пищеварения, обычно через 3–4 ч после приёма пищи, секреция ферментов возвращается к исходному уровню. Выраженность и длительность секреции ферментов ПЖ зависит от энергетической ценности и физических характеристик пищи, соотношения питательных веществ в ней.

ЭПН — состояние, при котором количества ферментов, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, недостаточно для поддержания нормальных процессов пищеварения, — может быть связано с несколькими механизмами [1]:

- недостаточной способностью ПЖ синтезировать ферменты вследствие разрушения или повреждения ее паренхимы;
- нарушением стимуляции секреции ферментов;
- асинхронным поступлением ферментов и химуса в тонкую кишку;
- нарушением экскреции ферментов в просвет ДПК вследствие обструкции протока ПЖ.

Нарушение переваривания жиров, как правило, развивается раньше, чем нарушение переваривания углеводов и белков, поскольку секреция липазы снижается значительно быстрее секреции протеаз и амилазы [2]. Основным клиническим следствием ЭПН является нарушение переваривания жиров (мальдигестия) и их всасывания (мальабсорбция), что приводит к развитию стеатореи.

Таблица 1

Производство панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки в разные фазы пищеварения, ед/мин

Table 1

Production of pancreatic enzymes into duodenal lumen in different digestion phases

Pancreatic enzymes	Phase I — maximal secretion	Phase II — stable secretion	Phase III — initial secretion
Lipase	3000–6000	2000–4000	1000
Amylase	500–1000	500	50–250
Protease	200–1000	150–500	50–100

1.2.1. ЭПН при остром панкреатите

Каким образом приступ *острого панкреатита* (ОП) влияет на экзокринную функцию ПЖ, до сих пор окончательно не установлено. Результаты исследований трудно интерпретировать, поскольку в них включали пациентов с ОП разной степени тяжести и этиологии на различных этапах восстановления, а также использовали разные методики оценки экзокринной функции ПЖ. В большинстве исследований о дисфункции сообщали на основании результатов непрямых исследований, следовательно, частота развития клинически значимой недостаточности неясна.

Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов после приступа ОП возникает преходящая экзокринная дисфункция ПЖ. ЭПН чаще развивается при алкогольной этиологии панкреатита, а также при его тяжёлом течении, в том числе у пациентов с панкреонекрозом и псевдокистами [3, 4].

1.2.1.1. Ранняя фаза острого панкреатита

Данных об экзокринной функции ПЖ в ранней фазе ОП мало. Исследование секреции ПЖ с помощью перфузии ДПК через зонд у 8 пациентов с ОП легкой или умеренной степени выраженности в течение первых 72 ч показало, что экзокринная панкреатическая секреция в ранней фазе ОП оставалась в пределах нормы [5]. При определении уровня эластазы кала в день начала приема пищи (в среднем через 11,2 дня от начала приступа) выявлено снижение панкреатической секреции у 9 из 75 пациентов при первом приступе ОП [6], причем наличие ЭПН не зависело от тяжести заболевания.

1.2.1.2. Поздняя фаза острого панкреатита

Нарушение функции ПЖ выявляют у большинства пациентов с ОП на разных этапах периода выздоровления [7]. Постепенно происходит восстановление панкреатической секреции, и через полгода ЭПН сохраняется у 40% пациентов, через 1 год — у 20%, через 2 года — у 10% больных [8–10].

Не у всех пациентов ЭПН возникает непосредственно после перенесённого приступа, иногда она появляется отсрочено, в течение первого года.

Через 1 мес после первого приступа некротического ОП ЭПН отмечается у 70–100% больных. ЭПН лёгкой и умеренной степени выявляют у 74% больных, тяжёлое нарушение функции — у 26% [11]. После панкреонекроза экзокринная функция ПЖ начинает восстанавливаться только через 1–1,5 года [9]. Через 12–18 мес недостаточность функции ПЖ отмечалась у 80–85%

пациентов, при этом у 5–10% из них была выявлена тяжёлая ЭПН [11].

Экзокринная недостаточность ПЖ после ОП достоверно чаще возникает при алкогольной этиологии заболевания (80%), реже — при билиарной (23%) [4, 12]. Кроме того, восстановление функции ПЖ при алкогольном панкреатите происходит в более поздние сроки, чем при билиарном: через 1 год ЭПН наблюдалась у 78% больных алкогольным ОП и 15% больных билиарным ОП. Через 12 мес после некрэктомии стеаторея сохранялась у 25% больных билиарным ОП. Среди больных, которым хирургическое лечение не проводили, стеаторея не зафиксирована ни у одного пациента [13]. При билиарном ОП не было выявлено нарушения экзокринной функции ПЖ в сроки 1, 6 и 12 мес после приступа [14].

Согласно результатам проспективных исследований, существует достоверная корреляция между развитием ЭПН и объемом некроза ПЖ [3].

1.2.1.3. Отдаленный период острого панкреатита

После приступа ОП наблюдается постепенное восстановление экзокринной функции ПЖ. Длительность периода восстановления зависит от тяжести приступа: при более тяжёлом течении восстановление наиболее длительное.

В период от 4 до 7 лет после ОП средней степени тяжести нарушение экзокринной функции ПЖ отмечают почти у двух третей пациентов [15, 16]. После тяжёлого ОП признаки выраженной экзокринной дисфункции сохранялись у 10–25% больных в течение 2–7 лет [17–20]. По другим данным, полное восстановление экзокринной функции ПЖ происходит в течение 4 лет после некротического панкреатита [21, 22].

1.2.2. ЭПН при хроническом панкреатите

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется прогрессирующим и необратимым повреждением как экзокринной, так и эндокринной части ПЖ [23–26].

ЭПН, развивающаяся у больных ХП, является следствием нарушения различных механизмов регуляции переваривания и абсорбции питательных веществ [27]. Выраженность ЭПН при ХП зависит от этиологии заболевания [24, 28–30]. При алкогольном, тропическом и идиопатическом ХП с поздним началом ЭПН развивается раньше, чем при идиопатическом панкреатите с ранним началом. У больных алкогольным панкреатитом ЭПН возникает в течение 5–6 лет от начала заболевания [12]. Основные клинические симптомы ЭПН: стеаторея, уменьшение *массы тела* (МТ), дискомфорт в животе и его вздутие, обычно появляются только на поздней стадии ХП [31], однако начальные симптомы ЭПН нередко наблюда-

ются у больного уже на момент первичной диагностики ХП.

• При установлении диагноза ХП необходимо оценить состояние экзокринной функции ПЖ (**Уровень достоверности доказательств — УДД — 1А, Уровень убедительности рекомендаций — УУР — А**).

Комментарий. Диагноз ХП основывается на комбинации клинических, гистологических, визуализируемых и функциональных критериев. Особенно важно получить доказательства нарушения экзокринной функции с помощью функционального исследования в случае проведения диагностики у пациентов с ХП, у которых получены неубедительные результаты морфологического исследования. Кроме того, экзокринная функция является важным компонентом в некоторых диагностических критериях и системах классификации [32, 33]. Даже при наличии убедительных морфологических признаков ХП клинические симптомы ЭПН не всегда проявляются на момент постановки диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет с уверенностью исключить экзокринную недостаточность [34].

1.2.3. ЭПН после резекции поджелудочной железы

Заболевания, по поводу которых выполняют оперативное вмешательство (ХП, опухоли ПЖ), сами по себе могут быть причиной развития недостаточности экзокринной функции [35], а резекция органа приводит к еще более значительным нарушениям эндокринной и экзокринной функций [36]. Тем не менее даже дренирующие операции, модификации операций с сохранением нормального пассажа пищи и экономные резекции (дистальная резекция ПЖ, привратниксохраняющая панкреатодуоденальная резекция, латеральная панкреатикоеюностомия) могут вызвать значительное увеличение выраженности нарушений переваривания и всасывания пищи, трофологические расстройства [37]. Современные достижения хирургии ПЖ и успехи в послеоперационном ведении больных позволили снизить интраоперационную смертность и риск краткосрочных [38], что привело к увеличению количества пациентов, которым требуются длительный контроль трофологического статуса и нутриционная поддержка.

Задержка опорожнения желудка и энтерогастральный рефлюкс значительно ухудшают эффективность переваривания пищи даже у пациентов с относительно сохранной экзокринной функцией ПЖ [39, 40]. Диарея и стеаторея приводят к прогрессирующей недостаточности питания и вызывают существенное ухудшение качества жизни [41, 42].

Степень нарушения пищеварительной функции ПЖ после резекции зависит от объема уда-

ленной паренхимы, функциональных резервов оставшейся части органа и характера анатомических изменений после операции [43]. МТ, экзокринная и эндокринная функции ПЖ коррелируют с объемом сохраненной паренхимы [44]. В отличие от пациентов, имеющих нормальную остаточную ПЖ (например, при опухолях), функция органа у больных ХП часто снижена еще до операции. У таких пациентов экзокринная и эндокринная функции ПЖ после обширной резекции продолжают прогрессивно ухудшаться, в связи с чем возникает необходимость в назначении более активной заместительной терапии [36].

После выполнения резекции ПЖ в сочетании с резекцией желудка нарушаются синхронность поступления пищи и ферментов, а также регуляция секреторной функции ПЖ гормонами, вырабатываемыми в стенке ДПК: секретин, панкреатическим полипептидом и холецистокинином [35]. Еще одним фактором, вызывающим нарушения экзокринной функции ПЖ, является ранняя инактивация панкреатических ферментов кислотой желудка, которая в наибольшей степени выражена у пациентов после классической панкреатодуоденальной резекции, чем у прочих [36, 45].

1.2.4. ЭПН при неоперабельном раке поджелудочной железы

Рак ПЖ — относительно редко наблюдающееся заболевание, характеризующееся очень высокой смертностью. Частота встречаемости и смертность практически идентичны [35]. Пятилетняя выживаемость составляет менее 5% [46]. Потенциально выполнение радикальной резекции возможно только у 10–20% пациентов с карциномой ПЖ, соответственно при лечении большинства пациентов уже на момент первичной диагностики могут быть использованы только паллиативные методы [47].

Цели паллиативного лечения пациентов с неоперабельным раком ПЖ — предотвращение или коррекция механической желтухи, обструкции ДПК и уменьшение интенсивности боли [48]. Многие врачи не уделяют должного внимания ЭПН, которая также способствует уменьшению продолжительности жизни больного. У 90% больных раком ПЖ к моменту выявления заболевания отмечается уменьшение МТ [47, 49].

Кахексия и уменьшение МТ часто наблюдаются при многих видах рака, их генез имеет комплексный характер, включая первичные и вторичные опухолевые эффекты. Первичные метаболические нарушения — повышение продукции глюкозы, усиление процессов распада белков, а также истощение запасов жира в организме [50]. Эти эффекты могут усиливаться вторичными расстройствами, такими как обструкция кишечника вследствие прогрессии опухоли, или побочными эффектами химиотерапии, например снижени-

ем аппетита и тошнотой. Нарушение выделения панкреатического сока вследствие механической обструкции протока ПЖ при локализации опухоли в головке ПЖ значительно ускоряет развитие трофологической недостаточности [1, 47, 51].

1.2.5. ЭПН при синдроме короткой тонкой кишки

Резекцию тонкой кишки производят пациентам с болезнью Крона, опухолями, язвами, инфарктом, обструкцией (например, вследствие ущемления грыжи) или травматическим повреждением тонкой кишки. Риск развития мальабсорбции и трофологической недостаточности после резекции тонкой кишки во многом зависит от тяжести основного заболевания, обусловившего необходимость выполнения операции, общего состояния здоровья пациента и длины удаленного сегмента кишки. В том случае, если после резекции сохранено менее 100 см тощей кишки, приём пищи часто сопровождается выраженной секреторной реакцией, что в сочетании с мальабсорбцией воды, электролитов и микроэлементов способствует развитию не только дефицита питания, но и дегидратации.

После обширной резекции тонкой кишки возникают сложные, разнонаправленные изменения. Так, в оставшейся части пищеварительного тракта повышается уровень гастрина [52, 53], активируется пролиферация париетальных клеток желудка [54]. Гастрин оказывает трофическое действие на ПЖ и стимулирует ее экзокринную функцию [55, 56], но гиперсекреция кислоты способствует инактивации ферментов. В то же время показано, что после резекции кишечника у животных содержание пищеварительных ферментов в ткани ПЖ уменьшается. Сниженный уровень ферментативной активности может компенсироваться гиперплазией ацинарных клеток [57].

После тотального или частичного удаления тонкой кишки нарушается сложное взаимодействие секторной функции тонкой кишки, желудка и ПЖ, что может быть причиной развития вторичной ЭПН разной степени выраженности [58].

1.2.6. ЭПН при целиакии

У пациентов с нелеченой целиакией нередко выявляют ЭПН [59]. В значительной степени снижение секторной функции ПЖ обусловлено нарушением секреции гормонов, стимулирующих функцию ПЖ, из проксимальных отделов тонкой кишки [60]. Кроме того, поступление недостаточного количества белков тормозит синтез пищеварительных ферментов ПЖ [2–7] и способствует развитию атрофии ацинарных клеток и фиброза ПЖ [60].

ЭПН при целиакии обычно имеет преходящий характер, выраженность ее уменьшается после восстановления поражённой слизистой оболочки

тонкой кишки [61]. Согласно результатам дыхательного теста с использованием триглицеридов, меченных ^{13}C , активность липазы снижена у 23% пациентов [62]. У небольшой части пациентов нарушение экзокринной функции ПЖ сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты в течение 2 мес [63, 64]. ЭПН может быть одной из причин более тяжёлого течения и рецидивирования целиакии или неэффективности безглютеновой диеты [65–67].

1.2.7. ЭПН при постгастрорезекционном синдроме

Механические и химические процессы, происходящие в желудке, обуславливают его уникальную роль в переваривании пищи и биодоступности нутриентов [68]. Нарушение питания может быть связано с утратой желудочного резервуара. Гипоталамические факторы могут вызывать снижение аппетита [68]. Резекция желудка нередко сопровождается нарушением экзокринной функции ПЖ вследствие ее денервации после диссекции лимфатических узлов и пересечения ветвей блуждающего нерва [69]. Вследствие усиления перистальтики и избыточного роста микрофлоры ускоряется транзит химуса по тонкой кишке. Кроме того, после частичной или тотальной резекции желудка снижается эндогенная стимуляция секреторной функции ПЖ, уменьшается длительность контакта пищи и ферментов, возникает асинхрония между поступлением нутриентов из культи желудка, желчи и панкреатических ферментов в просвет тонкой кишки [1, 70]. Установлено, что после резекции желудка уменьшается содержание липазы в ацинарных клетках ПЖ [71, 72], вследствие чего создаются условия для развития как относительной, так и абсолютной панкреатической недостаточности.

Даже после частичной резекции желудка снижается или полностью прекращается продукция внутреннего фактора Кастла и возникает дефицит витамина B_{12} . Кроме того, при выключении ДПК из пассажа нутриентов развивается дефицит железа.

1.2.8. ЭПН при сахарном диабете

Экзокринная и эндокринная части ПЖ связаны анатомически и физиологически (инсулярно-ацинарная ось), поэтому при заболевании, при котором поражается одна часть органа, могут возникнуть изменения в другой части [73]. Тем не менее по-прежнему неясно, является ЭПН следствием или причиной эндокринной дисфункции либо это результат действия некоего общего патологического процесса, оказывающего влияние на всю ПЖ [74, 75].

Таблица 2

Частота развития (%) ЭПН при сахарном диабете по результатам эластазного теста

Table 2

The rate of PEI according to the elastase test data in diabetes mellitus

Авторы	Type 1 DM		Type 2 DM		Controls	
	<200 mg/g	<100 mg/g	<200 mg/g	<100 mg/g	<200 mg/g	<100 mg/g
Hardt P.D. et al. [86]	56,7	30,0	35,0	16,9	18,1	4,8
Rathmann W. et al. [87]	—	—	30,3	11,9	14,3	3,7
Icks A. et al. [88]	45,5	25,9	—	—	13,8	5,2
Hardt P.D. et al. [89]	51,1	28,5	35,4	19,9	—	—
Ewald N. et al. [90]	—	21,1	—	—	—	—

1.2.9. ЭПН при синдроме раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное состояние, наблюдающееся у 20% населения земного шара, которое характеризуется нарушением транзита по кишечнику, что может быть одной из причин нарушения переваривания и абсорбции жира. В то же время СРК может быть ошибочно диагностирован при субклинической ЭПН [76].

Эпидемиология

Чаще всего ЭПН возникает у больных панкреатитом, со злокачественными опухолями ПЖ и после резекции органа. Более редкие причины — резекция желудка, тонкой кишки, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда, синдром Йоханссона–Близзарда, врожденный дефицит трипсиногена, энтерокиназы, α_1 -антитрипсина.

В связи с высокими компенсаторными возможностями ПЖ и наличием механизмов, которые частично компенсируют недостаточное количество панкреатических ферментов, клинические симптомы ЭПН обычно не проявляются до тех пор, пока уровень липазы в просвете ДПК не будет ниже 5–10% от уровня, определяемого после приема пищи у здоровых людей [1, 77].

Частота развития ЭПН после инфицированно-го панкреонекроза существенно не отличается от таковой у больных некротическим панкреатитом. Из 9 пациентов с инфицированным некрозом ПЖ, которым проводили только дренирование и некрэктомию, через 30 мес ЭПН легкой и средней степени выявлена у 5, тяжелая ЭПН — у 2, а нормальная функция ПЖ — у одного пациента [78]. При объеме некроза 27% отмечалась нормальная функция ПЖ, что свидетельствует о зависимости между распространенностью некроза и степенью выраженности панкреатической недостаточности.

Стеаторея наблюдается примерно у 30% пациентов с ХП [79], однако при тропическом ХП экзокринную и эндокринную панкреатическую недостаточность на момент установления диагноза выявляют у 70% пациентов [80].

Согласно статистике, целиакия отмечается примерно у одного из 100 человек [81]. По разным данным, на момент установления диагноза до 40% пациентов с целиакией имеют ЭПН различной степени выраженности [59–61].

ЭПН развивается в послеоперационном периоде приблизительно у 70% пациентов, перенесших частичную резекцию желудка, и почти у всех пациентов после тотальной резекции желудка [82]. Риск развития ЭПН мало зависит от типа выполненной резекции желудка [83, 84].

ЭПН развивается у пациентов с *сахарным диабетом* (СД) 1-го и 2-го типов [35, 75, 85]. Согласно результатам эластазного теста, частота возникновения ЭПН составляет среди больных СД 1-го типа 45–55%, СЖ 2-го типа 30–35% (табл. 2) [86–90].

При СРК существует риск развития ЭПН. Исследование, проведенное в 1986 г. по методу «случай–контроль» [125], показало снижение показателей дыхательного теста с ^{14}C -триолеином у 20% пациентов с СРК. При варианте СРК с преобладанием диареи признаки тяжелой ЭПН (уровень эластазы кала ниже 100 мкг/г) отмечены у 19 (6,1%) пациентов [107].

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Основное клиническое проявление ЭПН — стеаторея (увеличение содержания жира в кале), которая в тяжелых случаях характеризуется макроскопическими изменениями: пенистым или плавающим в воде зловонным калом. В клинической практике диагностика ЭПН нередко основывается на жалобах больных на панкреатическую стеаторею и уменьшение МТ либо задержку роста у детей.

Среди других проявлений стеатореи могут встречаться боль в животе и его вздутие, уменьшение МТ у взрослых или ее недостаточное увеличение у детей. При отсутствии лечения нарушение переваривания жира может привести к трофологической недостаточности: снижению уровня цир-

кулирующих макронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеидов, что сопровождается высокой смертностью вследствие инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений [91, 92].

2.2. Физикальное обследование

Нарушения переваривания и всасывания жира нередко способствуют развитию трофологической недостаточности [93], при этом выявляют клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), в частности остеопороз [31].

Оценка трофологического статуса

Уменьшение МТ, часто наблюдающееся у больных ХП, происходит не только вследствие нарушения переваривания и/или всасывания жира, но также в связи с боязнью пациента принимать пищу из-за боли, поэтому обычно оно наблюдается уже на достаточно ранних стадиях заболевания, еще до развития ЭПН. Очень быстро дефицит МТ развивается при раке ПЖ: к моменту установления диагноза трофологическая недостаточность формируется у 90% больных [50]. Наиболее распространённый метод оценки трофологического статуса у взрослых — определение *индекса МТ* (ИМТ), однако его применение имеет ограничения вследствие вариативности массы нежировой ткани и костной массы. Определение исходной МТ пациента до развития заболевания и оценка ИМТ в динамике позволяют установить обновленную целевую МТ конкретного пациента.

Мониторинг компонентного состава организма, возможно, является наилучшим индикатором трофологического статуса и позволяет выявлять расстройства питания в более ранние сроки.

Измерение толщины кожно-жировой складки на различных частях тела отражает изменения массы жировой ткани [94].

Определение количества мышечной массы и белкового статуса проводят посредством измерения *окружности мышц на уровне середины плеча* (ОМСП), при этом требуется определить обхват плеча и толщину кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча. Окружность мышц плеча рассчитывают по формуле, а результат сравнивают с таблицей должных значений. Определение ОМСП целесообразно в тех случаях, когда МТ может неадекватно отражать трофологический статус, например при заболеваниях печени с асцитом. При ЭПН чаще возникает дефицит жировой, а не мышечной ткани [37].

Эффективность заместительной терапии панкреатическими ферментами (нормализация трофологического статуса) может быть использована как косвенное подтверждение диагноза ЭПН.

Клинические проявления ЭПН

• Благодаря большим резервным возможностям ПЖ ЭПН легкой и умеренной степени может

быть компенсирована самим организмом, а клинически выраженная стеаторея возникает в тех случаях, когда секреция панкреатической липазы снижается до уровня менее 10% от нормы («тяжелая», или декомпенсированная, ЭПН). Однако у пациентов с «компенсированной» ЭПН также повышен риск развития мальнутриции (в частности, жирорастворимых витаминов) с соответствующими клиническими последствиями (**УДД 1b, УУР А**).

Комментарий. Пациенты со стеатореей обычно предъявляют жалобы на уменьшение МТ и учащение дефекаций в течение дня с выделением большого количества жирного кала, который с трудом смывается в унитазе (главным образом это происходит после еды с высоким содержанием жиров). При уменьшении количества жира в рационе стеаторея может отсутствовать [95]. Клинические симптомы нарушения абсорбции жирорастворимых витаминов: дефицит витамина К — экхимозы, витамина Е — атаксия, периферическая нейропатия, витамина А — ухудшение зрения, ксерофтальмия, витамина D — мышечные спазмы, остеопороз. Кроме того, клинические последствия ЭПН могут включать гипероксалурию, наличие оксалатных камней в мочевых путях, почечную недостаточность, нарушение когнитивной функции и, следовательно, снижение работоспособности [95]. Уменьшение абсорбции жирорастворимых витаминов возможно и в отсутствие стеатореи у пациентов с ЭПН легкой и умеренной степени [96].

2.3. Лабораторная диагностика

Адекватная оценка экзокринной функции ПЖ затруднена, поскольку специфические методы диагностики дороги и труднодоступны. Существуют прямые и непрямые методы оценки экзокринной функции. Прямые методы включают сбор панкреатического секрета при интубации ДПК и стимуляции ПЖ экзогенными гормонами или пищей. Несмотря на то что прямые методы наиболее чувствительны и специфичны в отношении оценки экзокринной функции ПЖ, их высокая стоимость и инвазивность создают ограничения для широкого использования в клинической практике.

2.3.1. Прямые методы

Прямой метод оценки функции ПЖ (секретинпанкреозиминный тест) не только характеризуется инвазивностью, высокой стоимостью и сложностью в выполнении. На момент подготовки настоящих Рекомендаций он недоступен, в связи с тем что основной стимулятор панкреатической секреции — секретин — не зарегистрирован как препарат для медицинского применения на территории РФ, а единственный аналог

холецистокинина — Takus® — не доступен на рынке. На основании результатов прямых исследований невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП.

2.3.2. Непрямые методы

Непрямые тесты дешевле и проще для выполнения, однако имеют низкую чувствительность и специфичность, поскольку они изначально были разработаны только для выявления нарушений переваривания жиров (мальдигестия) вследствие поражения ПЖ (табл. 3).

Исследования кала

Микроскопическое исследование кала с целью определения капелек жира может быть использовано в качестве скринингового теста на наличие мальабсорбции. В этой простой качественной методике используют краситель судан III, который позволяет визуализировать капельки нейтрального жира. Методика характеризуется низкой воспроизводимостью, поэтому требуется подтверждение полученных данных с помощью других методов.

Количественное определение жира в 3-дневном кале считают «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи, хотя оно не позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатореей панкреатической и непанкреатической этиологии. Наиболее часто применяют метод Van de Kramer [97]: пациент в течение 3–5 дней должен принимать пищу, содержащую 100 г жира [98]. В течение 72–96 ч проводят сбор образцов кала для дальнейшего анализа.

Определение содержания жира в кале методом кислотного стеатокрита. Гомогенизированный кал центрифугируют при скорости 15000 об./мин для разделения жировой и водной фаз и отделения их от общего осадка [99]. В норме у взрослых

и детей старше 6 мес липидная фаза составляет менее 10% объема кала. Для повышения чувствительности этого теста к гомогенату кала можно добавить перхлорную кислоту [100]. Результаты определения кислотного стеатокрита коррелируют с результатами определения жира в 3-дневном кале [101, 102].

Фотометрическое определение содержания химотрипсина в кале проводят после растворения химотрипсина посредством добавления детергента [103]. Этот тест удобен, хорошо воспроизводим и обладает хорошей чувствительностью, а также позволяет надежно дифференцировать наличие и отсутствие панкреатической недостаточности у пациентов. Установлена корреляция данных, полученных с помощью этого теста, с результатами тестов по прямой оценке секреции после гуморальной стимуляции холецистокинином /секретинном [104, 105].

Определение активности эластазы-1 в кале с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Этот показатель считается более чувствительным и специфичным в диагностике панкреатической недостаточности по сравнению с определением активности химотрипсина кала [106–108]. Более того, специфичность по отношению к человеческой эластазе позволяет проводить исследование без отмены ферментной терапии. В связи с этим данный анализ получил большее распространение в клинической практике. Активность эластазы ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствует о наличии легкой ЭПН, ниже 100 мкг/г — о тяжелой ЭПН. Основное показание к определению химотрипсина в кале — контроль за проведением назначенной терапии.

Определение метаболитов жира в выдыхаемом воздухе

Методы диагностики с определением радиоактивных или нерадиоактивных изотопов в выды-

Чувствительность (%) и специфичность (%) основных методов диагностики ЭПН

Sensitivity and specificity of basic diagnostic tests for PEI

Таблица 3

Table 3

Method	Mild EPI, sensitivity	Moderate EPI, sensitivity	Severe EPI		SE
			sensitivity	specificity	
Stool elastase test, ELISA	54	75	95	85 (96/79) ¹	1a/b
Qualitative fecal fat test	0	0	78	70 ²	
Chymotrypsin activity stool test	< 50	≈60	80–90	80–90	1a/b
¹³ C-triglyceride breath test	62–100		90–100	80–90	1b/2b

¹ Приведен средний показатель специфичности, в скобках — показатели специфичности у здоровых лиц и пациентов с заболеваниями ПЖ.

² Чувствительность и специфичность рассчитывали относительно количественного метода определения жира в кале.

хаемом воздухе основаны на том, что принятые с пищей жиры подвергаются гидролизу, в основном панкреатической липазой, и всасываются в тонкой кишке в виде свободных жирных кислот и моноглицеридов, после чего поступают в печень, где в ходе окислительного метаболизма происходит высвобождение углекислоты. Наиболее часто используют три триглицерида — триоктаиноин, трипальмитат и триолеин. Триолеиновый дыхательный тест считается более специфичным в сравнении с остальными [109], однако он не прошёл полной валидации как метод диагностики стеатореи по сравнению с количественным определением жира в кале [93, 110]. Кроме того, эти тесты не позволяют дифференцировать мальабсорбцию жира панкреатической и непанкреатической этиологии. Клиническое применение дыхательных тестов с изотопными метками для диагностики ЭПН по-прежнему ограничено крупными специализированными центрами вследствие высокой стоимости и нестабильности субстратов, длительности процедуры с забором многочисленных проб.

Определение продуктов гидролиза в моче

При исследовании мочи используют не всасывающиеся субстраты, которые специфически разрушаются панкреатическими ферментами. Это приводит к высвобождению быстро всасываемого маркера, который конъюгируется в печени и затем выделяется с мочой. В этих исследованиях используют два субстрата — бентиромид и дилаурат флюоресцина [111–113]. После приема субстрата внутрь в течение определённого времени пациент собирает образцы мочи. Тест повторяют на 2-й день для внесения поправки на почечный клиренс. Метод определения метаболитов в моче в настоящее время вытеснен более простыми анализами, которые характеризуются более высокой специфичностью и чувствительностью.

Оценка трофологического статуса

Лабораторную оценку трофологического статуса проводят на основании простых общеклинических показателей: уровня общего белка, альбумина, гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинолсвязывающего белка, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить трофологический статус больного ХП [114]. Нарушение всасывания жира также приводит к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) [94]. Возможно возникновение дефицита витамина В₁₂, поскольку нарушается его высвобождение из связи с внутренним фактором Кастла эндопептидазами ПЖ.

Кроме того, возможен дефицит железа, особенно после операций на ПЖ, при которых выключают ДПК — основное место всасывания железа — из пассажа пищи. Снижение желудочной секреции после резекции желудка или при длительном приёме *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) нарушает восстановление трехвалентного иона железа в более доступную для абсорбции двухвалентную форму, в результате чего возникает дефицит железа.

Для выявления трофологической недостаточности, возникшей на фоне ЭПН, необходимо выполнить анализы на преальбумин, ретинолсвязывающий белок, 25-ОН-холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы, включая сывороточное железо, цинк и магний (**УДД 2С, УУР А**).

Комментарий. *Трофологическая недостаточность, вызванная ЭПН, не отличается от нарушений питания вследствие других причин, с чем связано отсутствие строго специфичных маркеров панкреатогенной мальнутриции [114].*

2.4. Инструментальная диагностика

В практическом отношении важно учитывать возможность использования результатов лучевой диагностики (визуализации) не только для подтверждения ХП, но и для оценки вероятности наличия ЭПН.

• Симптомы ХП (морфологические изменения) и функциональные нарушения обычно развиваются параллельно, хотя это наблюдается не у всех пациентов (**УДД 1b, УУР А**).

Комментарий. *У большинства пациентов с ХП отмечается ассоциация между тяжестью морфологических и функциональных изменений, но у 25% больных обнаруживают их несоответствие [115].*

Проведение *магнитно-резонансной холангиопанкреатографии* (МРХПГ) после стимуляции панкреатической секреции инъекцией секретина для полуколичественной оценки функции ПЖ по объёму панкреатического сока, поступающего в ДПК, продемонстрировало свою эффективность в клинической практике [116, 117]. К сожалению, этот метод исследования не доступен в РФ, поскольку секретин не зарегистрирован как препарат для медицинского применения.

• Стимуляция секретинном увеличивает диагностический потенциал МРХПГ при обследовании пациентов с подтвержденным/предполагаемым ХП (**УДД 1С, УУР А**).

Комментарий. *Внутривенное введение секретина стимулирует экзокринную функцию ПЖ и увеличивает объем секрета эпителия протоковой системы ПЖ. Более качественная визуализация протока ПЖ и его патологически изменённых боковых ветвей по сравнению с тако-*

вой при МРХПГ без стимуляции обеспечивает увеличение чувствительности диагностики ХП с 77 до 89% [118]. Исследование позволяет провести полуколичественную оценку экзокринной функции ПЖ [34], коррелирующую с тяжестью ХП [119], а также диагностировать внутритрипотоковые новообразования ПЖ.

Методика эндоскопического ультразвукового исследования со стимуляцией секретинном позволяет, помимо надежной визуализации протоков ПЖ, оценить повременную эвакуацию содержимого ДПК после введения секретина, воспроизводя, таким образом, классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемами являются небольшой опыт применения этого метода и отсутствие валидации, чем объясняется отсутствие этого метода во всех национальных зарубежных рекомендациях по диагностике панкреатической недостаточности. В России главное препятствие для его использования — отсутствие зарегистрированного секретина.

Наиболее точным методом определения соотношений компонентов МТ является **двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия**, однако он дорогой и инвазивный.

• **Заместительная ферментная терапия (ЗФТ)** показана больным при увеличении выделения жира с калом (более 15 г/сут). Если количественное определение стеатореи невозможно, то ЗФТ назначают пациентам в тех случаях, когда снижение функции ПЖ, согласно результатам лабораторных или инструментальных исследований, сопровождается клинической симптоматикой мальдигестии и/или мальабсорбции (**УДД 1б, УУР А**).

Комментарий. В том случае, если пациент теряет более 7% от массы жира, принятого с пищей [97], стеаторея считается доказанной [98, 120]. При определении коэффициента абсорбции жира (КАЖ) требуются соблюдение пациентом диеты, предусматривающей потребление 100 г жира в день, в течение 5 дней и сбор всего кала за последние 3 дня этого 5-дневного периода. Неудобства, обусловленные техникой проведения исследования, как для пациентов, так и для сотрудников лабораторий сделали этот тест малоприемлемым. У пациентов с ЭПН рекомендуется определять содержание жирорастворимых витаминов в крови при установлении диагноза и контролировать эти показатели ежегодно. Пониженный уровень жирорастворимых витаминов является самостоятельным показанием к проведению ЗФТ, даже в отсутствие клинически выраженной стеатореи, при доказанном поражении ПЖ (ХП, перенесенный ОП, резекция, опухоль) [121].

Дыхательная проба со смешанными триглицеридами, мечеными ^{13}C , является аль-

тернативой оценке КАЖ как для диагностики ЭПН, так и для оценки эффективности ЗФТ, а с помощью новых модификаций теста можно выявлять лёгкую и умеренную ВППЖ. Однако и у этого теста есть ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира) [122], кроме того, он еще недостаточно широко доступен. В РФ этот тест также недоступен из-за отсутствия субстрата (триглицеридов, меченных ^{13}C).

• Пациентам с трофологической недостаточностью ЗФТ показана при умеренно выраженной стеаторее (7–15 г/сут) (**УДД 1б, УУР А**).

Комментарий. Количественное определение жира в 3-дневном кале считается «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи, хотя он не позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатореей панкреатической и непанкреатической этиологии. Наиболее часто применяют метод *van de Kramer* [97].

• В клинической практике для диагностики ЭПН показано проведение неинвазивного теста для оценки активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА (**УДД 1б, УУР А**).

Комментарий. Определение активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА — простой и доступный анализ для косвенной и неинвазивной оценки секреции ПЖ, считается более чувствительным и специфичным в диагностике панкреатической недостаточности, более того, специфичность по отношению к человеческой эластазе позволяет проводить исследование без отмены ЗФТ [106–108]. Уровень эластазы ниже 200 мкг на 1 г кала свидетельствует о наличии легкой ЭПН, ниже 100 мкг/г — о тяжелой ЭПН. Необходимо учитывать вероятность ложноположительных результатов у больных с диареей другого происхождения из-за разжижения кала [123].

• При появлении или усилении симптоматики, которая может быть связана с ЭПН, необходимо повторно выполнять лабораторные исследования функции ПЖ для своевременной коррекции терапии (**УДД 2б, УУР В**).

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

Основная цель терапии ЭПН состоит в устранении синдрома мальдигестии/мальабсорбции и поддержании адекватного трофологического статуса. В идеале лечение должно в точности имитировать ритм экзокринной секреции нормальной ПЖ по таким параметрам, как количество, состав, время начала и продолжительность

активности ферментов в просвете желудочно-кишечного тракта.

3.1.1. Диетотерапия и коррекция образа жизни

В лечении пациента с ЭПН необходимо участие диетолога для первоначальной оценки адекватности питания пациента и оптимизации потребления белков и энергетических веществ, а также для обеспечения поступления необходимого количества витаминов и микроэлементов [121]. Диетолог также может участвовать в дальнейшем ведении пациента, контролируя соблюдение им диетических рекомендаций, режима приёма ферментных препаратов и оценивая степень дефицита питательных веществ.

Употребление жиров

Пациентам с заболеваниями ПЖ рекомендуют диету с суточным содержанием жира 20 г [91], однако чаще всего им советуют ограничить употребление жирной пищи для минимизации панкреатической секреции, абдоминальной боли и прогрессирования панкреатита. Кроме того, больные с ЭПН и мальабсорбцией нередко самостоятельно ещё больше ограничивают употребление жира для уменьшения выраженности неприятных симптомов стеатореи: вздутия живота и болей, обусловленных нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке. Диета с низким содержанием жиров включает меньшее количество энергетических веществ, а при ограничении употребления жира уменьшается поступление жирорастворимых витаминов, всасывание которых уже снижено на фоне ЭПН [121]. Более того, для сохранения активности липазы во время прохождения пищи по тонкой кишке требуется присутствие триглицеридов [124, 125]. При исследовании экспериментальной модели ЭПН переваривание и всасывание жира были более активными, если ферментные препараты принимали вместе с пищей, обогащенной жирами, чем в тех случаях, когда использовали диету с пониженным содержанием жира [126].

В клинических исследованиях использование диет с высоким содержанием жиров и адекватной ЗФТ давало хорошие результаты. В двойном слепом плацебоконтролируемом *рандомизированном клиническом исследовании* (РКИ) было показано, что больным ХП с ЭПН не требуется ограничивать потребление жира, если им назначают адекватную ферментную терапию [127]. В этом исследовании пациенты употребляли в сутки 100 г жира и более. В другом РКИ оценивали эффективность диетотерапии в сочетании с ЗФТ при неоперабельном раке ПЖ [46]. Пациентам рекомендовали употреблять столько жира, сколько они могут перенести, и разделять суточный

рацион на 6 приёмов. Энергетическая ценность пищи у пациентов, получавшие ферментную терапию, составила 8,42 МДж/сут, тогда как в группе пациентов, принимавших плацебо, — 6,66 МДж/сут.

Пациентам с ЭПН не рекомендуют ограничивать употребление жиров. После определения количества жиров в рационе показан приём их нормального количества (примерно 30% калорийности пищи нужно обеспечивать за счёт жиров) [121]. Некоторым пациентам, например при прогрессирующем похудении, может быть рекомендовано более высокое содержание жиров в пище. Адекватное потребление жира приводит к увеличению общей энергетической ёмкости пищи и нормализации поступления жирорастворимых витаминов.

Целесообразность применения *среднецепочечных триглицеридов* (СЦТ) в диетотерапии пациентов с ЭПН остаётся спорным вопросом. СЦТ обладают двумя важными свойствами, которые теоретически могут быть полезны при лечении ЭПН. Во-первых, для их всасывания не требуется присутствие панкреатических ферментов или желчи. Во-вторых, они не стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию. Терапевтическую эффективность СЦТ оценивали в нескольких клинических исследованиях. В перекрёстном исследовании с участием 6 больных ХП с тяжёлой ЭПН не выявлено преимуществ СЦТ как в отсутствие, так и на фоне ЗФТ [128]. При этом ЗФТ улучшала абсорбцию СЦТ у детей с муковисцидозом и пациентов, находившихся на элементной диете после тотальной панкреатэктомии [129, 130].

Многие пациенты плохо переносят СЦТ, которые могут вызывать такие побочные эффекты, как боли в животе, тошнота и диарея. Кроме того, масло, содержащее СЦТ, чувствительно к нагреванию, поэтому его нельзя использовать для жарки и выпечки, а лучше добавлять в уже приготовленную пищу. СЦТ могут быть источником дополнительных калорий, что может быть полезно больным с тяжёлой трофологической недостаточностью.

При достаточной переносимости, для того чтобы повысить энергетическую ценность пищи, нужно придерживаться следующих рекомендаций:

- использовать молочные продукты с нормальной жирностью вместо обезжиренных;
- использовать мягкие жиры (например, сливочное и арахисовое масло, маргарин, сливочный сыр), при достаточной переносимости — вместе с крекерами, овощами, картофельным пюре. Моно- полиненасыщенные жиры предпочтительнее, чем насыщенные;
- употреблять продукты с высоким содержанием жира: орехи, семечки, сыр, крекеры и печенье;

Коэффициенты пересчета единиц активности панкреатических ферментов [136]

Таблица 4

Table 4

Conversion coefficients for digestive enzymes activity [136]

Enzymes	European Pharmacopoeia (Eur Ph)	Federation Internationale Pharmaceutique (FIP)	British Pharmacopoeia (BP)	United States Pharmacopoeia (US Ph)
Lipase	1	1	1	1
Amilase	1	1	1	4,15
Protease	1	1	1*	62,5

*Только свободные протеазы для панкреатина; общие протеазы для экстракта ПЖ (панкреалипаза).

- после приёма пищи употреблять десерты с высоким содержанием жира (например, чизкейк, пудинг, мороженое, крем);

- основное блюдо должно содержать в основном белок (например, мясо, рыба, курица, яйца, соевый/овощной белок);

- при употреблении продуктов с пониженным содержанием жира (свежие и сушеные фрукты, овощи, хлеб) дополнительно принимать жиры: маргарин, орехи, сливки или масло;

- обогащать молоко (добавлять к свежему молоку сухое обезжиренное молоко) для повышения содержания белка и энергии, добавлять его к сухим завтракам, в чай и кофе, при изготовлении крема и десертов и т.д.;

- использовать доступные пищевые добавки, если по-прежнему не удается добиться увеличения МТ.

Частота приёма пищи и размер порций

Для равномерного поступления питательных веществ дневной рацион лучше разделить на 6 или большее количество порций небольшого объема. Порция меньшего объема в сочетании с соответствующей ферментной терапией способствует снижению потерь жира вследствие нарушения всасывания. Пациенты с ЭПН хуже переносят порции пищи большого объема из-за тошноты или снижения аппетита, кроме того, при большом объеме пищи требуется больше времени для перемешивания ее с ферментами в желудке.

Пациенты часто лучше переносят меньшие по объему и чаще употребляемые порции пищи. Это способствует более быстрому восстановлению энергетического, белкового и микроэлементного баланса.

Воздержание от употребления алкоголя

Алкоголь подавляет секрецию желудочной липазы и ухудшает всасывание жира [91], поэтому при любой ЭПН важно строгое воздержание от употребления алкоголя [121]. Данные о возможности восстановления экзокринной функции ПЖ после прекращения приёма алкоголя

противоречивы: согласно результатам некоторых исследований, ЭПН может быть обратима [131, 132], другие исследования показывают, что ЭПН прогрессирует, несмотря на отказ от алкоголя [133], тем не менее у пациентов, которые продолжают употреблять алкоголь, ЭПН прогрессирует быстрее [134].

3.1.2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами

Заместительная терапия панкреатическими ферментами — основной компонент лечения больных с ЭПН. Важно создать достаточную ферментную активность в просвете ДПК одновременно с поступлением пищи, чтобы восстановить нарушенное переваривание химуса и нормализовать всасывание пищевых веществ.

В капсулированных препаратах используют рН-чувствительное покрытие, которое защищает ферменты панкреатина от разрушения кислым содержимым желудка. Таким образом, в ДПК поступают интактные ферменты, и здесь покрытие быстро растворяется в щелочной среде и ферменты высвобождаются в просвет пищеварительного тракта [135].

Эффективность ЗФТ зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеросолюбивой оболочки растворяться при достижении нейтральных значений рН и других факторов. Эти факторы следует учитывать при выборе режима дозирования ферментных препаратов. Они также влияют на биоэквивалентность различных лекарственных композиций.

В разных странах приняты различные единицы измерения содержания панкреатических ферментов и их активности. Коэффициенты для перевода единиц ферментативной активности представлены в табл. 4. Качество и состав препарата или лекарственной композиции должны соответствовать описанию, приведённому в соответствующей фармакопее. Поскольку ферменты представляют собой белки, при хранении их активность со временем уменьшается. Измеренная активность ферментов, как правило, выше заявленной, что позволяет обеспечить минимальную необходимую активность на конец срока годности препарата.

При одновременном поступлении пищевых веществ и ферментов в просвет ДПК эффективность ЗФТ может снизиться [135]. Установлено, что размер частиц ферментного препарата может быть значимым фактором, определяющим скорость транзита ферментов из желудка относительно скорости эвакуации пищи [137], однако имеющиеся исследования выполнены на небольших выборках и результаты их не всегда однозначны. Так, в исследовании с участием 9 здоровых добровольцев было показано, что микросферы диаметром 1 мм выходят из желудка быстрее, чем микросферы диаметром 2,4 или 3,2 мм, при приёме вместе с порциями куриной печени массой 420 или 100 г. В то же время в этом исследовании установлено отсутствие различий в скорости в эвакуации из желудка частиц диаметром 2,4 и 3,2 мм. Сравнение эффективности препаратов с размером микросфер 1,0–1,2 и 1,8–2,0 мм у 10 пациентов с ЭПН показало, что у 3 из них наблюдалось более раннее начало ферментативной активности [138]. Липолитическая активность микросфер меньшего размера была на 25% выше в течение всего времени выполнения пробы, однако различия были статистически недостоверны ($24,7 \pm 13,0$ и $21,0 \pm 8,7\%$ соответственно; $p < 0,10$). Скорость эвакуации из желудка микросфер диаметром 2 мм у больных ХП была даже выше, чем скорость эвакуации твёрдой пищи: 50% препарата вышло из желудка за 24 мин, пробного завтрака — за 52 мин [139].

Сравнение эффективности микросфер (1–2 мм в диаметре) и мини-микросфер (0,7–1,25 мм в диаметре) в перекрёстных РКИ [140, 141] не выявило различий в содержании жира в кале и коэффициенте абсорбции жира при приёме мини-микросфер (81,9%) и микросфер (83,3%).

В целом результаты исследований свидетельствуют о том, что частицы диаметром 2 мм и менее перемешиваются с пищей в желудке и одновременно с химусом попадают в просвет ДПК.

Все пищеварительные ферменты, особенно липаза, подвержены инактивации в кислой среде. В современных препаратах ферменты защищены от денатурации энтеросолюбильной оболочкой, чувствительной к рН окружающей среды. Полимерное покрытие этих препаратов разработано таким образом, чтобы высвободить ферменты при контакте с более щелочной средой в просвете ДПК. Если после попадания в просвет кишечника высвобождение ферментов происходит слишком медленно, ферменты активируются лишь в дистальных отделах тонкой кишки. В просвете ДПК в норме рН составляет от 6,0 до 7,0, однако после приёма пищи он снижается до значений около 5,5. Согласно результатам исследований *in vitro*, покрытие большинства препаратов растворяется в течение различного времени при рН

5,0–6,0 [142–144]. Большинство препаратов растворяется более чем на 90% в течение 30 мин при рН выше 6,0. Эти данные свидетельствуют о том, что даже препараты, содержащие одинаковую дозу ферментов, могут различаться по клиническому эффекту в зависимости от скорости начала и динамики ферментативной активности.

Ферментные препараты нужно принимать во время каждого приёма пищи, которая содержит даже небольшое количество жира. Ферменты не следует принимать вместе с пищевыми продуктами, не содержащими жир, такими как фрукты, соки, морсы и т.п.

У пациентов с ЭПН адекватная ЗФТ приводит к уменьшению дефицита питания, устранению биохимических признаков нарушения питания, способствует восстановлению исходной МТ и улучшает качество жизни [145, 146].

- Пациентам с ЭПН необходима консультация диетолога для подбора оптимальной диеты. Показан дробный приём пищи: небольшими порциями и часто (**УДД 4, УУР В**).

- Пациенты с ЭПН должны прекратить употребление алкоголя (**УДД 3а, УУР А**).

- Пациентам с ЭПН, которым проводят ЗФТ, следует назначать диету с нормальным содержанием всех основных компонентов пищи и витаминов (жиры должны обеспечивать не менее 30% от общей калорийности пищи) (**УДД 2б, УУР А**).

- Препараты пищеварительных ферментов следует принимать одновременно с пищей или сразу после еды. Прием препаратов панкреатина необходимо равномерно распределять в течение дня на все основные и дополнительные приемы пищи (**УДД 1А, УУР А**).

Комментарий. Эффективность ферментов ПЖ зависит от адекватности перемешивания микрочастиц панкреатина с химусом, что определяет необходимость принимать препарат во время еды. Если за один приём пищи нужно принять больше одной капсулы, разумно разделить дозу и принимать дробно во время еды.

- Пациентам с упорной трофологической недостаточностью можно назначить СЦТ в качестве дополнительного источника энергии (**УДД 4, УУР В**).

- Эффективность ЗФТ оценивают прежде всего по динамике клинических показателей (ИМТ, стеаторея, метеоризм), клинических симптомов дефицита жирорастворимых витаминов и лабораторных показателей: уровня преальбумина, ретинолсвязывающего белка и витамина D (**УДД 2б, УУР В**).

Комментарий. Несмотря на то что исчезновение клинических симптомов мальабсорбции считают самым важным критерием эффективности ЗФТ, связанным с улучшением качества жизни, последние исследования показали, что

уменьшение выраженности симптомов не всегда сочетается с нормализацией трофологического статуса. Оптимальным критерием оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров трофологического статуса, как антропометрических, так и биохимических [147].

Отсутствие полноценного эффекта ЗФТ может быть обусловлено вторичными механизмами. Успех ЗФТ нельзя оценивать по активности эластазы кала, поскольку в этом случае измеряют только концентрацию натурального человеческого фермента, а не полученного извне, содержащегося в панкреатине. Анализ, проводимый с целью оценки экскреции химо-трипсина с калом, не дает информации о влиянии ЗФТ на пищеварение и всасывание питательных веществ, однако его можно использовать для проверки приверженности больного терапии (низкие значения свидетельствуют о недостаточном количестве принимаемых препаратов) [148]. Только дыхательная проба с триглицеридами, мечеными ^{13}C , позволяет эффективно оценить усвоение жира и пригодна для мониторинга эффективности ЗФТ [149].

3.1.3. Применение антисекреторных препаратов

Вследствие нарушения продукции бикарбонатов [1] при заболеваниях ПЖ рН в просвете ДПК у пациентов с ХП может быть существенно ниже нормы. У некоторых пациентов с ЭПН вследствие ХП рН в ДПК снижается до значения ниже 4,0 через 100 мин после приёма пищи [150]. При таком низком значении рН может нарушаться высвобождение панкреатических ферментов, заключённых в энтеросолюбильную оболочку, с соответствующим снижением их эффективности. Таким образом, подавление кислотности может способствовать улучшению абсорбции жиров за счёт создания более благоприятной среды для ферментативной активности в просвете ДПК.

Для исследования роли антисекреторной терапии в лечении ЭПН применяли несколько препаратов из группы ИПП [151]. В целом не все результаты исследований подтверждают улучшение переваривания и всасывания жира у больных с ЭПН на фоне ферментной терапии [152]. Однако эти препараты могут оказаться полезными при лечении тех пациентов, у которых сохраняются симптомы ЭПН, особенно стеаторея, на фоне терапии ферментами.

Эти данные согласуются с результатами другого исследования с участием 11 пациентов с муковисцидозом, у которых на фоне ферментной терапии экскреция жира с калом составляла более 10% [153]. В ходе этого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования проводили оценку подавления желудочной кислотности

на фоне приёма омепразола. Добавление 20 мг омепразола к проводимой терапии способствовало достоверному снижению потери жира с калом.

Эффективность омепразола оценивали в другом рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 15 пациентов с муковисцидозом, у которых отмечалась остаточная стеаторея, несмотря на высокодозную ЗФТ (≥ 10 тыс. ед. липазы/кг в сутки) [154]. В ходе этого исследования было показано, что омепразол приводит к значимому улучшению переваривания и абсорбции жиров. Средняя потеря жира с калом снизилась с 13 до 5,5 г/сут с таким же улучшением при подсчете коэффициента абсорбции жира. Коэффициент абсорбции жира составлял 87% без антисекреторной терапии и 94% на фоне приёма омепразола.

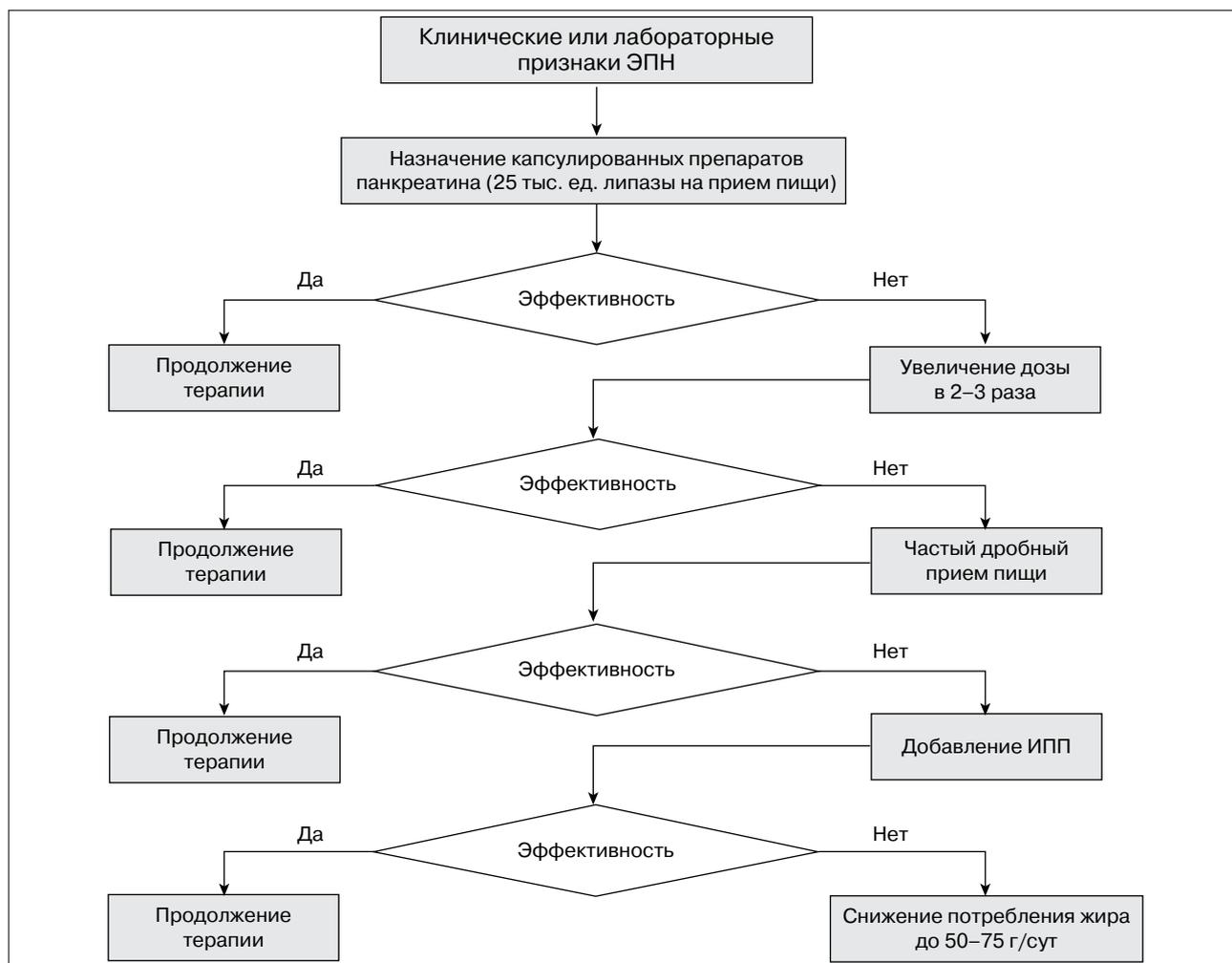
У здоровых субъектов количество пищеварительных ферментов, высвобождаемых после приема пищи, намного превышает их количество, необходимое для нормального пищеварения [135]. При ЭПН количества ферментов в диапазоне от 5 до 10% от нормального суммарного объёма может оказаться достаточно для улучшения пищеварения и уменьшения выраженности клинической симптоматики [155].

Зависимость между дозировкой панкреатических ферментов и сохранением мальабсорбции и мальдигестии не является линейной, необходим индивидуальный подбор терапии до достижения эффективной дозы. У взрослых начальная рекомендуемая доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы с каждым приемом пищи [91, 136]. Далее дозу можно титровать до достижения максимальной в 75–80 тыс. ед. липазы на каждый прием пищи.

Время приёма ферментов относительно употребления пищи может оказывать влияние на эффективность панкреатических ферментов. В перекрестном исследовании с участием 24 пациентов с ЭПН проводили оценку эффективности ферментной терапии. Пациенты получали 40 тыс. ед. липазы в течение 3 последовательных однонедельных периодов: непосредственно перед приемом пищи, во время или сразу после него [156]. Результаты исследования свидетельствуют, что переваривание жира более эффективно, если ферменты принимают во время или сразу после приема пищи.

Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при отдельных состояниях описаны в последующих разделах.

ЗФТ является основой медикаментозного лечения ЭПН. Современные препараты содержат экстракт ПЖ в мини-микросферах или микроаблетках с рН-чувствительным энтеросолюбильным покрытием, заключённых в капсулы. Ферменты перемешиваются в желудке с химусом, однако при этом они защищены от инактивации энтеросолюбильной оболочкой. Затем ферменты попадают из



Алгоритмы ведения пациента с ЭПН
Algorithm of PEI management

желудка в ДПК одновременно с химусом. Более высокий pH в ДПК обуславливает растворение покрытия и высвобождение ферментов, которые должны обеспечивать переваривание и последующее всасывание пищи в начальных отделах тощей кишки. Не все препараты, используемые для проведения ЗФТ, равноценны, хотя для оценки клинического значения этих различий необходимо дальнейшее проведение исследований.

При лечении пациентов с ЭПН начинать ЗФТ следует с назначения панкреатических ферментов в наименьших рекомендуемых дозах и далее постепенно повышать дозу, титруя её до наименьшей эффективной. У взрослых максимальная рекомендуемая доза составляет 75–80 тыс. ед. липазы на одну порцию пищи. У пациентов, у которых сохраняются симптомы ЭПН, несмотря на применение ферментов в высоких дозах, к ЗФТ можно добавить антисекреторные препараты (см. рисунок).

• При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4, УУР В**).

Комментарий. Подавление желудочной секреции с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу пищеварительных ферментов. Пока неясно, что более эффективно при лечении этих пациентов — повышение дозы ферментов или добавление ИПП, поэтому обе стратегии следует рассматривать как приемлемые [34]. У пациентов с ХП часто отмечается избыточный бактериальный рост в кишечнике, что может быть причиной рефрактерности к проводимой терапии.

3.1.4. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при остром панкреатите

У большинства пациентов в течение 1-го года после ОП развивается ЭПН, поэтому следует исследовать функцию ПЖ в первые 6–12 мес после перенесённого приступа, а при выявлении ЭПН необходимо контролировать показатели переваривания пищи и трофологический статус пациента до 7 лет.

Известно только одно плацебоконтролируемое РКИ, в котором оценивали эффективность панкреатических ферментов при ОП [157]. Пациенты получали ферменты в общей суточной дозе 96 тыс. липолитических единиц, которая была разделена на 4 приёма, в течение 5 дней и более. В результате не было выявлено значимых различий в оценках по шкале боли, в потребности в анальгетиках, длительности госпитализации или частоте развития осложнений по сравнению с таковыми у пациентов, получавших плацебо.

Всех пациентов, перенесших ОП, необходимо обследовать на наличие симптомов ЭПН. После панкреонекроза все пациенты, независимо от наличия клинических проявлений стеатореи, должны получать панкреатические ферменты с последующим контрольным исследованием в период восстановления.

Поскольку длительность восстановления экзокринной функции ПЖ зависит от тяжести ОП, целесообразно назначать ферменты больным, перенесшим приступ некротического ОП, сразу после восстановления нормального приёма пищи, затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде.

Рекомендации по проведению ЗФТ при ОП:

- После приступа ОП пациенты должны находиться под наблюдением в течение 6–18 мес для своевременной диагностики ЭПН (**УДД 2b, УУР В**).

- Пациентам, перенесшим приступ некротического ОП, следует назначать приём панкреатических ферментов внутрь и затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде (**УДД 4, УУР В**).

3.1.5. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

ХП является наиболее частой причиной развития ЭПН [158]. Мальдигестия и мальабсорбция развиваются у большинства пациентов, однако клинически выраженная стеаторея часто не проявляется вплоть до поздней стадии заболевания, поэтому, для того чтобы своевременно начать терапию, рекомендуется активно обследовать пациентов с ХП.

Общие принципы терапии ХП в основном состоят в купировании симптомов, диетотерапии и лечении осложнений [159]. К пациентам с ХП применимы общие диетические рекомендации для пациентов с ЭПН (частое дробное питание, приём нормального количества жира с пищей). Они позволяют не только уменьшить выраженность стеатореи и боли, но также существенно улучшить качество жизни больных [160]. ЗФТ улучшает абсорбцию жира, однако при этом может сохраняться стеаторея [127, 161, 162].

Небольшое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 29 пациентов с ХП [161], продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между группами в отношении большинства симптомов ЭПН, однако у пациентов, получавших ЗФТ, отмечалась тенденция к уменьшению частоты дефекаций и улучшению консистенции кала [163]. Проведение ЗФТ при лечении больных ХП в многоцентровом плацебоконтролируемом РКИ обеспечило достоверное снижение выраженности стеатореи, нормализацию консистенции кала и уменьшение частоты дефекаций [127].

Использование протеаз для купирования боли основывается на концепции подавления экзокринной панкреатической секреции по механизму обратной связи [164]. Снижение протеолитической активности в ДПК при ХП может быть причиной непрерывной стимуляции секреторной функции ПЖ [165]. Существует предположение, что препараты панкреатина могут стимулировать рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускать механизм отрицательной обратной связи, который подавляет базовую панкреатическую секрецию [166], что ведёт к снижению внутрипротокового давления и уменьшению выраженности боли [165, 167, 168]. Кроме того, с помощью ЗФТ может быть устранено нарушение моторики толстой кишки, возникающее вследствие стеатореи и мальабсорбции [169].

В 1997 г. при проведении мета-анализа не было обнаружено существенного уменьшения выраженности боли при ХП на фоне ЗФТ [170]. Однако проспективное многоцентровое исследование показало достоверное улучшение качества жизни при лечении ферментными препаратами [146]. Таким образом, в настоящее время нет однозначного представления о влиянии ферментной терапии на выраженность боли при ХП [171]. Тем не менее в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению пациентов с болевой формой ХП имеется положение о пробной терапии панкреатическими ферментами в высокой дозе в сочетании с антисекреторными препаратами перед использованием эндоскопических или хирургических методов лечения [172].

Между дозой панкреатических ферментов и эффективностью ЗФТ нет прямой зависимости [80]. Минимальной дозой, которая может обеспечить нормальное переваривание пищи, считают 5% от нормального количества секретируемых пищеварительных ферментов [173], т.е. 25–50 тыс. ед. липолитической активности на приём пищи [174]. Основным фактором, ухудшающим биодоступность пищеварительных ферментов при ХП, является их инактивация под воздействием кислоты, чему способствует снижение продукции бикарбонатов поджелудочной железой [91].

В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно несколько препаратов панкреатических ферментов в виде таблеток, капсул или микрокапсул в энтеросолюбильной оболочке [175].

Антисекреторная терапия повышает эффективность ЗФТ, даже если пациент принимает ферменты в виде микрокапсул в энтеросолюбильной оболочке, предотвращая преципитацию желчных кислот и обеспечивая нормальную эмульгацию жира [176].

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии требуются дополнительное обследование больного и, возможно, пересмотр диагноза [175], исключение других причин развития ЭПН [190]. Необходимо также проверить, соблюдает ли пациент назначенную схему терапии, по активности химотрипсина кала [70]. Если пациент действительно принимает препараты в назначенной дозе, показано постепенное увеличение ее в 2 или 3 раза от начальной [163].

Побочные эффекты ЗФТ наблюдаются очень редко. Это в основном диспепсические явления (дискомфорт в животе, изменение частоты дефекаций, чаще запор), которые удаётся купировать с помощью дополнительно назначаемых антацидных, спазмолитических или прокинетиических препаратов. Симптомы кишечной непроходимости (образование стриктур в илеоцекальном отделе и восходящей ободочной кишке), возникшие на фоне приёма препаратов в очень высоких дозах, были описаны только у больных муковисцидозом. Патогенез их не вполне ясен: существует мнение, что подобные осложнения — проявление самого муковисцидоза. Получены данные, свидетельствующие о связи их с особенностями оболочки микрокапсул [177–179]. Так, в исследовании, проведенном Р. Prescott и М.Т. Wakowski [180], выявлена связь с кополимерами метакриловой кислоты (отношение шансов=1,17). В другом исследовании показана связь этого осложнения с приемом ферментных препаратов в дозе более 50 тыс. ед. липазы на 1 кг МТ в сутки и не выявлено статистически значимых различий в риске развития ФК между пациентами, принимавшими препараты панкреатина, содержащие кополимер метакриловой кислоты, и пациентами, получавшими другие препараты панкреатина, в составе которых нет этой кислоты [181].

Для замедления прогрессирования ЭПН важно обеспечить полный отказ от употребления алкоголя.

Рекомендации по проведению ЗФТ при ХП:

- ЭПН развивается у большинства пациентов с ХП, хотя симптомы ЭПН часто появляются только на поздних стадиях заболевания (**УДД 3а, УУР В**).

- ЗФТ при ХП купирует симптомы мальдигестии/мальабсорбции (**УДД 3а, УУР А**).

- ЗФТ улучшает качество жизни пациентов с ХП (**УДД 4, УУР В**).

- Рекомендованная минимальная доза липазы для начальной терапии составляет 40–50 тыс. ЕД на основные приёмы пищи и половина этой дозы на промежуточный приём (**УДД 2А, УУР А**).

Комментарий. *Рекомендуемая начальная доза составляет около 10% от количества липазы, физиологически секретируемой в ДПК после обычного приёма пищи, т.е. для переваривания нормальной пищи требуется минимальная активность липазы на уровне 90 тыс. ЕД, что достигается суммированием эндогенно секретируемых ферментов и поступающих экзогенно (ЗФТ) [34].*

- При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4, УУР В**).

- Пациенты с ХП должны воздерживаться от употребления алкоголя (**УДД 3А, УУР А**).

3.1.6. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции поджелудочной железы

После резекции ПЖ больным показано раннее назначение антисекреторной терапии [182]. Поскольку невозможно прогнозировать, каким образом сочетание различных факторов повлияет на эффективность переваривания пищи у пациента после операции, дозу панкреатических ферментов следует подбирать индивидуально по симптоматическому ответу (титрование дозы) [136, 145, 183]. У всех пациентов не реже 1 раза в 6 мес необходимо проводить оценку адекватности ЗФТ, по крайней мере по клиническим показателям (продолжающееся уменьшение МТ, диарея, стеаторея) [145].

Результаты плацебоконтролируемого РКИ свидетельствуют, что при приеме панкреатина в течение 4 нед после резекции ПЖ достоверно улучшается общее усвоение энергетических субстратов и увеличивается абсорбция жира. Кроме того, исследование продемонстрировало преимущества продолжения терапии [37].

У пациентов с ЭПН, развившейся после резекции ПЖ или тотальной панкреатэктомии, отмечена одинаковая эффективность как высокодозной, так и стандартной ЗФТ [184]. Для большинства пациентов достаточно поступления в тонкую кишку 25–50 тыс. ед. липазы с каждой порцией пищи [70, 145, 174]. Антисекреторные препараты, как и у неоперированных больных ХП, повышают эффективность ЗФТ и рекомендованы при сохранении тяжелой стеатореи на фоне терапии панкреатином в адекватных дозах [145, 174, 176].

Рекомендации по проведению ЗФТ после резекции ПЖ:

- При различных вариантах резекции ПЖ ЭПН развивается с разной частотой. После опе-

рации на ПЖ необходимы активное наблюдение за пациентами и обследование их для своевременного выявления ЭПН (УДД 3а, УУР В).

- После операции со временем возможно как ухудшение, так и восстановление экзокринной функции ПЖ. Для коррекции терапии пациентов необходимо обследовать ежегодно (УДД 4, УУР В).

- Дозы ферментов при проведении ЗФТ следует подбирать индивидуально. Начальная доза — 25–50 тыс. ед. липазы на приём пищи. При сохранении стеатореи на фоне ЗФТ показано назначение антисекреторных препаратов (УДД 4, УУР В).

- Длительная (пожизненная) ЗФТ способствует повышению качества жизни пациентов с ЭПН (УДД 4, УУР В).

3.1.7. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при неоперабельном раке поджелудочной железы

В разработке индивидуального плана лечения пациентов с анорексией, истощающей тошнотой, рвотой, болью и т.д., у кого отмечается уменьшение МТ, должны принимать участие гастроэнтеролог и онколог. ЗФТ — важный компонент лечения пациентов, у которых на фоне рака ПЖ начинается уменьшение МТ [185]. ЗФТ может уменьшить выраженность симптомов, вызванных панкреатической недостаточностью, и способствовать восстановлению трофологического статуса [127].

Проспективное РКИ, включавшее 21 пациента с неоперабельным раком головки ПЖ, показало, что мальабсорбция жира и белка средней и высокой степени, диарея и уменьшение МТ могут быть устранены с помощью высокодозной ЗФТ в сочетании с коррекцией диеты [47]. Эффект от ЗФТ при мальабсорбции жира и белка лёгкой степени у больных раком ПЖ не отмечен [185].

Рекомендации по проведению ЗФТ при неоперабельном раке ПЖ:

- ЗФТ необходимо применять для лечения ЭПН у пациентов с неоперабельным раком ПЖ, для того чтобы поддерживать МТ, улучшать качество жизни и увеличить ее продолжительность (УДД 2а, УУР В).

3.1.8. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после операций на тонкой кишке

Развитие вторичной ЭПН после операций на тонкой кишке является показанием к назначению ЗФТ, хотя контролируемых исследований, в которых была бы доказана эффективность ферментов при лечении этой группы пациентов, не проводили [1]. Рекомендуется назначать стандартные дозы липазы — 25–40 тыс. ед. на основ-

ной прием пищи [186], при употреблении порций пищи меньшего объема достаточно 10 тыс. ед. липазы [70]. Если не удастся достичь купирования симптоматики, дозу липазы можно увеличить до 75 тыс. ед. на приём пищи [136].

Подбор диеты необходимо проводить индивидуально с учётом изменённой анатомии желудочно-кишечного тракта, первичного заболевания и образа жизни пациента [187]. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу.

Рекомендации по проведению ЗФТ после операций на тонкой/толстой кишке:

- Диетотерапию необходимо подбирать индивидуально с учётом особенностей послеоперационной анатомии желудочно-кишечного тракта, основного заболевания и образа жизни пациента. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу (УДД 4, УУР В).

- У пациентов может развиваться клинически выраженная ЭПН, особенно после обширной резекции тонкой кишки (УДД 2а, УУР В).

- Дозы препаратов при ЗФТ необходимо подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы с основными приёмами пищи и 10 тыс. ед. при употреблении небольших порций. При дополнительном приеме антисекреторных препаратов повышается эффективность пищеварения в верхних отделах пищеварительного тракта (УДД 4, УУР А).

3.1.9. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при целиакии

Адекватная терапия целиакии способствует нормализации функции ПЖ: ЭПН наблюдается у 30% больных целиакией с диареей, сохраняющейся на фоне лечения, и только у 6% пациентов без клинических симптомов на фоне терапии [188]. ЗФТ может уменьшить выраженность симптомов у пациентов с целиакией, которая сохраняется на фоне безглютеновой диеты [65, 66]. Назначение ЗФТ больным целиакией с диареей и низкими показателями эластазы кала у большинства из них приводит к нормализации частоты дефекаций и консистенции кала [188]. Проведённые РКИ показывают, что ЗФТ обеспечивает достоверно более значительное увеличение МТ по сравнению с плацебо [189]. ЗФТ при целиакии показана в том случае, если симптоматика сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты.

Рекомендации по проведению ЗФТ при целиакии:

- У всех пациентов с целиакией при сохранении симптоматики на фоне безглютеновой диеты необходимо исследовать экзокринную функцию ПЖ (УДД 2б, УУР В).

- ЗФТ показана всем пациентам с целиакией, если на фоне безглютеновой диеты сохраняется

симптоматика и снижена функция ПЖ (УДД 2б, УУР В).

3.1.10. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции желудка

Пациентам после резекции желудка показана ЗФТ в сочетании с высококалорийной диетой, прием пищи должен быть дробным (6–8 раз в день). Это способствует снижению экскреции жира с калом, уменьшению выраженности симптомов (диспепсия, признаки раннего насыщения), улучшению качества жизни и трофологического статуса после операции [136, 190–193].

Несмотря на недостаточное количество плацебоконтролируемых исследований, ЗФТ следует рассматривать как неотъемлемую часть ведения таких пациентов в послеоперационном периоде [193]. Показаны капсулированные формы панкреатина [70], причём нет необходимости высypать содержимое из капсул даже после тотальной гастрэктомии, поскольку для разрушения желатиновой оболочки не требуется соляная кислота. Необходимую дозу препаратов при ЗФТ подбирают индивидуально [193]. Вначале назначают препараты панкреатина в стандартных дозах: 25–40 тыс. ед. липазы на основные приёмы пищи [186], 10 тыс. ед. липазы на промежуточные [70]. При отсутствии клинического ответа дозы увеличивают в 2–3 раза. После резекции желудка не происходит полного выключения желудочной секреции, поэтому, так же как и в других случаях, для повышения эффективности ЗФТ следует применять антисекреторные препараты. Рекомендуют начать пробную ЗФТ и продолжить ее, если будет получен симптоматический ответ. Дозы препаратов нужно подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес. Необходимо также проводить адекватную нутриционную поддержку, особенно в отношении потребления жира, витамина В₁₂ и препаратов железа.

Рекомендации по проведению ЗФТ после резекции желудка:

- У большинства пациентов после резекции желудка развивается ЭПН разной степени тяжести, поэтому таким больным показана ЗФТ (УДД 2А, УУР В).

- Дозы препаратов при проведении ЗФТ нужно подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы на основные приёмы пищи, 10 тыс. ед. на промежуточные (УДД 4, УУР В).

- При отсутствии клинического ответа (уменьшение выраженности стеатореи) дозу увеличивают в 2–3 раза (максимально до 75 тыс. ед. липазы на приём пищи). Для повышения эффективности ЗФТ также можно применять антисекреторные препараты (УДД 4, УУР В).

- ЗФТ следует прекратить, если выраженность симптомов и субъективных признаков на фоне лечения не уменьшается (УДД 4, УУР С).

3.1.11. Особенности заместительной терапии ферментными препаратами при сахарном диабете

ЗФТ не вызывает у больных ХП и инсулинзависимым СД достоверного изменения уровня гликемии или потребности в инсулине по сравнению с таковыми при использовании плацебо [194]. У больных на фоне ЗФТ отмечена тенденция к менее выраженным колебаниям уровня глюкозы. Как начало, так и прекращение ферментной терапии может ухудшать контроль гликемии у пациентов с ХП и СД [161]. В то же время при проведении ЗФТ пациентам с тропическим калькулезным ХП и СД в течение 6 мес отмечено существенное уменьшение уровня гликемии после приёма пищи и уровня гликозилированного гемоглобина [195].

Рекомендации по проведению ЗФТ при СД:

- При наличии у больного СД симптомов, которые могут быть обусловлены ЭПН, необходимо проводить лабораторные исследования экзокринной функции ПЖ (УДД 2б, УУР В).

- Пациентам с СД и подтверждённым нарушением экзокринной функции ПЖ необходимо проводить ЗФТ (УДД 4, УУР В).

3.1.11. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при синдроме раздраженного кишечника

Панкреатические ферменты способствуют достоверной нормализации частоты дефекаций, консистенции стула и уменьшению выраженности болей в животе у большинства пациентов с диарейным вариантом СРК, особенно при низком уровне эластазы кала (менее 100 мг/г) по сравнению с контрольной группой [76, 196]. Существует опыт успешного лечения таких больных препаратами панкреатических ферментов в течение по крайней мере 4 лет. Терапия панкреатическими ферментами при СРК может уменьшать выраженность диареи и болей в животе.

Рекомендации по проведению ЗФТ при СРК:

- Пациентов с СРК с преобладанием диареи необходимо обследовать на наличие ЭПН (УДД 2б, УУР В).

- ЗФТ может способствовать клинически значимому улучшению состояния больных при СРК с преобладанием диареи и признаками ЭПН (УДД 3б, УУР В)

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение экзокринной панкреатической недостаточности отсутствует.

4. Реабилитация

Оценка трофологического статуса пациентов важна, поскольку мальабсорбция может оказывать на него существенное влияние. Нутритивная поддержка различается в зависимости от этиологии ЭПН, особенно в том, что касается оценки и последующего мониторинга показателей трофологического статуса, рекомендаций по объему порций пищи и частоте ее приёма, а также оценки потребности в дополнительном питании [197]. Рекомендации по питанию необходимо согласовывать с диетологом. Важны полное прекращение употребления алкоголя, приём пищи небольшими порциями, содержание по крайней мере нормального количества жира в пище, прием ферментных препаратов во время или сразу после приёма пищи. Пациентам с мальабсорбцией, сохраняющейся несмотря на проведение терапии ферментами, и тем, у которых прогрессирует уменьшение МТ или отмечается недостаточное ее увеличение, можно дополнительно назначить СЦТ. Следует ежегодно контролировать клинические и лабораторные показатели дефицита витаминов и при необходимости назначать заместительную витаминотерапию.

После резекции тонкой кишки развивается вторичная ЭПН, для устранения которой необходимо проведение ЗФТ, а у части пациентов — также антисекреторной терапии для оптимизации пищеварения в верхних отделах тонкой кишки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ЭПН основывается на результатах когортных эпидемиологических исследований, согласно которым ограничение употребления алкоголя и табакокурения может быть фактором, снижающим риск прогрессирования ЭПН (**УДД 3, УУР С**).

У лиц с симптоматической желчнокаменной болезнью, приступами хронического калькулезного холецистита и билиарного ОП методом профилактики ЭПН можно считать своевременную выполненную холецистэктомию (**УДД 1б, УУР А**).

Эмпирические рекомендации по диетической профилактике, предусматривающие отказ от многих продуктов питания, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием: ожирение, переизбыток и гипокинезия после приёма пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия,

сочетанное действие пищевых факторов, этанола и компонентов табачного дыма и т.п. В то же время необходимо помнить о том, что некоторые высококомплаентные больные (как правило, лица без алкогольного анамнеза и не курящие) скрупулёзно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями дефицита витаминов, квашиоркора, анемии и др.

Пациентам с клинически выраженной ЭПН необходимо динамическое наблюдение с оценкой клинической симптоматики, основных показателей переваривания пищи (копрограмма, при необходимости — оценка активности эластазы-1 в кале), базовых лабораторных показателей трофологического статуса (определение уровней общего белка, альбумина, холестерина сыворотки, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина) не реже 1 раза в 6 мес. Проведение денситометрии костей показано не реже 1 раза в год. Дозы препаратов при проведении ЗФТ необходимо подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес.

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи больным хроническим панкреатитом

1. Определение уровня эластазы-1 в кале с помощью ИФА для установления показаний к проведению ЗФТ пациентам с первичной или вторичной ЭПН.

2. Оценка трофологического статуса по лабораторным показателям у пациентов с ЭПН любого происхождения.

3. Оценка экзокринной функции ПЖ с помощью эластазного теста: активность эластазы-1 в кале определена.

4. Форма препаратов панкреатина для ЗФТ: капсулы.

5. При проведении ЗФТ назначение панкреатина в капсулах в дозе от 25 тыс. липолитических ед. на прием пищи кратностью не менее 5 раз в сутки.

6. Назначение ИПП.

7. Контроль эффективности ЗФТ по клиническим показателям трофологического статуса через 6 мес от ее начала.

8. Трофологический статус стабилизирован или улучшился.

Заключение

ЭПН развивается в том случае, если активность ферментов, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Это состояние может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хро-

нический панкреатит, рак, муковисцидоз), так и вторично, в результате нарушения стимуляции панкреатической секреции или нарушения условий действия пищеварительных ферментов. Основным клиническим следствием ЭПН являются синдромы мальдигестии и мальабсорбции, приводящие к развитию трофологической недостаточности.

В настоящее время нет стандартизованных методов оценки экзокринной функции ПЖ, поэтому не существует общепринятых критериев диагностики ЭПН. В клинической практике ЭПН устанавливают на основании сниженных показателей эластазного теста у больных с доказанными заболеваниями, которые могут вызвать снижение экзокринной функции ПЖ.

Основным методом лечения ЭПН остаётся ЗФТ. За 50 лет, прошедшие после внедрения ЗФТ в клиническую практику, произошло ее существенное развитие, были разработаны многочисленные лекарственные формы панкреатина.

Для ЗФТ можно использовать только препараты в виде капсул, содержащих микросферы, защищенные энтеросолюбильной оболочкой.

Начальная доза панкреатических ферментов для взрослых составляет 25 тыс. ед. липазы на приём пищи, которую в последующем следует увеличивать до достижения полного эффекта, оцениваемого по клиническим или лабораторным показателям. Ферменты следует принимать во время приёма пищи, для повышения эффективности терапии можно использовать антисекреторные препараты.

Рекомендуется участие диетолога в процессе подбора диетотерапии. Пациентам необходимо рекомендовать употреблять пищу как минимум с нормальным содержанием жира и разделять рацион на 6 и более приёмов пищи. Пациентов следует мотивировать отказаться от употребления алкоголя и курения, поскольку они могут привести к дальнейшему ухудшению экзокринной функции ПЖ и увеличению выраженности ЭПН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 (Suppl 6): vi1-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946.
2. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann New York Acad Sci* 1975;252:200-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1056723>.
3. Boreham B., Ammori B.J. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003;3(4):303-8. DOI:10.1159/000071768.
4. Migliori M., Pezzilli R., Tomassetti P., Gullo L. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28(4):359-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097850>.
5. Dominguez-Munoz J.E., Pieramico O., Buchler M., Malfertheiner P. Exocrine pancreatic function in the early phase of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(2):186-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537386>.
6. Pezzilli R., Simoni P., Casadei R., Morselli-Labate A.M. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancr Dis Int* 2009;8(3):316-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502175>.
7. Mitchell C.J., Playforth M.J., Kelleher J., McMahon M.J. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(1):5-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6609418>.
8. Pelli H., Lappalainen-Lehto R., Piironen A., Jarvinen S., Sand J., Nordback I. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate. *Pancreatology* 2009;9(3):245-51. DOI:10.1159/000212089.
9. Bavare C., Prabhu R., Supe A. Early morphological and functional changes in pancreas following necrosectomy for acute severe necrotizing pancreatitis. *Ind J Gastroenterol: Official J Ind Soc Gastroenterol* 2004;23(6):203-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627657>.
10. Gupta R., Wig J.D., Bhasin D.K., Singh P., Suri S., Kang M. et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg: Official J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13(7):1328-36. DOI:10.1007/s11605-009-0901-z.
11. Bozkurt T., Maroske D., Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 1995;42(1):55-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7782037>.
12. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю., Максимов В.Н., Мироненко Т.В., Воевода М.И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. *Бюл СО РАН*, 2009(3):42-7 [Grigoryeva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A. Yu., Maksimov V.N., Mironenko T.V., Voyevoda M.I. Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features. *Bull. SO RAN*, 2009(3):42-7].
13. Sabater L., Pareja E., Aparisi L., Calvete J., Camps B., Sastre J. et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas* 2004;28(1):65-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707732>.
14. Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2(5):478-83. DOI:10.1159/000064715.
15. Malecka-Panas E., Juszynski A., Wilamski E. Acute alcoholic pancreatitis does not lead to complete recovery. *Materia med Pol Polish J Med Pharm* 1996;28(2):64-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9088129>.
16. Symersky T., van Hoorn B., Masclee A.A. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *J Pancreas* 2006;7(5):447-

53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998241>.
17. Appelros S., Lindgren S., Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg = Acta Chir* 2001;167(4):281-6. DOI:10.1080/110241501300091462.
 18. Connor S., Alexakis N., Raraty M.G., Ghaneh P., Evans J., Hughes M. et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery* 2005;137(5):499-505. DOI:10.1016/j.surg.2005.01.003.
 19. Tsiotos G.G., Luque-de Leon E., Sarr M.G. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998;85(12):1650-3. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00950.x.
 20. Tzovaras G., Parks R.W., Diamond T., Rowlands B.J. Early and long-term results of surgery for severe necrotising pancreatitis. *Dig Surg* 2004;21(1):41-6; discussion 6-7. DOI:10.1159/000075825.
 21. Angelini G., Pederzoli P., Caliari S., Fratton S., Brocco G., Marzoli G. et al. Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4-year follow-up. *Digestion* 1984;30(3):131-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6500192>.
 22. Reszetow J., Hac S., Dobrowolski S., Stefaniak T., Wajda Z., Gruca Z. et al. Biliary versus alcohol-related infected pancreatic necrosis: similarities and differences in the follow-up. *Pancreas* 2007;35(3):267-72. DOI:10.1097/MPA.0b013e31805b8319.
 23. Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):508-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982735>.
 24. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132(4):1557-73. DOI:10.1053/j.gastro.2007.03.001.
 25. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006;16(6):79-86 [Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2006; 16(6):79-86].
 26. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г., Ивлев А.С., Селезнев Ю.К., Никитин В.Г. О классификации хронического панкреатита. *Клин мед* 1990;68(10):96-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2077297> [Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G., Ivlev A.S., Seleznev Yu.K., Nikitin V.G. On the classification of chronic pancreatitis. *Klin med* 1990; 68(10):96-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2077297>].
 27. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2009;15(14):1673-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360910>
 28. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.Л., Лемина Т.Л. и др. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2007;17(1):20-4 [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A., Leonovich A.Ye., Ashitko M.L., Lemina T.L. et al. Clinical features of chronic pancreatitis in patients with calcific atherosclerosis of mesenteric vessels. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2007; 17(1):20-4].
 29. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2010(6):3-10 [Kucheryavy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnosis and approaches to treatment. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010(6):3-10].
 30. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. *Эксп клин гастроэнтерол* 2011(7):7-12 [Kucheryavy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F. Mutations of a pancreatic secretory trypsin inhibitor gene N34S in idiopathic chronic pancreatitis. *Eksp klin gastroenterol* 2011(7):7-12].
 31. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1355-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.70661.x.
 32. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):67-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080229>.
 33. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42(2):101-19. DOI:10.1007/s00535-006-1945-4.
 34. Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J* 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695.
 35. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. М.: Медицина, Шико; 2008. 976 p. [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A. Pancreatic diseases: 2 volume set M.: Medicine, Shiko; 2008. 976 p.].
 36. Kahl S., Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 2004;18(5):947-55. DOI:10.1016/j.bpg.2004.06.028.
 37. Van Hoozen C.M., Peeke P.G., Taubeneck M., Frey C.F., Halsted C.H. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14(2):174-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057190>.
 38. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1993(1):6-12 [Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 1993; (1):6-12].
 39. Closset J., Gelin M. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *Acta Chir Belg* 2003;103(3):338-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12914377>.
 40. Williamson R.C., Bliouras N., Cooper M.J., Davies E.R. Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1993;114(1):82-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102817>.
 41. McLeod R.S. Quality of life, nutritional status and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol* 1999;10 (Suppl 4):281-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436841>.
 42. McLeod R.S., Taylor B.R., O'Connor B.I., Greenberg G.R., Jeejeebhoy K.N., Royall D. et al. Quality of life, nutritional status, and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. *Am J Surg* 1995;169(1):179-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817989>
 43. Falconi M., Mantovani W., Crippa S., Mascetta G., Salvia R., Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 2008;95(1):85-91. DOI:10.1002/bjs.5652.
 44. Nakamura Y., Higuchi S., Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. *Pancreatol* 2005;5(4-5):422-31. DOI:10.1159/000086543.
 45. Jang J.Y., Kim S.W., Park S.J., Park Y.H. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *World J Surg* 2002;26(3):366-71. DOI:10.1007/s00268-001-0234-x.

46. Bruno M.J., Haverkort E.B., Tijssen G.P., Tytgat G.N., van Leeuwen D.J. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42(1):92-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9505892>.
47. Freelove R., Walling A.D. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Family Physician* 2006;73(3):485-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477897>.
48. Heber D., Tchekmedjian N.S. Pathophysiology of cancer: hormonal and metabolic abnormalities. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2):28-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1461623>.
49. Perez M.M., Newcomer A.D., Moertel C.G., Go V.L., DiMagna E.P. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983;52(2):346-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6305473>.
50. Smith R.C., Talley N.J., Dent O.F., Jones M., Waller S.L. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1991;8(3):253-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2051063>.
51. DiMagna E.P., Malagelada J.R., Go V.L. The relationships between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man. *Mayo Clinic Proceedings* 1979;54(3):157-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/431121>.
52. Buxton B. Small bowel resection and gastric acid hypersecretion. *Gut* 1974;15(3):229-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4601524>.
53. D'Sa A.A., Buchanan K.D. Role of gastrointestinal hormones in the response to massive resection of the small bowel. *Gut* 1977;18(11):877-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/590847>.
54. Winborn W.B., Seelig L.L. Jr., Nakayama H., Weser E. Hyperplasia of the gastric glands after small bowel resection in the rat. *Gastroenterology* 1974;66(3):384-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813504>.
55. Johnson L.R. The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 1976;70(2):278-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/765181>.
56. Reber H.A., Johnson F., Deveney K., Montgomery C., Way L.W. Trophic effects of gastrin on the exocrine pancreas in rats. *J Surg Res* 1977;22(5):554-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/859315>.
57. Haegel P., Stock C., Marescaux J., Petit B., Grenier J.F. Hyperplasia of the exocrine pancreas after small bowel resection in the rat. *Gut* 1981;22(2):207-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7227855>.
58. Gelinas M.D., Morin C.L., Morisset J. Exocrine pancreatic function following proximal small bowel resection in rats. *J Physiol* 1982;322:71-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6121911>.
59. Regan P.T., DiMagna E.P. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure. *Gastroenterology* 1980;78(3):484-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7351287>.
60. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci* 1994;39(10):2235-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924748>.
61. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut* 1991;32(7):796-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855688>.
62. Perri F., Pastore M., Festa V., Clemente R., Quitadamo M., D'Altilia M.R. et al. Intraduodenal lipase activity in celiac disease assessed by means of 13C mixed-triglyceride breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(4):407-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779968>.
63. Carroccio A., Iacono G., Lerro P., Cavataio F., Malorgio E., Soresi M. et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 1997;112(6):1839-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178674>.
64. Carroccio A., Iacono G., Ippolito S., Verghi F., Cavataio F., Soresi M. et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(5):500-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836106>.
65. Collins B.J., Bell P.M., Boyd S., Kerr J., Buchanan K.D., Love A.H. Endocrine and exocrine pancreatic function in treated coeliac disease. *Pancreas* 1986;1(2):143-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3554222>.
66. Fine K.D., Meyer R.L., Lee E.L. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112(6):1830-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178673>.
67. Abdulkarim A.S., Burgart L.J., See J., Murray J.A. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2016-21. DOI:10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.
68. Papini-Berto S.J., Burini R.C. Causes of malnutrition in post-gastrectomy patient. *Arq Gastroenterol* 2001;38(4):272-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068539>.
69. Friess H., Bohm J., Muller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfertheiner P. et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91(2):341-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607504>.
70. Keller J., Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treatment Options Gastroenterol* 2003;6(5):369-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954143>.
71. Buchler M., Malfertheiner P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1986;1(5-6):389-98. DOI:10.1007/BF02801871.
72. Malfertheiner P., Buchler M., Glasbrenner B., Schafmayer A., Ditschuneit H. Adaptive changes of the exocrine pancreas and plasma cholecystokinin release following subtotal gastric resection in rats. *Digestion* 1987;38(3):142-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2450798>.
73. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Z., Jr., Wittmann T., Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol* 2009;9(4):351-9. DOI:10.1159/000181169.
74. Andren-Sandberg A., Hardt P.D. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauschholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauschholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. *J pancreas* 2008;9(4):541-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648151>.
75. Hardt P.D., Hauenschild A., Jaeger C., Teichmann J., Bretzel R.G., Kloer H.U. et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003;48(9):1688-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560984>.
76. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simonette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol: Official Clin Pract J Am Gastroenterol Ass* 2010;8(5):433-8. DOI:10.1016/j.cgh.2009.09.032.
77. DiMagna E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N*

- Engl J Med 1973;288(16):813-5. DOI:10.1056/NEJM197304192881603.
78. *Endlicher E., Volk M., Feuerbach S., Scholmerich J., Schaffler A., Messmann H.* Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepato-gastroenterology* 2003;50(54):2225-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14696503>.
 79. *Lankisch P.G., Droge M., Hofses S., Konig H., Lembecke B.* Steatorrhea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. *Lancet* 1996;347(9015):1620-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667884>.
 80. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека* 2011(2):32-9 [*Mayev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavy Yu.A.* Long-term pancreatic enzyme replacement therapy by various pancreatin-containing drugs in chronic pancreatitis with pancreatic exocrine insufficiency. *Farmateka* 2011(2):32-9].
 81. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Буеверов А.О., Буклис Э.Р., Гуревич К.Г.* Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Рук-во для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2003. 1046 p. [*Vashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Buyeverov A.O., Buklis E.R., Gurevich K.G.* Rational pharmacotherapy of digestive diseases: Manual for physicians. M.: Litterra; 2003. 1046 p.].
 82. *Gullo L., Costa P.L., Ventrucci M., Mattioli S., Viti G., Labo G.* Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(4):401-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/482852>.
 83. *Griffiths A., Taylor R.H.* Postgastrectomy pancreatic malabsorption: is there a case for intervention? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):219-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333191>.
 84. *Saito A., Noguchi Y., Yoshikawa T., Doi C., Fukuzawa K., Matsumoto A.* et al. Gastroctomized patients are in a state of chronic protein malnutrition analyses of 23 amino acids. *Hepato-gastroenterology* 2001;48(38):585-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379360>.
 85. *Rathmann W., Haastert B., Icks A., Lowel H., Meisinger C., Holle R., et al.* High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. *The KORA survey 2000. Diabetologia* 2003;46(2):182-9. DOI:10.1007/s00125-002-1025-0.
 86. *Hardt P.D., Krauss A., Bretz L., Porsch-Ozcurumez M., Schnell-Kretschmer H., Maser E.* et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000;37(3):105-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277309>.
 87. *Rathmann W., Haastert B., Icks A., Giani G., Hennings S., Mitchell J.* et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1056-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589378>.
 88. *Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W.* Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001;39(10):823-30. DOI:10.1055/s-2001-17867.
 89. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J, Marzeion A.M., Jaeger C., Teichmann J.* et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatolgy* 2003;3(5):395-402. DOI:10.1159/000073655.
 90. *Ewald N., Bretzel R.G., Fantus I.G., Hollenhorst M., Kloer H.U., Hardt P.D.* et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multicentre trial. *Diabet/Metab Res Rev* 2007;23(5):386-91. DOI:10.1002/dmrr.708.
 91. *Dominguez-Munoz J.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Reports* 2007;9(2):116-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>.
 92. *Montalto G., Soresi M., Carroccio A., Scafidi E., Barbagallo C.M., Ippolito S.* et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9(1):137-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8108368>.
 93. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J.* Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1350-4. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x.
 94. *Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.* Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксп клин гастроэнтерол* 2012(7):10-6 [*Kucheryavy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* Nutritional status as risk factor of mobility in chronic pancreatitis and development of pancreatic exocrine insufficiency. *Eksp klin gastroenterol* 2012(7):10-6].
 95. *Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R.* et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis: Official J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liv* 2010;42 (Suppl 6):S381-406. DOI:10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
 96. *Haas S., Krins S., Knauerhase A., Lohr M.* Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *J Pancreas* 2015;16(1):58-62. DOI:10.6092/1590-8577/2898.
 97. *Van De Kamer J.H., Ten Bokkel Huinink H., Weyers H.A.* Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177(1):347-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18107439>.
 98. *Thompson J.B., Su C.K., Ringrose R.E., Welsh J.D.* Fecal triglycerides. II. Digestive versus absorptive steatorrhea. *J Lab Clin Med* 1969;73(3):521-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5766197>.
 99. *Colombo C., Maiavacca R., Ronchi M., Consalvo E., Amoretti M., Giunta A.* The steatorcrit: a simple method for monitoring fat malabsorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6(6):926-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3681578>.
 100. *Van den Neucker A.M., Kerkvliet E.M., Theunissen P.M., Forget P.P.* Acid steatorcrit: a reliable screening tool for steatorrhea. *Acta paediatr* 2001;90(8):873-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529533>.
 101. *Neucker A.V., Bijleveld C.M., Wolthers B.G., Swaanenburg J.C., Kester A.D., Kreel B.* et al. Comparison of near infrared reflectance analysis of fecal fat, nitrogen and water with conventional methods, and fecal energy content. *Clin Biochem* 2002;35(1):29-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937075>.
 102. *Amann S.T., Josephson S.A., Toskes P.P.* Acid steatorcrit: a simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2280-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399770>.
 103. *Kaspar P., Moller G., Wahlefeld A.* New photometric assay for chymotrypsin in stool. *Clin Chem* 1984;30(11):1753-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6548423>.
 104. *Bonin A., Roy C.C., Lasalle R., Weber A., Morin C.L.* Fecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function in children. *J Pediatr* 1973;83(4):594-600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4729982>.
 105. *Brown G.A., Sule D., Williams J., Puntis J.W., Booth I.W., McNeish A.S.* Faecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function. *Arch Dis Childhood* 1988;63(7):785-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3415294>.
 106. *Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M.* Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of

- pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1): e7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093988>.
107. *Loser C., Mollgaard A., Folsch U.R.* Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39(4):580-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944569>.
 108. *Glasbrenner B., Schon A., Klatt S., Beckh K., Adler G.* Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(11):1117-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944376>.
 109. *Newcomer A.D., Hofmann A.F., DiMagno E.P., Thomas P.J., Carlson G.L.* Triolein breath test: a sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 1979;76(1):6-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/758149>.
 110. *Pedersen N.T., Jorgensen B.B., Rannem T.* The [¹⁴C]-triolein breath test is not valid as a test of fat absorption. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51(8):699-703. DOI:10.3109/00365519109104583.
 111. *Mitchell C.J., Humphrey C.S., Bullen A.W., Kelleher J., Losowsky M.S.* Improved diagnostic accuracy of a modified oral pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(6):737-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/316915>.
 112. *Scharpe S., Iliano L.* Two indirect tests of exocrine pancreatic function evaluated. *Clin Chem* 1987;33(1):5-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542296>.
 113. *Toskes P.P.* Bentiromide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency. Determination of appropriate dose and urinary collection interval. *Gastroenterology* 1983;85(3):565-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6603385>.
 114. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Requeira M., Castineiras-Alcarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2012;12(4):305-10. DOI:10.1016/j.pan.2012.04.006.
 115. *Stevens T., Dumot J.A., Zuccaro G., Jr., Vargo J.J., Parsi M.A., Lopez R.* et al. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol: Official Clin Pract J Am Gastroenterol Ass* 2009;7(1):114-9. DOI:10.1016/j.cgh.2008.09.002.
 116. *Bali M.A., Sztantics A., Metens T., Arvanitakis M., Delhaye M., Deviere J.* et al. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results. *Eur Radiol* 2005;15(10):2110-21. DOI:10.1007/s00330-005-2819-5.
 117. *Bali M.A., Golstein P., Deviere J., Chatterjee N., Matos C.* Evaluation of somatostatin inhibitory effect on pancreatic exocrine function using secretin-enhanced dynamic magnetic resonance cholangiopancreatography: a crossover, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Pancreas* 2006;32(4):346-50. DOI:10.1097/01.mpa.0000220858.93496.a8.
 118. *Hellerhoff K.J., Helmlinger H., 3rd, Rosch T., Settles M.R., Link T.M., Rummeny E.J.* Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 2002;179(1):121-9. DOI:10.2214/ajr.179.1.1790121.
 119. *Balci N.C., Smith A., Momtahan A.J., Alkaade S., Fattahi R., Tariq S.* et al. MRI and S-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT). *J Magn Res Imag* 2010;31(3):601-6. DOI:10.1002/jmri.22085.
 120. *Fomon S.J., Ziegler E.E., Thomas L.N., Jensen R.L., Filer L.J., Jr.* Excretion of fat by normal full-term infants fed various milks and formulas. *Am J Clin Nutr* 1970;23(10):1299-313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5536289>.
 121. *Ивашкин В.Т., Шевченко В.П.* Питание при болезнях органов пищеварения. *Военно-мед журн* 2006;327(1):54 [Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Nutrition in digestive diseases. *Voyenno-med zhurn* 2006; 327(1):54].
 122. *Keller J., Meier V., Wolfram K.U., Rosien U., Layer P.* Sensitivity and specificity of an abbreviated (13) C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *Un Eur Gastroenterol J* 2014;2(4):288-94. DOI:10.1177/2050640614542496.
 123. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Porsch-Ozcuremez M., Luley C.* et al. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol* 2003;41(9):903-6. DOI:10.1055/s-2003-41832.
 124. *Holtmann G., Kelly D.G., Sternby B., DiMagno E.P.* Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am J Physiol* 1997;273(2 Pt 1): G553-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9277437>.
 125. *Thiruvengadam R., DiMagno E.P.* Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol* 1988;255(4Pt1): G476-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2459971>.
 126. *Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R., Sarr M.G., DiMango E.P.* Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 1999;116(2):431-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9922325>.
 127. *Safdi M., Bekal P.K., Martin S., Saeed Z.A., Burton F., Toskes P.P.* The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33(2):156-62. DOI:10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e.
 128. *Caliari S., Benini L., Sembenini C., Gregori B., Carnielli V., Vantini I.* Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(1):90-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8927947>.
 129. *Durie P.R., Newth C.J., Forstner G.G., Gall D.G.* Malabsorption of medium-chain triglycerides in infants with cystic fibrosis: correction with pancreatic enzyme supplement. *J Pediatr* 1980;96(5):862-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7365588>.
 130. *Caliari S., Benini L., Bonfante F., Brentegani M.T., Fioretta A., Vantini I.* Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(8):749-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8210993>.
 131. *Begley C.G., Roberts-Thomson I.C.* Spontaneous improvement in pancreatic function in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1985;30(12):1117-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4064863>.
 132. *Garcia-Puges A.M., Navarro S., Ros E., Elena M., Ballesta A., Aused R.* et al. Reversibility of exocrine pancreatic failure in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1986;91(1):17-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3486791>.
 133. *Nagata A., Homma T., Oguchi H., Tamura Y., Hirabayashi H., Sasaki Y.* et al. Study of chronic alcoholic pancreatitis by means of serial pancreozymin-secretin tests. *Digestion* 1986;33(3):135-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2419191>.
 134. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988;95(4):1063-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410221>.

135. *Охлобыстин А.В., Нямаа Б.* Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Фарматека 2008(13):80-4 [*Okhlobystin A.V., Nyamaa Bayarmaa*. Efficacy of enteric-coated microcapsulated enzymes in chronic pancreatitis. Farmateka 2008(13):80-4].
136. *Layer P., Keller J., Lankisch P.G.* Pancreatic enzyme replacement therapy. Curr Gastroenterol Reports 2001;3(2):101-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276376>.
137. *Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V., Dressman J., Amidon G.L.* Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. Gastroenterology 1988;94(6):1315-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3360258>.
138. *Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity. Z Gastroenterol 1991;29(9):417-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1763562>.
139. *Bruno M.J., Borm J.J., Hoek F.J., Delzenne B., Hofmann A.F., de Goeij J.J.* et al. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1998;43(1):203-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508526>.
140. *Halm U., Loser C., Lohr M., Katschinski M., Mossner J.* A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. Alim Pharmacol Ther 1999;13(7):951-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10383531>.
141. *Patchell C.J., Desai M., Weller P.H., Macdonald A., Smyth R.L., Bush A.* et al. Creon 10,000 Minimicrospheres vs. Creon 8,000 microspheres – an open randomised crossover preference study. J Cyst Fibr: Official J Eur Cyst Fibr Soc 2002;1(4):287-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463829>.
142. *Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., Lamers C.B., Heijerman H.G.* In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. Alim Pharmacol Ther 1996;10(5):771-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899086>.
143. *Case C.L., Henniges F., Barkin J.S.* Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. Pancreas 2005;30(2):180-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714141>.
144. *Littlewood J.M., Kelleher J., Walters M.P., Johnson A.W.* In vivo and in vitro studies of microsphere pancreatic supplements. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7 (Suppl 1): S22-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457072>.
145. *Braga M., Cristallo M., De Franchis R., Mangiagalli A., Zerbi A., Agape D.* et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in post-pancreatectomy patients. Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol 1989; 5(Suppl):37-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702249>.
146. *Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L.* et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Canad J Gastroenterol = J Canad Gastroenterol 2003;17(10):597-603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571298>.
147. *Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E.* Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. Pancreatology 2015;15(6):589-97. DOI:10.1016/j.pan.2015.07.001.
148. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Buchler M.W., Bufler P., Dathe K.* et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 2015;53(12):1447-95. DOI:10.1055/s-0041-107379.
149. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J.* Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? J Pancreas 2010;11(2):158-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20208327>.
150. *DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L., Moertel C.G.* Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. N Engl J Med 1977;296(23):1318-22. DOI:10.1056/NEJM197706092962304.
151. *Кучерявый Ю.А.* Опыт применения эзопрезола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 2005;(6):35-41 [*Kucheryavy Yu.A.* Experience of esomeprazole application in comprehensive treatment of relapse of chronic pancreatitis. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2005;(6):35-41].
152. *Кучерявый Ю.А.* Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004;(2):78-83 [*Kucheryavy Yu.A.* Estimation of efficacy of combined antisecretory and enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2004(2):78-83].
153. *Heijerman H.G., Lamers C.B., Bakker W., Dijkman J.H.* Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancrease in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. Dig Dis Sci 1993;38(1):1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420740>.
154. *Proesmans M., De Boeck K.* Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. Eur J Pediatr 2003;162(11):760-3. DOI:10.1007/s00431-003-1309-5.
155. *Baker S.S.* Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. Ther Clin Risk Management 2008;4(5):1079-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209287>.
156. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M.* Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Alim Pharmacol Ther 2005;21(8):993-1000. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x.
157. *Patankar R.V., Chand R., Johnson C.D.* Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. World J Hepat Pancreat Biliary Surg 1995;8(3):159-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7547617>.
158. *Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А.* Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: ЛитТерра; 2012 [*Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A.* Chronic pancreatitis and pancreatic steatosis. M.: Litterra; 2012].
159. *Pancreas Study Group CSog.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). Chin J Dig Dis 2005;6(4):198-201. DOI:10.1111/j.1443-9573.2005.00232.x.
160. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В., Устинова Н.Н., Оганесян Т.С., Свиридова А.В.* и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 2011;(4):18-25 [*Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Troshina I.V., Ustinova N.N., Oganesyan T.S., Sviridova A.V.* et al. Pharmacoeconomical estimation of pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic exocrine insufficiency. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2011; (4):18-25].

161. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(4):319-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276275>.
162. Stern R.C., Eisenberg J.D., Wagener J.S., Ahrens R., Rock M., doPico G. et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1932-8. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x.
163. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н. и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2010;(6):29-37 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Samsonov A.A., Oganeyan T.S. Kazyulin A.N. et al. Efficacy of pancreatic exocrine insufficiency treatment by various pancreatin agents. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010; (6):29-37].
164. Gupta V., Toskes P.P. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2005;81(958):491-7. DOI:10.1136/pgmj.2003.009761.
165. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2001;(2):38 [Okhlobystin A.V. Administration of digestive enzymes in gastroenterology. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2001; (2):38].
166. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2009;(3):3-8 [Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of digestive enzymes in painful form of chronic pancreatitis. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2009;(3):3-8].
167. Staff J., Jacobson D., Tillman C.R., Curington C., Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87(1):44-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202586>.
168. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Trypsin as a regulator of pancreatic secretion in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(7):873-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/94175>.
169. Winstead N.S., Wilcox C.M. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis — a review. *Pancreatol* 2009;9(4):344-50. DOI:10.1159/000212086.
170. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(11):2032-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362186>.
171. Warsaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115(3):765-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721175>.
172. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115(3):763-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721174>.
173. DiMagno E.P. A short, eclectic history of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;104(5):1255-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482439>.
174. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27(6):910-20. DOI:10.1592/phco.27.6.910.
175. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Трошина И.В., Москалева А.Б., Устинова Н.Н. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью. *Фарматека* 2010(15):98-104 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganeyan T.S., Troshina I.V., Moskaleva A.B., Ustinova N.N. et al. Pharmacoeconomical analysis of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis combined to pancreatic exocrine insufficiency. *Farmateka* 2010(15):98-104].
176. Marotta F., O'Keefe S.J., Marks I.N., Girdwood A., Young G. Pancreatic enzyme replacement therapy. Importance of gastric acid secretion, H2-antagonists, and enteric coating. *Dig Dis Sci* 1989;34(3):456-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2563963>
177. Smyth R.L., van Velzen D., Smyth A.R., Lloyd D.A., Heaf D.P. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994;343(8889):85-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903780>.
178. Stevens J.C., Maguiness K.M., Hollingsworth J., Heilman D.K., Chong S.K. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(1):80-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443125>.
179. Pawel B.R., de Chadarevian J.P., Franco M.E. The pathology of fibrosing colonopathy of cystic fibrosis: a study of 12 cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1997;28(4):395-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9104936>.
180. Prescott P., Bakowski M.T. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8(6):377-84. DOI:10.1002/(SICI)1099-1557(199910/11)8:6<377::AID-PDS448>3.0.CO;2-C.
181. FitzSimmons S.C., Burkhart G.A., Borowitz D., Grand R.J., Hammerstrom T., Durie P.R. et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336(18):1283-9. DOI:10.1056/NEJM199705013361803.
182. Toyota N., Takada T., Yasuda H., Amano H., Yoshida M., Isaka T. et al. The effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on early gastric stagnation after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a randomized study. *Hepato-gastroenterology* 1998;45(22):1005-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755997>.
183. Morrow J.D. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Am J Med Sci* 1989;298(5):357-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683774>.
184. Neoptolemos J.P., Ghaneh P., Andren-Sandberg A., Bramhall S., Patankar R., Kleibeuker J.H. et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1999;25(3):171-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453419>.
185. Damerla V., Gotlieb V., Larson H., Saif M.W. Pancreatic enzyme supplementation in pancreatic cancer. *J Support Oncol* 2008;6(8):393-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149324>.
186. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107(5):1481-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926511>.
187. Matarese L.E., Steiger E. Dietary and medical management of short bowel syndrome in adult patients. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (Suppl 2): S85-93. DOI:10.1097/01.mcg.0000212678.14172.7a.
188. Leeds J.S., Hopper A.D., Hurlstone D.P., Edwards S.J., McAlindon M.E., Lobo A.J. et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Alim Pharmacol Ther* 2007;25(3):265-71. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03206.x.

189. *Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Greco L.* et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci* 1995;40(12):2555-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8536512>.
190. *Sategna-Guidetti C., Bianco L.* Malnutrition and malabsorption after total gastrectomy. A pathophysiologic approach. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(5):518-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2794431>.
191. *Bragelmann R., Armbrrecht U., Rosemeyer D., Schneider B., Zilly W., Stockbrugger R.W.* The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):231-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333193>.
192. *Armbrrecht U., Lundell L., Stockbrugger R.W.* The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Alim Pharmacol Ther* 1988;2(6):493-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2979271>.
193. *Friess H., Bohm J., Ebert M., Buchler M.* Enzyme treatment after gastrointestinal surgery. *Digestion* 1993;54 (Suppl 2):48-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224572>.
194. *Glasbrenner B., Malfertheiner P., Kerner W., Scherbaum W.A., Ditschuneit H.* Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1990;28(6):275-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2238755>.
195. *Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C.S.* Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1998;24(1):19-22. DOI:10.1007/BF02787526.
196. *Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J.* Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancrealipase or coleselam and association with steatorrhea. *Pancreas* 2009;38(2):232-3. DOI:10.1097/MPA.0b013e31817c1b36.
197. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б., Сайдуллаева М.Г., Цуканов В.В., Джаватханова Р.Т.* др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. 201;2(2):100-4 [*Kucheryavy Yu.A., Mayev I.V., Moskaleva A.B., Saydullayeva M.G., Tsukanov V.V., Dzhavatkhanova R.T.* et al. The impact of nutritional status on the course of chronic pancreatitis. 2001; 2(2):100-4].

Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

А.И. Ульянин, Е.А. Полуэктова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, г. Москва, Российская Федерация

Potential of nutraceutical products for irritable bowel syndrome remission maintenance

A.I. Ulyanin, Ye.A. Poluektova, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Суммировать современные данные о механизмах формирования симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), представить нутрицевтический продукт «Стандарт здоровья: ГАСТРО» как средство для поддержания ремиссии у данной категории больных.

Основные положения. В настоящее время получены данные о существенном изменении кишечной микробиоты у пациентов с СРК в сравнении с таковой у здоровых лиц. Выявленные изменения могут быть ответственны за развитие 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, изменение состава кишечной микробиоты оказывает влияние на возникновение эмоциональных расстройств (например, вследствие уменьшения способности измененной кишечной микробиоты синтезировать нейромедиаторы).

Aim of review. To summarize the modern data on pathogenesis of symptoms irritable bowel syndrome (IBS) symptoms, to present nutraceutical product «Standart zdorovya: GASTRO» as an agent for IBS remission maintenance.

Summary. Recent data indicate essential changes of intestinal microbiota in IBS in comparison to healthy population. These changes may be associated to development of inflammatory processes of intestinal wall. Long-term inflammation may result in nociceptor hypersensitivity i.e. peripheral sensitization that in turn, lead to the central sensitization and indirectly — to gastrointestinal tract (GIT) motility disorders. Besides, change of intestinal microbiota may impact the development of emotional disorders (e.g.: impaired capacity of affected intestinal microbiota to produce neurotransmitters). Therefore, according to the results of available studies, intestinal microbiota changes in IBS is a key factor for the cascade of events including intestinal wall inflammation, changes of gastrointestinal motility, decreased threshold of gastrointestinal receptor sensitivity, as well as emotional disorders resulting in development of disease symptoms.

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Elena A. — MD, leading research associate, Scientific and research department of innovative therapy; physician of chronic pancreatic and bowel diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH #2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 21.12.2017 / Received: 21.12.2017

Таким образом, основываясь на результатах анализа приведенных в литературе данных, можно обоснованно считать изменение кишечной микробиоты у пациентов с СРК ключевым фактором, запускающим каскад событий, таких как развитие воспаления кишечной стенки, изменение моторики ЖКТ, снижение порога чувствительности рецепторов ЖКТ, эмоциональные расстройства, что в итоге приводит к появлению симптомов заболевания.

Препарат, включаемый в схемы лечения для индукции ремиссии, а также способствующий поддержанию ремиссии у пациентов с СРК, должен оказывать пробиотическое/пребиотическое и противовоспалительное действие, снижать висцеральную чувствительность, нормализовывать моторику кишки и оказывать влияние на эмоциональную сферу. Благодаря способности компонентов нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» давать перечисленные эффекты он может оказаться перспективным для применения при лечении пациентов с СРК.

Заключение. Необходимо проведение двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования для объективной статистической оценки динамики выраженности симптомов у пациентов с СРК на фоне применения нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО».

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, нутрицевтические продукты, микробиота, ремиссия.

Medical preparation for IBS remission induction and remission maintenance should possess probiotic/prebiotic and anti-inflammatory properties, reduce visceral sensitivity, normalize intestinal motility and modulate patients' emotional sphere. Due to capacity of «Standart zdorovya: GASTRO» components to deliver above-listed effects it can be promising for administration in patients with IBS.

Key words: irritable bowel syndrome, nutraceutical product, microbiota, remission.

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):101-108
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-101-108

For citation: Ulyanin A.I., Poluektova Ye.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Potential of nutraceutical products for irritable bowel syndrome remission maintenance. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):101-108
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-101-108

Введение

Известно, что изменение микробиоты кишечника оказывает влияние на развитие эмоциональных и поведенческих расстройств, хронической абдоминальной боли [1], моторику *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [2].

Применение пробиотиков при лечении пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, развитие которых связано с нарушениями чувствительности и двигательной функции кишечника, приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов [3], а также оказывает влияние на процесс обработки эмоциональных и сенсорных стимулов в *центральной нервной системе* (ЦНС), уменьшает выраженность проявлений эмоциональных расстройств [4].

С учетом приведенных данных увеличивается количество доказательств правомерности гипотезы о существовании оси микробиота—кишка—мозг.

Назначение препаратов, оказывающих влияние в том числе на состав кишечной микробиоты, можно рассматривать как новый подход к лечению функциональных заболеваний ЖКТ, связанных с изменениями его моторики, чувствительности и эмоциональными расстройствами.

Патогенез синдрома раздраженного кишечника. Ось микробиота—кишка—мозг

Изменение кишечной микробиоты

У пациентов с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК) в сравнении со здоровыми лицами достоверно чаще выявляют изменения кишечного микробиома в виде снижения степени микробного разнообразия, уменьшения количества бактерий, продуцирующих *короткоцепочечные жирные кислоты* (КЖК) и *оксид азота* (NO) [5–8], синдрома избыточного бактериального роста [9].

В таких условиях условно-патогенные или патогенные бактериальные клетки, «несущие» факторы адгезии, получают преимущество перед сапрофитными микроорганизмами, обитающими в просвете кишки, и, проникая через нарушенный эпителиальный барьер, вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы кишечника [10].

Воспалительные изменения кишечной стенки

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В публикациях последних лет приведены данные о повышении уровня тучных клеток [11], интраэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток [12] в слизистой оболочке кишечника больных с СРК [13].

Тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы для IgE и при дегрануляции выделяют большое количество биологически активных веществ, таких как гепарин, лейкотриены, протеазы, что приводит к активации «наивных» Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки: CD8+ цитотоксические Т-клетки, CD4+ Т-хелперные клетки (Th1), CD4+ Th2 и регуляторные клетки Th3, а также к изменению цитокинового профиля. В подавляющем большинстве исследований получены данные о повышении у таких больных экспрессии провоспалительных и снижении экспрессии противовоспалительных цитокинов в биоптатах кишечной стенки [14, 15], что может способствовать персистированию воспалительных изменений в ней.

Нарушение висцеральной чувствительности

В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям, приводящая к формированию центральной сенситизации и опосредованно — к нарушению моторики кишки [16].

Нарушение моторики кишечника

Следует отметить также не только опосредованное, но и прямое влияние кишечной микрофлоры на двигательную функцию кишечника. Вырабатываемые комменсальной флорой КЖК стимулируют рецепторы энтерохромаффинных клеток, вырабатывающих серотонин [17], реализующий свое действие через различные типы серотониновых рецепторов. При этом наиболее

изученные 5-HT₄- и 5-HT₃-рецепторы играют ключевую роль в моторике кишки.

Действуя на 5-HT₄-рецепторы, серотонин активирует чувствительные нейроны, находящиеся в подслизистой оболочке, приводя к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, оказывая при этом разнонаправленное действие на моторику. Воздействие на 5-HT₄-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), что вызывает сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы (NO, вазоинтестинальный пептид), обуславливающие расслабление кишечной стенки, что приводит к формированию эффективной перистальтики кишечника [18]. Концентрация серотонина в сыворотке крови больных с СРК с преобладанием диареи повышена, у пациентов с СРК с преобладанием запора снижена [19], что может служить отражением различий микробиома у пациентов с разными вариантами течения заболевания. Для подтверждения этого предположения необходимо провести дополнительные исследования.

Регуляция двигательной функции кишечника осуществляется также благодаря синтезу NO некоторыми представителями нормальной кишечной микрофлоры (в частности, пропионобактериями). Так, NO-опосредованная активация виниллоидных рецепторов (TRPV4) приводит к замедлению моторики и изменению порога висцеральной чувствительности [20].

Эмоциональные расстройства

Изменение кишечной микрофлоры может способствовать формированию эмоциональных расстройств у пациентов с СРК. Взаимодействие измененной (возможно, условно-патогенной и/или патогенной) кишечной микрофлоры с клетками иммунной системы приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (*интерлейкин-2* — IL-2, *туморнекротизирующий фактор альфа* — TNF α), нарушающих целостность гематоэнцефалического барьера, и открывает доступ в ЦНС потенциально патогенным и провоспалительным элементам [21], что может привести к развитию и/или усугублению эмоциональных расстройств. Кроме того, получены данные о способности кишечной микрофлоры синтезировать нейромедиаторы. Известно, например, что *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) служит основным медиатором, участвующим в процессах центрального торможения, который играет важную роль в предупреждении возникновения тревожно-депрессивных расстройств. В организме ГАМК образуется из глутамина под действием глутаматдекарбоксилазы, содержащейся в ГАМКергических нейронах

головного мозга, а также синтезируется нормальной кишечной микрофлорой (в частности, лакто- и бифидобактериями, энтерококками), образуя единый пул с эндогенной фракцией ГАМК [22]. Известно, что у больных с СРК снижена экспрессия глутаминсинтетазы, участвующей в образовании глутамина. Кроме того, результаты многочисленных исследований подтверждают уменьшение количества представителей сахаролитической микрофлоры у больных с СРК [20].

Снижение синтеза ГАМК и уменьшение ее поступления в нервную ткань кишки приводит к облегчению проведения нервных импульсов, что, возможно, объясняет склонность к повышенной возбудимости и тревожности, снижению порога болевой чувствительности у данной группы пациентов по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, основываясь на результатах анализа приведенных в литературе данных, можно обоснованно считать нарушение кишечной микробиоты у пациентов с СРК ключевым фактором, запускающим каскад событий, приводящих к формированию симптомов заболевания:

- нарушение проницаемости кишечной стенки и развитие воспалительных изменений в ней;
- изменение моторики кишечника;
- снижение порога чувствительности рецепторного аппарата;
- эмоциональные расстройства.

Критерии выбора препарата для проведения противорецидивной терапии у больных с СРК

Для повышения эффективности медикаментозных схем лечения, а также с целью поддержания длительной ремиссии пациентам с СРК целесообразно назначить средство, оказывающее влияние на каждый механизм формирования симптомов и обладающее высоким профилем безопасности.

Оптимальным выбором в данном случае представляется включение в схемы лечения пациентов *нутрицевтических продуктов*.

Нутрицевтический продукт — стандартизованный экстракт биологически активных компонентов продуктов природного происхождения, произведенный с использованием высоких технологий.

Нутрицевтический продукт «Стандарт здоровья: ГАСТРО» содержит такие компоненты, как ментол, D-лимонен, гингерол, способные оказывать влияние на основные патогенетические механизмы формирования клинических проявлений СРК.

Механизмы действия ментола

Спазмолитический. Ментол снижает сократительную способность гладкомышечных клеток вследствие воздействия на потенциалзависимые

кальциевые каналы и уменьшения амплитуды потока кальция, поступающего в клетку [23], в том числе при стимуляции мышечного сокращения такими нейромедиаторами, как ацетилхолин, гистамин, серотонин, субстанция P [24].

Другой механизм, приводящий к уменьшению количества кальция, поступающего в клетку, — активация транзитного рецептора потенциального катионного канала TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8), расположенного в гладкомышечных клетках фундального отдела желудка, тонкой и толстой кишки. Активация этого рецептора приводит к высвобождению кальция из внутриклеточного депо, что препятствует его вхождению в клетку из внеклеточного пространства [25].

Противовоспалительный. Ментол способен подавлять антигениндуцированное высвобождение гистамина из тучных клеток, индуцировать синтез противовоспалительного цитокина IL-10 и снижать продукцию провоспалительных медиаторов (лейкотриена LTB₄, TNF α , IL-1 β , IL-6) [26–28]. В опытах на мышах с химически индуцированным язвенным поражением желудка ментол продемонстрировал способность к индукции синтеза простагландина E₂, усилению секреции слизи бокаловидными клетками желудка, уменьшению выраженности оксидативного стресса [29].

Нормализация чувствительности. Ментол обладает способностью повышать порог болевой чувствительности за счет блокады тетродотоксиновых натриевых каналов в периферических и центральных ноцицептивных нейронах дорсальных ганглиев спинного мозга, активации TRPM8-рецепторов в периферических ноцицептивных нейронах спинальных ганглиев [30] и периферических опиоидных κ -рецепторов [28].

Антидепрессивный и противотревожный. В опытах на мышах было показано, что у животных, получавших пищевую поддержку ментолом, в отличие от животных контрольной группы происходила нормализация концентрации норэпинефрина и серотонина в гиппокампе при воздействии стрессорных факторов вследствие ингибирования активности инфламасомы NLRP3, ответственной за развитие тревоги и депрессии [31]. Кроме того, ментол активирует ГАМК-рецепторы A-типа в нейронах гиппокампа, оказывая седативное и анксиолитическое действие [32].

Пробиотический. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность ментола подавлять рост некоторых патогенных микроорганизмов, таких как *Helicobacter pylori*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Предположительно, антибактериальная активность ментола обусловлена его проникновением в цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки и нарушением её целостности. Другой возможный антибактериальный эффект — пере-

нос ментола внутрь бактериальной клетки с ее последующим разрушением [33].

Ментол в качестве монотерапии эффективен при лечении СРК. По данным 4-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, у пациентов с СРК с преобладанием диареи и недифференцируемым вариантом заболевания при назначении ментола происходило достоверное и более быстрое (в первые 24 ч приема препарата) уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, чем при использовании плацебо [34].

Механизм действия D-лимонена

Противовоспалительный. В исследовании на грызунах с химически индуцированным язвенным дефектом желудка D-лимонен продемонстрировал способность к стимуляции синтеза простагландина E_2 и усилению выработки слизи поверхностными добавочными клетками [35].

Механизмы действия гингерола

Противовоспалительный. В исследованиях на мышинной модели показана способность гингерола при добавлении его в рацион животных угнетать процессы перекисного окисления липидов и снижать активность некоторых пероксидаз (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы) в сыворотке крови и эритроцитах [36] предположительно благодаря способности гингерола вступать в ковалентную связь с некоторыми пероксидами и анионами, в частности с пероксинитритом. Однако для изучения данного механизма действия гингерола необходимы дополнительные исследования [37].

Гингерол способен подавлять биосинтез лейкотриенов путём ингибирования арахидонат-5-липоксигеназы и простагландинов за счёт снижения экспрессии COX-2 [37], а также экспрессию провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-12 и моноцитарного хемотаксического фактора-1 в липополисахаридстимулированных макрофагах мышей. Возможно, данный эффект достигается вследствие угнетения гингеролом активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [38].

Нормализация моторики. В ряде исследований продемонстрирована

прокинетическая активность гингерола, обусловленная активацией M_3 -холинорецепторов дна желудка, ингибированием пресинаптических M_1 - и M_2 -холинорецепторов [39–41].

В то же время гингерол способен подавлять спонтанную моторную активность толстой кишки посредством ингибирования Ca^{2+} -каналов L-типа [42].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о способности гингерола активировать холинергические M_3 -рецепторы и серотониновые 5-HT $_3$ - и 5-HT $_4$ -рецепторы в ЦНС и ЖКТ [43]. В нескольких двойных слепых рандомизирован-

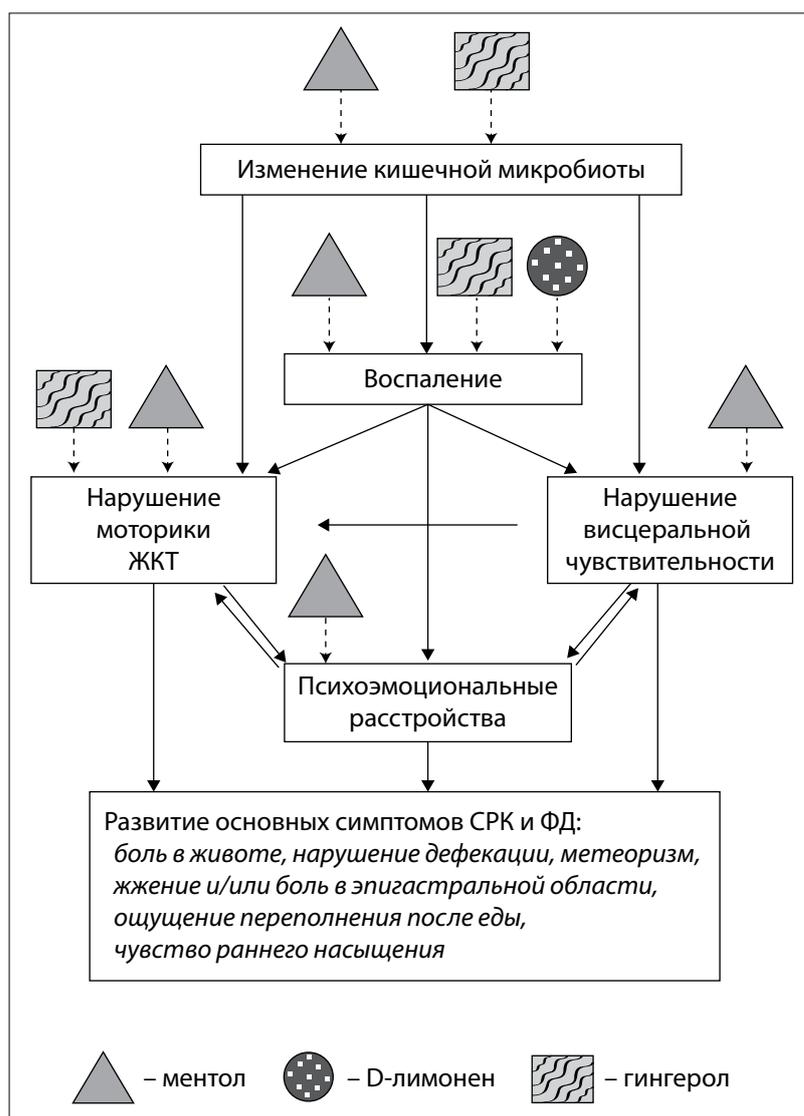


Рис. 1. Влияние компонентов нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» (ментол, D-лимонен и гингерол) на основные патогенетические механизмы развития симптомов СРК и СРК в сочетании с ФД

Fig. 1. The effect of «Standart zdorovya: Gastro» nutraceutical product components (menthol, D-limonene and gingerol) on basic pathogenic mechanisms of symptom development in IBS and IBS to FD combination

ных плацебоконтролируемых клинических исследованиях показано, что потребление гингерола (125 мг экстракта имбиря 4 раза в день) — эффективный и безопасный способ предотвращения тошноты и рвоты во время беременности [44, 45].

Пребиотический. Пребиотический эффект гингерола подтвержден в исследовании на животных. Животным первой группы в корм был добавлен гингерол, второй группы — инулин, обладающий доказанной пребиотической активностью. При этом изменения в составе кишечной микробиоты животных обеих групп были схожими [46].

Учитывая изложенные данные, можно сделать вывод, что способность компонентов нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» давать противовоспалительный, пробиотический и пребиотический эффекты, нормализовывать моторику и чувствительность ЖКТ, уменьшать выраженность эмоциональных расстройств может оказаться перспективной при выборе терапевтических подходов для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с СРК (рис. 1).

Однако предполагаемый клинический эффект необходимо подтвердить результатами двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования для обеспечения объективной статистической оценки динамики выраженности симптомов у таких пациентов. В связи с этим инициировано двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности нутрицевтического препара-

та «Стандарт здоровья: ГАСТРО» у больных с СРК.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность включения в схемы лечения пациентов с СРК нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» для достижения и поддержания ремиссии заболевания.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

- оценить наличие и продолжительность гастроэнтерологических симптомов исходно и в процессе лечения (Опросник «7×7») [47].
- определить психоэмоциональный статус пациента (Опросник 4DSQ) исходно и в процессе лечения;
- оценить уровень тревожности пациента по шкале Спилберга исходно и в процессе лечения;
- оценить уровень латентной дисфории пациентов согласно чек-листу «Латентная дисфория» исходно и в процессе лечения;
- определить исходные показатели уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), креатинина, амилазы;
- определить динамику уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, креатинина, амилазы, психоэмоционального статуса;

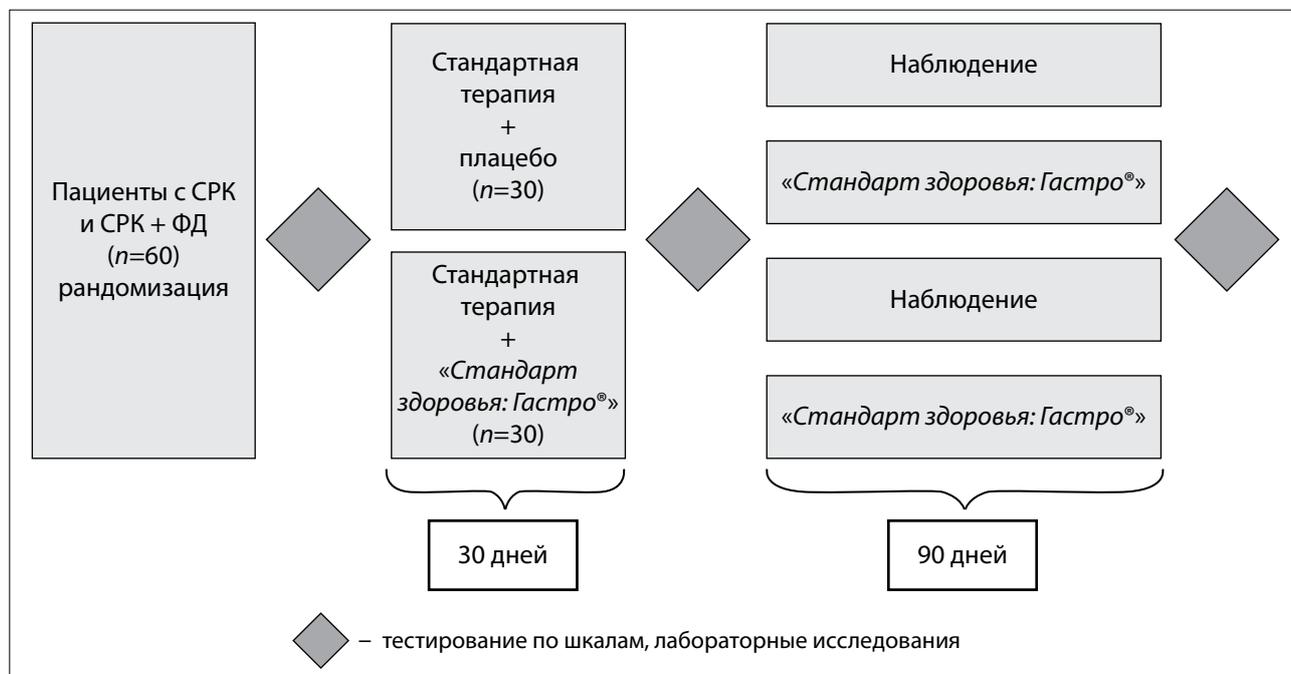


Рис. 2. Дизайн двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с целью оценки эффективности и безопасности нутрицевтического препарата «Стандарт здоровья: ГАСТРО» при лечении больных с СРК
Fig. 2. Design of double-blind placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of nutraceutical product «Standart zdoorovya: GASTRO» at IBS treatment

• исследовать состав кишечной микробиоты путем секвенирования 16sRNA в кале исходно и в динамике.

В исследование будут включены не менее 60 пациентов с установленным диагнозом СРК или СРК в сочетании с *функциональной диспепсией* (ФД), которым после рандомизации будет проведена стандартная терапия в сочетании с препаратом «Стандарт здоровья: ГАСТРО» или плацебо (рис. 2).

Заключение

Изложенные данные убедительно свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения

патогенеза СРК для определения оптимальных терапевтических подходов.

Немаловажным остается изучение возможных путей влияния на кишечную микробиоту — ключевой фактор в развитии данного заболевания.

Применение нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО», обладающего активностью в отношении всех механизмов формирования симптомов СРК, может оказаться перспективным для достижения и поддержания длительной ремиссии заболевания.

Конфликт интересов. В статье представлен протокол исследования, которое планируется при поддержке научного гранта ООО «РМЛ Инвест».

Conflict of interest. The article presents the study protocol, which will be carried out with the support of the LLC «RML-Invest» scientific grant.

Список литературы / References

1. *Cryan J.F., Dinan T.G.* Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
2. *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;11:1047-60.
3. *Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G.* et al. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome — focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:403-13.
4. *Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L.* et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-401.
5. *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;61(7):997-1006.
6. *Pozuelo M., Panda S., Santiago A.* Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015;5:12693.
7. *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.
8. *Harris L.A., Baffy N.* Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med* 2017;129(8):872-88.
9. *Hua Chu, Mark Fox, Xia Zheng* et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:3230859.
10. *Uday C. Ghoshal, Ratnakar Shukla, Ujjala Ghoshal* et al. The Gut Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Friend or Foe? *Int J Inflam* 2012; 2012:151085.
11. *An S., Zong G., Wang Z., Shi J., Du H., Hu J.* Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(7):1083-93.
12. *Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G.* Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009;104:392-400.
13. *O'Malley D.* Neuroimmune Cross Talk in the Gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311(5):934-41.
14. *Kurbatova A., Poluektova E., Demura T., Kuchumova S., Konkov M., Gorev M., Sheptulin A., Kogan E., Shifrin O., Ivashkin V.* Cytokines and tight junction proteins expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 142(5, Suppl 1):807.
15. *Romero-Valdovinos M., Gudiño-Ramírez A., Reyes-Gordillo J.* Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Biol Rep* 2012;39:8837-43.
16. *Ивашкин В.Т., Подуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 127 с. [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional gastrointestinal disorders. М.: Medpress-inform; 2013. 127 p.]
17. *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.
18. *Katsui R.* et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294:1084-93.
19. *Gershon M.D.* Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(5, Suppl 3):184-93.
20. *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;93(12):1297-309.
21. *Sarkar A., Lehto S.M., Harty S., Dinan T.G., Cryan J.F., Burnet P.W.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016;39(11):763-81.

22. 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.
23. Mei-Lin Tsai, Chin-Tung Wu, Tsen-Fang Lin, Wei-Chao Lin, Yu-Chun Huang, Chao-Hsun Yang. Chemical Composition and Biological Properties of Essential Oils of Two Mint Species. Tropical J Pharmaceutical Res 2013; 12(4): 577-82.
24. Hawthorn M., Ferrante J., Luchowski E., Rutledge A., We X.Y., Triggle D.J. The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. Aliment Pharmacol Ther 1988; 2:101-18.
25. Hills J.M., Aaronson P.I. The Mechanism of Action of Peppermint Oil on Gastrointestinal Smooth Muscle. Gastroenterology 1991;101: 55-65.
26. Amatoa A., Liottab R., Mulèa F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: Analysis of the mechanism of action. Eur J Pharmacol 2014;740: 295-301.
27. Ghasemi-Pirbalutia M., Motaghib E., Bozorgic H. The effect of menthol on acute experimental colitis in rats. Eur J Pharmacol 2017;15;805:101-7.
28. Galeottia N., Di Cesare Mannellia L., Mazzantib G., Bartolinia A., Ghelardinia C. Menthol: a natural analgesic compound. Neurosci Lett 2002;12;322(3):145-8.
29. Rozza A.L., Meira de Faria F., Souza Brito A.R., Pellizzon C.H. The gastroprotective effect of menthol: involvement of anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory activities. PLoS One 2014;9(1):e86686.
30. Gaudio C., Hao J., Martin-Eauclaire M.F., Gabriac M., Delmas P. Menthol pain relief through cumulative inactivation of voltage-gated sodium channels. Pain 2012;153(2):473-84.
31. Xue J., Li H., Deng X., Ma Z., Fu Q., Ma S. L-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters. Pharmacol Biochem Behav 2015;134:42-8.
32. Xiao-Bing Zhang Peng Jiang, Neng Gong, Xiao-Ling Hu, Da Fei, Zhi-Qi Xiong, Lin Xu, Tian-Le Xu. A-Type GABA Receptor as a Central Target of TRPM8 Agonist Menthol. PLoS One 2008; 3(10):e3386.
33. Imai H., Osawa K., Yasuda H., Hamashima H., Arai T., Sasatsu M. Inhibition by the essential oils of peppermint and spearmint of the growth of pathogenic bacteria. Microbios 2001;106 (Suppl 1):31-9.
34. Brooks D. Cash, Michael S. Epstein, Syed M. Shah. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. Dig Dis Sci 2016; 61:560-71.
35. Moraes T.M. et al. Healing actions of essential oils from Citrus aurantium and d-limonene in the gastric mucosa: the roles of VEGF, PCNA, and COX-2 in cell proliferation. J Med Food 2013;16(12):1162-7.
36. Ahmed R.S, Suke S.G, Seth V., Chakraborti A., Tripathi A.K., Banerjee B.D. Protective effects of dietary ginger (Zingiber officinale Rosc.) on lindane-induced oxidative stress in rats. Phytother Res 2008;22(7):902-6.
37. Ippoushi Kl., Ito H., Horie H., Azuma K. Mechanism of inhibition of peroxynitrite-induced oxidation and nitration by [6]-gingerol. Planta Med 2005;71(6):563-6.
38. Lee T.Y., Lee K.C., Chen S.Y., Chang H.H. [6]-gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC- α and NF- κ B pathways in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. Biochem Biophys Res Commun 2009;382(1):134-9.
39. Pongrojpraw D., Chiamchanya C. The efficacy of ginger in prevention of post-operative nausea and vomiting after outpatient gynecological laparoscopy. J Med Assoc Thai 2003;86(3):244-50.
40. Gupta Y.K., Sharma M. Reversal of pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (Zingiber officinale). Methods Find Exp Clin Pharmacol 2001;23(9):501-3.
41. Ghayur et al. Ginger facilitates cholinergic activity possibly due to blockade of muscarinic autoreceptors in rat stomach fundus. Pak J Pharm Sci 2007;20(3):231-5.
42. Zheng-Xu Cai et al. Effect of gingerol on colonic motility via inhibition of calcium channel currents in rats. World J Gastroenterol 2015; 21(48):13466-72.
43. Giacosa A., Morazzoni P., Bombardelli E., Riva A., Bianchi Porro G., Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(7):1291-6.
44. Portnoi G., Chng L.A., Karimi-Tabesh L., Koren G., Tan M.P., Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003;189(5):1374-7.
45. Willetts K.E., Ekangaki A., Eden J.A. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003;43(2):139-44.
46. Ashis Kumar Samanta, Jayaram C., Jayapal N., Sondhi N., Kolte A.P., Senani S., Sridhar M., Dhali A. Assessment of Fecal Microflora Changes in Pigs Supplemented with Herbal Residue and Prebiotic. PLoS One 2015; 10(7): e0132961.
47. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С. Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(3):24-33 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S. Potential of «7×7» (7 symptoms in 7 days) questionnaire evaluation of symptom development in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016; 26(3):24-33].

Клинический разбор: пациент 27 лет с впервые выявленной болезнью Крона и тяжелой белково-энергетической недостаточностью

В.С. Щербаха, О.З. Охлобыстина, А.В. Королев, О.С. Шифрин, А.В. Степанов, А.С. Тертычный, А.В. Охлобыстин, В.Т. Ивашкин

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

Clinical round: 27 year old patient with initially diagnosed Crohn's disease and severe protein and energy deficiency

V.S. Scherbakha, O.Z. Okhlobystina, A.V. Korolev, O.S. Shifrin, A.V. Stepanov, A.S. Tertychny, A.V. Okhlobystin, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Цель наблюдения. Продемонстрировать течение воспалительного и склерозирующего вариантов течения болезни Крона, протекающей с выраженной трофологической недостаточностью. При этом удалось добиться хорошего результата лечения на фоне сочетанной терапии антицитокиновым препаратом, иммуносупрессором и адекватной нутритивной поддержкой.

Основные положения. Первичные проявления болезни появились остро: диарея, слабость, выраженная лихорадка, абдоминальные боли, существенная потеря массы тела. В анализах отмечалось повышенные показатели СОЭ и С-реактивного белка, анемия. Вместе с тем на протяжении года

Aim of case presentation. To demonstrate the course of inflammatory and sclerosing variant of the Crohn's disease, complicated by severe nutritional failure. Nonetheless good therapeutic response was achieved at combined anti-cytokine therapy with immunosuppressive drugs and adequate nutritional support.

Summary. Disease manifested with diarrhea, general weakness, high fever, abdominal pain and significant weight loss. Laboratory tests demonstrated elevation of ESR and C-reactive protein and anemia. Patient was diagnosed as having irritable bowel syndrome in local hospital and received symptomatic treatment for one year. Later on patient underwent examination to exclude hematological disorder. In 1.5 years before admis-

Щербаха Вероника Сергеевна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)
Shcherbakha Veronika Sergeevna — resident of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Okhlobystina Olga Z. — MD, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga_okhl@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Королёв Александр Владимирович — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Korolev Alexander V. — physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Поступила: 18.01.2018 / Received: 18.01.2018

пациент рассматривался по месту жительства как больной с синдромом раздраженной кишки. В дальнейшем исключалось заболевание системы крови. В течение 1,5 лет заболевания до поступления в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) пациент похудел на 30 кг. Диагноз болезни Крона в Клинике установлен на основании тщательного изучения клинического течения заболевания (поздние постпрандиальные боли, диарея, лихорадка, нарастающая потеря массы тела). Диагностическая концепция была подтверждена современными лабораторными и инструментальными методами исследования (копьютерная энтероколонография, эндоскопические и гистологические методы). При оценке трофологического статуса установлено наличие белково-энергетической недостаточности тяжелой степени по типу алиментарного маразма.

С учетом выраженных проявлений трофологической недостаточности наряду с базисной терапией аутоиммунного процесса при болезни Крона (кортикостероиды, иммуносупрессоры, несколько позже – антицитокиновая терапия) пациенту параллельно проводилась комплексная нутритивная поддержка, что позволило достичь клинической ремиссии.

Заключение. Болезнь Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки может стать причиной выраженной белково-энергетической недостаточности. При ведении пациентов с обострением болезни Крона и выраженной белково-энергетической недостаточностью нутритивную поддержку следует назначать уже на начальных этапах лечения.
Ключевые слова: болезнь Крона, трофологическая недостаточность.

sion to Vasilenko clinic of Sechenov University patient lost 30 kg of body weight. The diagnosis of Crohn's disease in our clinic was established on the basis of careful study of clinical course of disease (late postprandial pain, diarrhea, fever and progressive weight loss). The diagnostic concept was confirmed by modern laboratory and instrumental methods of investigation (CT enterocolonography, endoscopic and histological study). Evaluation of nutritional status revealed the presence of protein-energy malnutrition of severe degree of alimentary marasmus type. Taking into account severe manifestations of a nutritional failure along with baseline therapy of autoimmune process at Crohn's disease (corticosteroids, immunosuppressors added by anti-cytokine therapy) patients received nutritional support that allowed to achieve clinical remission.

Conclusion. Progression of Crohn's disease with involvement of terminal ileum can result in protein-energy malnutrition. Management of relapse of Crohn's disease and severe protein-energy malnutrition require nutritional support already at initial treatment stages

Key words: Crohn's disease, nutritional failure

Для цитирования: Щербакха В.С., Охлобыстина О.З., Королев А.В., Шифрин О.С., Степанов А.В., Тertychny А.С., Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Клинический разбор: пациент 27 лет с впервые выявленной болезнью Крона и тяжелой белково-энергетической недостаточностью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):109-116
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-109-116

For citation: Scherbakha V.S., Okhlobystina O.Z., Korolev A.V., Shifrin O.S., Stepanov A.V., Tertychny A.S., Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T. Clinical round: 27 year old patient with initially diagnosed Crohn's disease and severe protein and energy deficiency. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2): 109-116
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-109-116

Больной Г. 27 лет поступил в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на жидкий стул до 4–5 раз в сутки без патологических примесей в течение двух лет, похудание на 30 кг за полтора года, боль в правой подвздошной области, усиливающуюся через 2–2,5 часа после еды, общую слабость.

Таким образом, у пациента наблюдаются основные клинические проявления – диарея, потеря массы тела, абдоминальная боль, астенический синдром. Сочетание перечисленных выше жалоб позволяет заподозрить в первую оче-

редь заболевание кишечника. Длительный анамнез диареи (в течение двух лет) указывает на ее хроническое течение. Основными причинами хронической диареи могут быть воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), целиакия, колоректальный рак, панкреатическая недостаточность, инфекция *C. difficile*, синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи, функциональная диарея, прием лекарственных средств [1]. СРК с преобладанием диареи и функциональная диспепсия являются «диагнозами исключения». Правомочность постановки диагнозов возможна после полного обследования пациента и исключения органической патологии.

В марте 2015 г. пациент впервые отметил появление жидкого стула до 4–5 раз в день, боль в животе и эпизоды повышения температуры тела до 38 °С без какой-либо связи с основными жалобами. Пациент наблюдался амбулаторно с диагнозом СРК: вариант с преобладанием диареи.

В августе 2015 г. больной со всеми выше перечисленными жалобами госпитализирован в отделение гастроэнтерологии по месту жительства, где проведены лабораторно-инструментальные исследования: выявлено снижение уровня гемоглобина до 117 г/л, повышение СОЭ до 60 мм/ч и *C-реактивного белка* (СРБ) до 58 мг/л.

При проведении колоноскопии, со слов пациента, патологических изменений выявлено не было. Поставлен диагноз синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Назначены пробиотики и спазмолитики. После проведенного лечения самочувствие не улучшилось, пациент начал терять в весе.

В мае 2016 г. больной госпитализирован в гематологический стационар по месту жительства. В анализе крови обращал на себя внимание низкий уровень гемоглобина — 79 г/л и повышение СОЭ до 63 мм/ч. При проведении ирригоскопии патологических изменений не выявлено. Миелограмма в пределах нормы. *Антитела* (АТ) к тканевой трансглутаминазе в норме. Проведено лечение: 2 раза перелита эритромаасса, а также назначены препараты железа, антибиотики

и ферментные препараты. Самочувствие больного несколько улучшилось: уменьшилась общая слабость, но сохранялись жалобы на частый стул, боль в животе и похудание (ИМТ 14 кг/м²).

В августе 2016 г. пациент поступил в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко.

Известно, что наследственный анамнез не отягощен. Из вредных привычек отмечает курение по 5–6 сигарет в день. Аллергологический анамнез не отягощен.

Анамнестические данные позволяют сузить дифференциальный поиск. Из анамнеза известно, что пациенту проводился серологический анализ крови для исключения целиакии: уровень АТ к тканевой трансглутаминазе в норме. Хотя в 5% случаев целиакия может быть серонегативной [2], наличие данного заболевания у пациента сомнительно. Также больной отрицает прием лекарственных средств, которые могли бы стать причиной хронической диареи.

У пациента возможно развитие синдрома мальабсорбции (низкий гемоглобин, похудание на 30 кг за полтора года). Причиной синдрома мальабсорбции могут служить врожденные ферментопатии, воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой кишки, опухольные процессы, пострезекционные синдромы [1, 3]. Наличие врожденной ферментопатии исключается в связи с возникновением первых жалоб в возрасте 27 лет (2015 год). Отсутствие в анамнезе на каких-либо хирургических вмешательств на кишечнике исключает пострезекционные синдромы. Низкий уровень гемоглобина, отсутствие патологических изменений при ирригоскопии, наличие признаков воспалительного процесса в организме (высокий уровень СРБ и СОЭ) в сочетании с жалобами на частый стул, поздние постпрандиальные боли в животе и похудание указывают на наличие воспалительного заболевания кишечника (ВЗК,) наиболее вероятно — болезнь Крона.

Объективные данные при поступлении (рис. 1): общее состояние средней тяжести, рост 173 см, масса тела 41 кг, ИМТ 13,7 кг/м². Телосложение — астеническое, кожный покров бледный, чистый. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечная система и подкожно-жировая клетчатка развиты слабо. Костно-мышечная система без видимой патологии. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 78 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации болезненный в правой подвздошной области. Кишечные шумы ослаблены. Перкуторно размеры печени не уве-

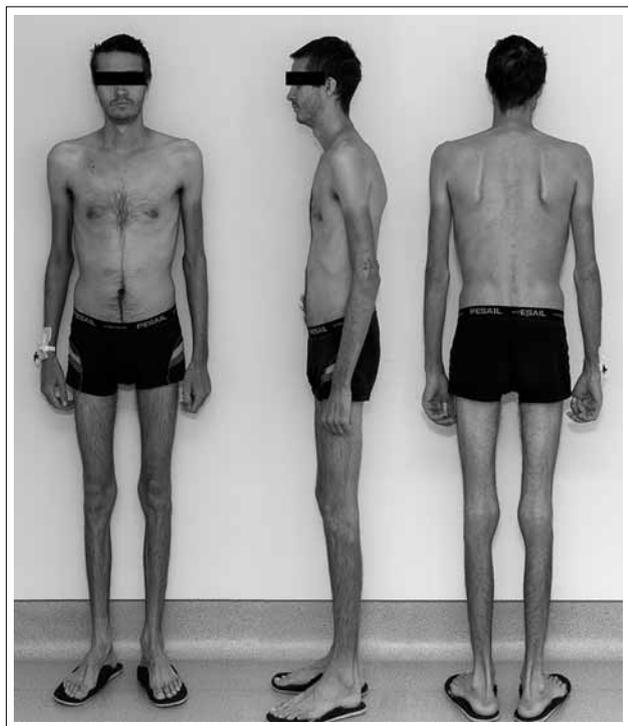


Рис. 1. Внешний вид пациента при первой госпитализации в 2016 году

Fig. 1. General appearance of the patient G. at the first hospital admission in 2016

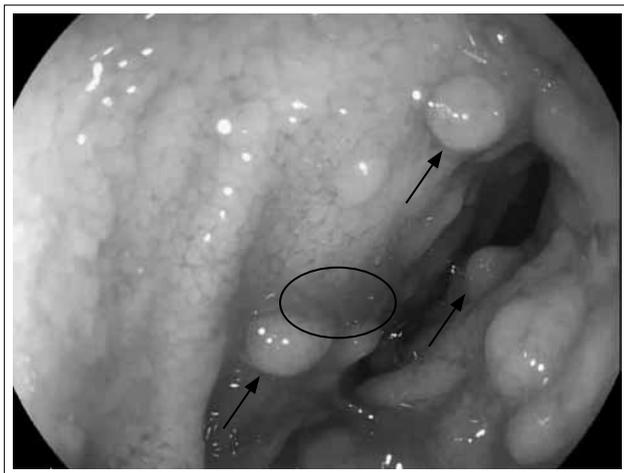


Рис. 2. Колоноскопия пациента при первой госпитализации в 2016 году. Овалом обозначена зона воспалительной инфильтрации стенки подвздошной кишки, стрелками обозначены полиповидные образования

Fig. 2. Colonoscopy of the patient G to the first hospital admission in 2016. Circle indicates the area of inflammatory infiltration of the ileum wall, arrows indicate polypoid lesions

личены. Поколачивание по поясничной области с обеих сторон безболезненное.

Пациенту проведена оценка трофологического статуса и степени белково-энергетической недостаточности [4]. Индекс массы тела 13,7 кг/м², что соответствует III степени белково-энергетической недостаточности по типу алиментарного маразма. Трофологический статус: окружность плеча 19 см, толщина кожно-жировой складки

над трицепсом 6,5 мм, по формуле рассчитана окружность мышц плеча — 17 см. Все три показателя соответствуют тяжелому нарушению трофологического статуса, менее 70% от нормы.

Данные физикального обследования свидетельствуют о наличии у пациента анемии (бледность кожи) и выраженного астенического синдрома (ИМТ — 13,7 кг/м², III степень белково-энергетической недостаточности, тяжелое нарушение трофологического статуса), что подтверждает предположение о синдроме мальабсорбции. Болезненность при пальпации в правой подвздошной области может указывать на локализацию процесса — подвздошная кишка.

Пациенту была выполнена комплексная лабораторно-инструментальная диагностика. В клиническом анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 86 г/л (норма 117–180), количества эритроцитов до $3,26 \times 10^{12}/л$ (3,8–5,7) и гематокрита до 27,5% (35–47), повышение СОЭ до 57 мм/ч (2–15).

В биохимическом анализе крови выявлены изменения: снижение общего белка до 53,2 г/л (57–82), альбумина до 25 г/л (32–48), холестерина до 1,96 ммоль/л (3,2–5,6), кальция до 1,91 ммоль/л (2,15–2,56), железа до 4,0 мкмоль/л (9,0–30,4). Уровень СРБ выше нормы — 4,2 мг/дл (0–0,8).

Показатели общего анализа мочи, а также уровень активности амилазы мочи в пределах нормы. Кoproграмма: отрицательная бензидиновая проба, выраженных патологических изменений не обнаружено.

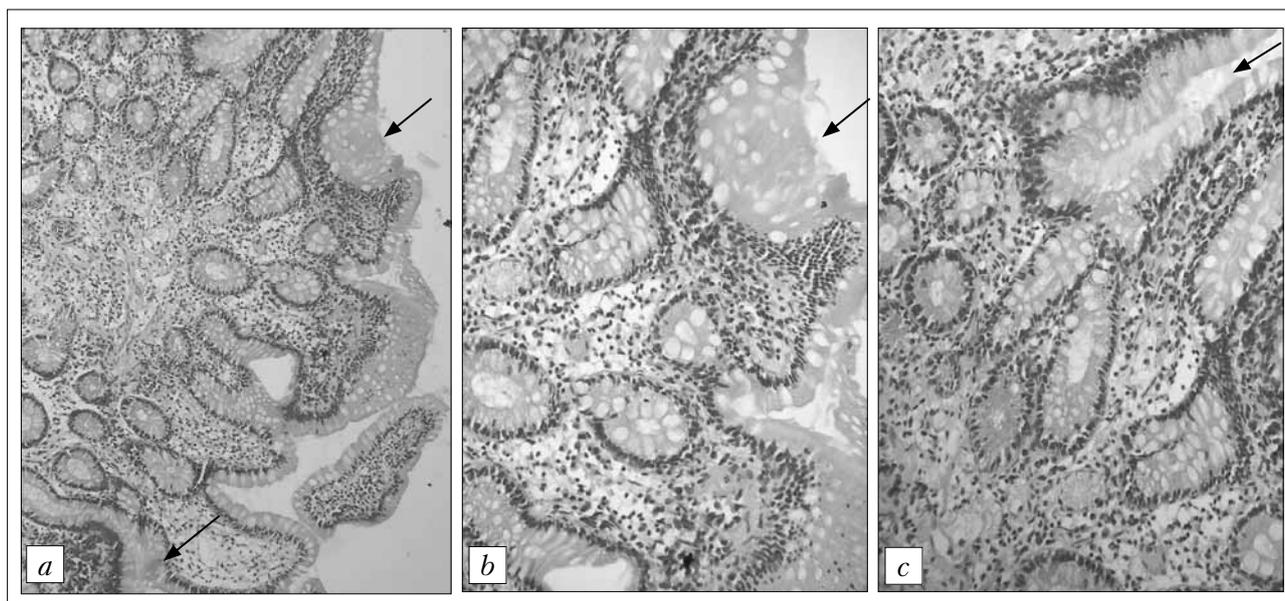


Рис. 3a, b, c. Гистологическая картина биоптатов подвздошной кишки при госпитализации в 2016 году. Ярко выраженная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки подвздошной кишки, стрелками обозначены эрозии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3a, b, c. Histology of the ileum biopsy specimens at hospital admission in 2016. Severe inflammatory infiltration of the ileal mucosa, arrows indicate sites of erosions. Hematoxyline and eosine stain, $\times 100$

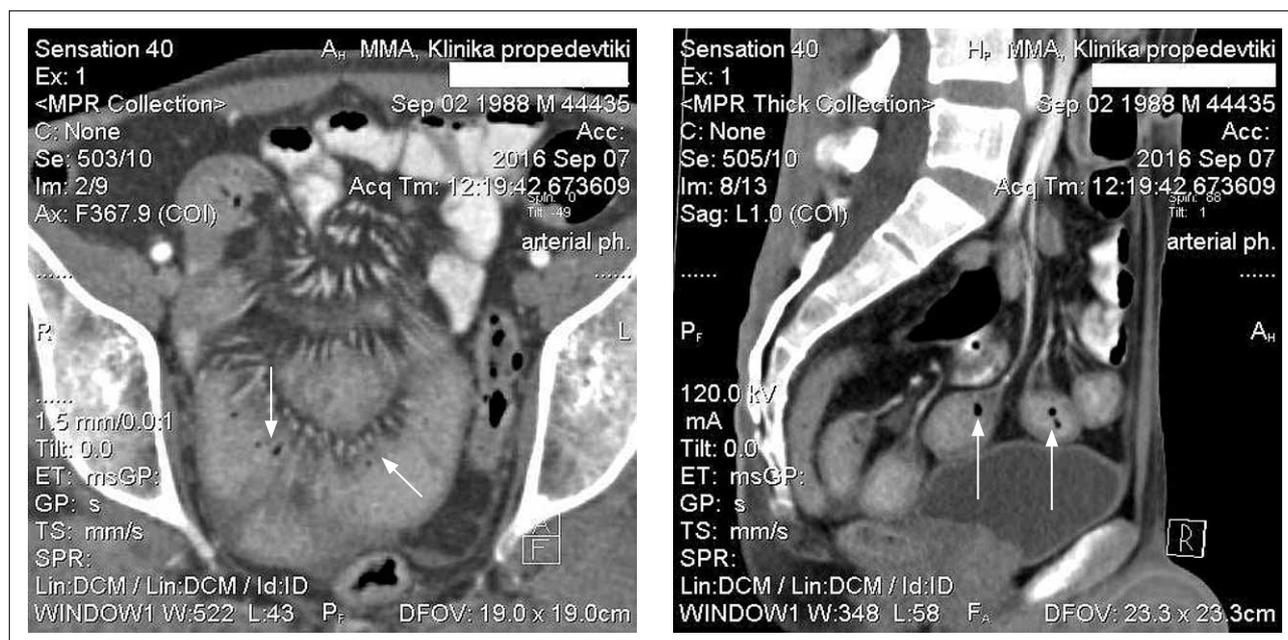


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости пациента при первой госпитализации в 2016 году. Стрелками обозначено сужение просвета и утолщение стенки подвздошной кишки

Fig. 4. Abdominal computed tomography of the patient at the hospital admission in 2016. Arrows indicate narrowing of intestinal lumen and thickening of ileal wall

Также пациенту проведен анализ кала на клостридиальную инфекцию: токсины А и В *Cl. difficile* не выявлены. Тест на СИБР также оказался отрицательным. Дополнительно проведен анализ крови для определения уровня витамина В₁₂: отмечается дефицит его (<125 пг/мл, норма 125–8000).

Результаты лабораторных исследований указывают на наличие у пациента синдрома системного воспаления (повышение СОЭ, СРБ). Также выявлена железодефицитная анемия (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, низкий уровень сывороточного железа). Наблюдается белково-энергетическая недостаточность (снижение общего белка, альбумина, холестерина), а также дефицит витамина В₁₂, что может указывать на поражение подвздошной кишки, где происходит всасывание этого витамина. Перечисленные выше данные подтверждают наличие у пациента синдрома мальабсорбции.

Проведенные исследования на данном этапе позволили исключить из дифференциального круга такие заболевания, как СИБР (тест отрицательный), клостридиальную инфекцию (анализ кала на токсины А и В *Cl. difficile* отрицательные) и панкреатическую недостаточность (стеаторея не выявлена).

Результат УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки умеренных диффузных изменений ткани печени, поджелудочной железы. Подвздошная кишка: на длительном протяжении стенка кишки утолщена, максимально до 11 мм, слои не прослеживаются, просвет фрагментарно

расширен, с жидкостным содержимым; наружный контур четкий, ровный; максимальный диаметр подвздошной кишки 26 мм.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены дистальный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, антральный гастрит, дуоденит. Дыхательный уреазный тест отрицательный.

По данным видеокколоноскопии осмотрены 10 см подвздошной кишки: по медиальной полуокружности визуализируется воспалительная инфильтрация, уплотнение стенки, без контактной кровоточивости с полиповидным образованием по поверхности. Просвет кишки в этой зоне сужен до 1/3 просвета. Заключение: эндоскопическая картина в толстой кишке без патологических изменений. В подвздошной кишке картина инфильтрации стенки может соответствовать болезни Крона (рис. 2).

Проведено гистологическое исследование биоптатов подвздошной кишки: выраженный хронический эрозивный энтерит, некоторые эрозии глубокие и щелевидной формы, что с большой вероятностью соответствует болезни Крона (рис. 3).

При КТ органов брюшной полости выявлено утолщение стенки терминального отдела подвздошной кишки максимально до 10 мм. Общая протяженность измененного отдела кишки около 550 мм (рис. 4).

Данные УЗИ органов брюшной полости, видеокколоноскопии и КТ органов брюшной полости позволили подтвердить предположение о локализации поражения, которое чаще всего встречается при болезни Крона. Диагноз под-

тверждает характерная гистологическая картина (эрозии глубокие и щелевидной формы) [5]. Выраженная протяженность поражения подвздошной кишки является причиной синдрома мальабсорбции, железодефицитной анемии, дефицита витамина В₁₂.

На основании клинико-anamnestических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований поставлен клинический диагноз.

Основное заболевание: болезнь Крона (первые выявленная): воспалительно-инfiltrативная и стриктурирующая форма, терминальный илеит умеренной степени активности (индекс Беста 283 балла).

Осложнения: синдром мальабсорбции. Железодефицитная анемия. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени по типу алиментарного маразма.

Сопутствующие заболевания: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии.

Первый этап лечения направлен на коррекцию синдрома мальабсорбции и белково-энергетической недостаточности. Назначено энтеральное питание (Модулен IBD), парентеральное питание (Кабивен периферический), эмульсия нутрифлекс липид, альбумин, препараты железа, витамин В₁₂. После стабилизации состояния больного (улучшилось самочувствие, уменьшилась выраженность жалоб, увеличилась масса тела на 1 кг) назначен преднизолон внутривенно с переходом на пероральный прием до 50 мг в сутки [5]. Затем к терапии добавлен азатиоприн согласно стандартной схеме [5].

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось: боль в животе исчезла, стул нормализовался, живот при пальпации безболезненный, показатели крови нормализовались (эритроциты $5,23 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 154 г/л, СОЭ 11 мм/ч, общий белок 76,3 г/л, альбумин 48,5 г/л, железо 27,3 мкмоль/л). За весь период лечения больной прибавил в массе тела 9 кг. Пациент выписан на поддерживающей дозе азатиоприна 100 мг в день.

Однако в конце февраля 2017 г. у пациента произошел рецидив болезни Крона: появились боль в животе и учащенный стул. Пациенту было рекомендовано увеличить дозу азатиоприна до 125 мг в сутки, а также добавить биологическую терапию: с марта 2017 г. назначен биологический препарат адалимумаб (хумира) в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось, перечисленные выше жалобы уменьшились. В сентябре 2017 г. пациент повторно госпитализирован в клинику для контроля терапии и оценки стадии заболевания.

При поступлении в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы больной активных жалоб не предъявлял.

В сравнении с жалобами предыдущей госпитализации в 2016 г. можно отметить положительную динамику в виде уменьшения количества актов дефекации, отсутствия похудания и боли в подвздошной области, что говорит в пользу успешной терапии болезни Крона.

Объективные данные при поступлении: общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, рост 173 см, масса тела 55 кг, ИМТ 18,4 кг/м². Телосложение астеническое. Кожный покров обычной окраски, чистый. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Подкожно-жировой слой развит слабо. Костно-мышечная система без видимой патологии. Мышечная система развита умеренно. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 76 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Кишечные шумы в норме. Перкуторно размеры печени не увеличены. Поколачивание по поясничной области с обеих сторон безболезненное.

При физикальном обследовании обращает на себя внимание уменьшение астенического синдрома (пациент с момента прошлой госпитализации в 2016 г. набрал в весе 11 кг), отсутствия болезненности при пальпации живота.

Пациенту была выполнена комплексная лабораторно-инструментальная диагностика. В клиническом анализе крови все показатели в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови выявлены изменения: снижение холестерина до 2,86 ммоль/л (3,2–5,6), остальные показатели в пределах нормы. Уровень СРБ в норме.

Показатели общего анализа мочи, а также активность амилазы мочи в норме.

Копрограмма: отрицательная бензидиновая проба, выраженных патологических изменений не обнаружено. Анализ кала на клостридиальную инфекцию: токсины А и В *Cl. difficile* не выявлены. Тест на СИБР: результат отрицательный.

При лабораторном обследовании пациента выраженных патологических изменений не обнаружено, что может свидетельствовать о ремиссии болезни Крона.

Результат УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки умеренных диффузных изменений ткани печени, поджелудочной железы. Петли тонкой кишки фрагментарно расширены, с жидкостным содержимым. Стенки толстой кишки не утолщены, слои определяются, просвет не расширен.

Заключение ЭГДС: дистальный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, антральный гастрит, дуоденит.

Видеоколоноскопия: осмотрены 20 см подвздошной кишки — слизистая бархатистая с очагами лимфоидных фолликулов. Просвет толстой



Рис. 5. Компьютерная томография органов брюшной полости пациента при госпитализации в 2017 году. Наблюдается положительная динамика, овалом обозначена зона незначительного утолщения стенки подвздошной кишки

Fig. 5. Abdominal computed tomography scan of the patient at hospital admission in 2017. Radiological improvement can be noted, circle indicates the area of insignificant thickening of ileal wall

кишки на всем протяжении широкий, стенки пассивно эластичны. Заключение: на момент осмотра данных за органическую патологию со стороны слизистой оболочки толстой кишки не выявлено.

Гистологическое исследование биоптатов подвздошной кишки: биоптаты с сохранением высоких пальцевидных ворсин и равномерным распределением неглубоких крипт. Эпителий ворсин без признаков повреждения. Количество межэпителиальных лимфоцитов не повышено. Состав и плотность клеточного инфильтрата не изменены. Заключение: структурных и воспалительных изменений в исследованных биоптатах не обнаружено.

Компьютерная томография органов брюшной полости: выявлены утолщения до 5 мм стенки терминального отдела подвздошной кишки на протяжении 10 мм; утолщения до 4–5 мм дистальных отделов стенки подвздошной кишки на протяжении 12 мм (рис. 5)

Результаты инструментального обследования и данные гистологического исследования подтверждают предположение о ремиссии болезни Крона у данного пациента.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований поставлен клинический диагноз.

Основное заболевание: болезнь Крона: воспалительно-инфильтративная и стриктурирующая формы, терминальный илеит, ремиссия (индекс Беста 74 балла).

Сопутствующие заболевания: ГЭРБ: катаральный рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии.

Пациенту продолжено лечение основного заболевания: азатиоприн 125 мг по стандартной схеме, адалимумаб (хумира) 40 мг 1 раз в 2 недели. Также в связи с небольшим дефицитом массы

тела дополнительно назначено энтеральное питание в виде модулена IBD.

Обсуждение

Термин ВЗК объединяет два заболевания: болезнь Крона и язвенный колит. Причины возникновения ВЗК точно не установлены, но считается, что играет роль сочетание нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения состава кишечной микрофлоры и влияние различных факторов окружающей среды [5]. Наиболее часто ВЗК диагностируется у молодых людей в возрасте от 25 до 35 лет, однако

у 20–25% пациентов заболевание манифестирует в более раннем или более позднем возрасте [6].

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [5].

Белково-энергетическая недостаточность — синдром, характеризующийся дисбалансом между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей или при нарушении утилизации в организме [7]. Всего выделяется три формы белково-энергетической недостаточности: маразм, квашиоркор и смешанная форма — маразм-квашиоркор.

Маразм — белково-энергетическая недостаточность, характеризующаяся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира в организме [4].

Квашиоркор — преимущественно белковая недостаточность, которая развивается при дефиците висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов) [4].

Причины развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с болезнью Крона [8]:

1) уменьшение количества потребляемой пищи: отказ от еды из-за опасения вызвать боль, рвота, нарушение вкусовых ощущений, афтозные поражения во рту, снижение аппетита, ятрогенные факторы;

2) нарушение всасывания: ускорение пассажа кишечного содержимого, уменьшение всасывательной поверхности, синдром избыточного бактериального роста, прием лекарственных препаратов;

3) потери через кишечник: экссудативная энтеропатия (за счет транспорта белка из плазмы крови в кишку);

4) повышенная потребность в питательных веществах вследствие регенерации тканей, ускоренного роста организма.

Нутритивную поддержку следует назначать всем пациентам, имеющим исходные признаки недостаточности питания [4]:

- ИМТ <19 кг/м²;
- окружность плеча <90% нормы;
- уровень гемоглобина <110 г/л;
- гипопропротеинемия <60 г/л;
- гипоальбуминемия <30 г/л;
- лимфопения <1200 в 1 мм³

Энтеральное питание в качестве самостоятельной терапии помогает достигнуть улучшения течения болезни Крона, осложненной воспалительными стенозами кишки [9]. Нутриционная терапия помогает достигнуть более длительного периода ремиссии [10].

В качестве дополнительной терапии энтеральное питание используется при тотальном поражении кишечника с вовлечением тонкой кишки, а также после хирургических вмешательств. Дополнительным показанием может являться наличие стенозов кишечника и выраженной недостаточности питания. [11]

Парентеральное питание может быть использовано при тяжелых обострениях болезни, когда возникает необходимость полного функционального покоя, а также при непереносимости энтерального питания (но одно парентеральное пита-

ние должно проводиться кратковременно из-за опасности тяжелых проявлений СИБР) [11].

У пациентов с активной стадией ВЗК и уровнем гемоглобина ниже 100 г/л назначение препаратов железа внутривенно является терапией первой линии [11].

Консервативная терапия болезни Крона включает назначение 5-АСК, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и биологических генно-инженерных препаратов [5].

Тяжелая стадия болезни Крона требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии. При первом проявлении заболевания лечение следует начинать с назначения системных глюкокортикостероидов в комбинации с иммунодепрессантами [5]. При рецидиве необходимо назначение биологических препаратов в комбинации с иммунодепрессантами [5].

Заключение

Болезнь Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки может стать причиной выраженной белково-энергетической недостаточности. При ведении пациентов с обострением болезни Крона и выраженной белково-энергетической недостаточностью нутритивную поддержку следует назначать уже на начальных этапах лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015;480 с. [Gastroenterology. National manual: brief edition/ ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-Media 2015; 480 p.].
2. Lewis D., Haridy J., Newnham E.D. Testing for coeliac disease. Australian Prescriber 2017 Jun; 40(3):105-108.
3. Keller J, Lauer P. The Pathophysiology of Malabsorption. Viszeralmedizin 2014 Jun; 30(3):150-4.
4. Национальное руководство: Парентеральное и энтеральное питание / Под ред. М.Ш. Хубутия. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 800 с. [Parenteral and enteral nutrition: national manual/ ed.: M.Sh. Khubutiya. M.: GEOTAR-Media 2014; 800 p.].
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология 2017;2 (60):7-29 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova Ye.A., Shifrin O.S., Abdulganiyeva D.I. et al. Diagnostics and treatment of the Crohn's disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. Koloproktologiya 2017; 2(60):7-29].
6. Baumgart D.C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Springer 2012; 754 p.
7. Руководство по клиническому питанию/ Под редакцией В.М. Луфта и соав. Арт-Экспресс 2016; 492 с. [Clinical nutrition manual/ ed.: V.M. Luft et al. Art-Express 2016; 492 p.].
8. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-МЕД 2001; 527 с. [Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. M.: GEOTAR-MED 2001; 527 p.].
9. Hu D., Ren J., Wang G., Li G., Liu S., Yan D., et al. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease 2014 Oct; 48:790e5.
10. Guagnozzi D., González-Castillo S., Oliveira A., Lucendo A.J. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease 2012 Sep; 104(9):479-88.
11. Forbes A., Escher J., Hebuterne X., Klek S., Krznaric Z., Schneider S., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition 2017 Apr; 36:321-47.