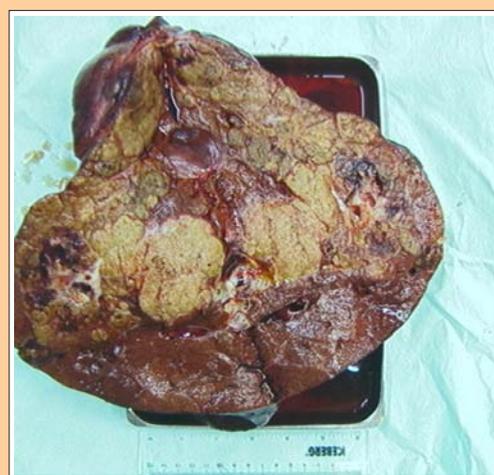
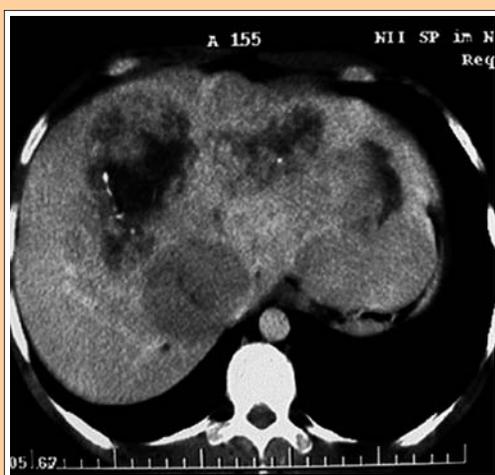


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гепатоцеллюлярная карцинома: спиральная компьютерная томография и макропрепарат удаленной печени. О трансплантации печени в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы в отсутствие цирроза печени см. на С. 76–83

Hepatocellular carcinoma: CT scan and macroscopy of the removed liver. About liver transplantation in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in the absence of liver cirrhosis, see P. 76–83

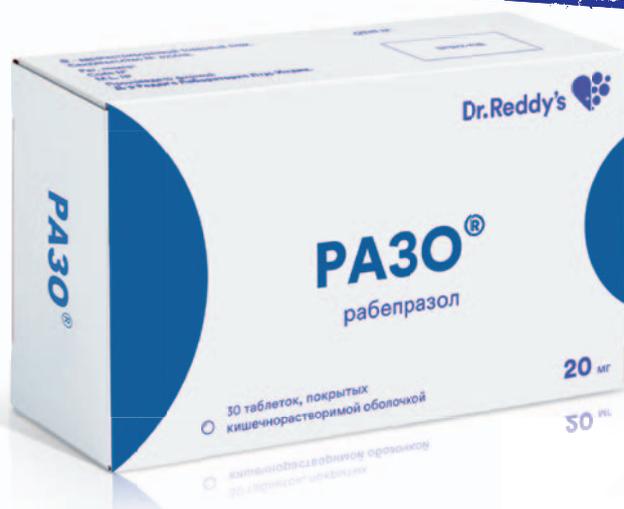
РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



- pH** Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи*
- pH** Низкий риск лекарственного взаимодействия¹
- pH** 30 таблеток в упаковке по доступной цене¹

№1 РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ²



Рег. №ЛП-002666 от 30.05.2018

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. По данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в натуральном выражении, в сегменте розничных продаж на территории РФ за период 1 квартал 2018 года.

Для внимания медицинских работников. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru

ISSN: 1382-4376 (Print)

Учредитель:
Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» (www.gastro.ru)

Издатель: ООО «Гастро»
127282, Москва, а/я 84

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994
(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
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук

Материалы журнала
распространяются по лицензии
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivs 3.0
Unported

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное общество по изучению микробиома человека (НОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последиplomного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н, академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Шептулин Аркадий Александрович. — д.м.н, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Павлов Чавдар Савов — д.м.н, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Блом Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Калинин Андрей Викторович — д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского, Москва, Россия

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н, академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н, профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н, академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Халиф Игорь Львович — д.м.н, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих», Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н, профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ISSN: 1382-4376 (Print)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association (www.gastro.ru)

Publisher: «Gastro» LLC
127282, Moscow, PO box 84

Frequency: Bi-monthly

Circulation: 3000 copies

Subscription index: 73538

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

E-mail: editorial@gastro-j.ru

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC) of
the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading per-
reviewed scientific journals and
periodicals recommended for
publishing the basic research
results of doctor theses

Content is distributed under
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivs 3.0
Unported License

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for Human Microbiome Study (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

Chavdar S. Pavlov — MD, PhD, professor, department of internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Sergey A. Bulgakov — MD, PhD, leading researcher, Institute of Fundamental and Applied Biomedical Research, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — MD, PhD, professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Andrey V. Kalinin — MD, PhD, professor, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.V. Vladimirov, Moscow, Russia

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

Alexey V. Kononov — MD, PhD, professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Mayevskaya — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — MD, PhD, rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — MD, PhD, professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexey V. Okhlobystin — MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev — MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — MD, PhD, professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkov — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — MD, PhD, professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Igor L. Khalif — MD, PhD, professor, Head of the Inflammatory Bowel Disease Department, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Petr V. Tzar'kov — MD, PhD, Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Содержание

Обзоры

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.В. Горгун, К.С. Калиаскарова, М.М. Каримов, А.В. Кононов, Т.Л. Лапина, Н.А. Маркрян, М.С. Молдобаева, С.И. Пиманов, А.А. Шептулин*
Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах — членах Содружества Независимых Государств (Обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018, г. Минск, Республика Беларусь) 7
- С.В. Герман, И.П. Бобровицкий*
Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология 15

Оригинальные исследования

- И.В. Маев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый*
Показатели рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 23
- Д.Е. Румянцева, А.С. Трухманов, А.В. Кудрявцева, Г.С. Краснов, А.В. Параскевова, О.А. Сторонова, А.Б. Пономарев*
Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев 36
- Н.Д. Поцхверашвили, О.Ю. Зольникова, Н.И. Кокина, Н.Л. Джахая, А.В. Седова, Е.Л. Буеверова, А.С. Трухманов*
Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой 47
- Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, А.А. Шептулин, Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов, М.М. Амрасланова*
Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных 55
- И.Ю. Пирогова, С.В. Яковлева, Т.В. Неуймина, С.П. Синицын, В.С. Чулков, Т.Н. Шамаева*
Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования 66
- О.Д. Олисов, М.С. Новрузбеков, И.Е. Галанкина, Л.Н. Зимина, В.А. Гуляев, Л.В. Донова, М.Ш. Хубутия*
Трансплантация печени в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы в отсутствие цирроза печени 76

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- Р.В. Масленников, Ю.В. Евсютина*
Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота 84
- А.В. Кононов*
Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции 91

Клинические наблюдения

- Е.А. Лосик, М.В. Фадеева, В.В. Шегельский, Р.Т. Рзаев, А.В. Степанов, К.Б. Пузаков, М.Р. Схиртладзе*
Бессимптомный посттравматический разрыв правого купола диафрагмы 102

Contents

Reviews

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Julia V. Gorgun, Kulpash S. Kaliaskarova, Mirvasit M. Karimov, Alexey V. Kononov, Tatyana L. Lapina, Norayr A. Markaryan, Maria S. Moldobaeva, Sergey I. Pimanov, Arkady A. Sheptulin*
 Pathogenetic Treatment of Gastritis as a Basis for the Prevention of Gastric Cancer in the Countries of the Commonwealth of Independent States: Literature Review and the Resolution of a Scientific Symposium Held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018 7
- Serafima V. German, Igor P. Bobrovniksky*
Helicobacter Pylori Infection and Hepatobiliary Pathology 15

Original articles

- Igor V. Maev, Elena V. Barkalova, Maria A. Ovspeyan, Dmitry N. Andreev, Yury A. Kucheryavyi*
 Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease 23
- Diana E. Rumyantseva, Alexander S. Trukhmanov, Anna V. Kudryavtseva, Georgy S. Krasnov, Anna V. Paraskevova, Olga A. Storonova, Andrey B. Ponomarev*
 Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers 36
- Nino D. Potskhverashvili, Oxana Yu. Zolnikova, Natalia I. Kokina, Natiya L. Dzhakhaya, Alla V. Sedova, Elena L. Bueverova, Alexander S. Trukhmanov*
 Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma 47
- Yulia B. Uspenskaya, Irina V. Kuznetsova, Arkady A. Sheptulin, Natalia V. Goncharenko, Andrey N. Gerasimov, Mina M. Amiraslanova*
 Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women 55
- Irina Yu. Pirogova, Sofia V. Yakovleva, Tatyana V. Neuymina, Sergey P. Sinitsyn, Vasily S. Chulkov, Tatiana N. Shamaeva*
 Efficacy and Safety of Bicyclol Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Cohort Study ... 66
- Oleg D. Olisov, Murad S. Novruzbekov, Irina E. Galankina, Larisa N. Zimina, Vladimir A. Gulyaev, Lyubov V. Donova, Mogeli Sh. Khubutiya*
 Liver Transplantation in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Liver Cirrhosis 76

National college of gastroenterologists, hepatologists

- Roman V. Maslennikov, Yulia V. Evsyutina*
 Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota 84
- Alexey V. Kononov*
 The Role of the Pathoanatomical Diagnosis «Chronic Gastritis» in the System of Personified Cancer Prevention 91

Clinical cases

- Ekaterina A. Losik, Maria V. Fadeeva, Vladislav V. Shchegelsky, Ramin T. Rzaev, Aleksander V. Stepanov, Kirill B. Puzakov, Manana R. Skhirtladze*
 Asymptomatic Post-Traumatic Rupture of the Right Diaphragm Dome 102



Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах — членах Содружества Независимых Государств

(Обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018,
г. Минск, Республика Беларусь)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Ю.В. Горгун³, К.С. Калиаскарова⁴, М.М. Каримов⁵,
А.В. Кононов⁶, Т.Л. Лапина¹, Н.А. Маркарян⁷, М.С. Молдобаева⁸, С.И. Пиманов⁹,
А.А. Шептулин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

⁴ Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан

⁵ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, г. Ташкент, Республика Узбекистан

⁶ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Российская Федерация

⁷ Медицинский центр «Диагностика», г. Ереван, Республика Армения

⁸ Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Киргизская Республика

⁹ УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Цель обзора литературы: обобщить современные подходы к патогенетическому лечению гастрита как основе профилактики рака желудка и представить резолюцию научного симпозиума с участием экспертов-гастроэнтерологов ряда стран, являющихся членами Содружества Независимых Государств.

Основные положения. Инфекция *H. pylori* широко распространена в странах, являющихся членами Содружества Независимых Государств. Доля инфицированного взрослого населения в популяции составляет от 60 до 90 % и более. Это обуславливает высокую частоту хронического геликобактерного гастрита и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В 2012 году рак желудка занимал 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Киргизской Республике и Республике Узбекистан, 5-е место в Беларуси и Казахстане, 6-е место в Армении и Российской Федерации. По стандартизованному показателю смертности от онкологических заболеваний рак желудка занимает 1-е место в Киргизстане и Узбекистане, 2-е место в Беларуси, 3-е — в Казахстане, 4-е — в Армении и России. В каждом случае обнаружения *H. pylori* следует решить вопрос о целесообразности проведения эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка. Кроме того, эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить пациентов с диспепсией, непосредственно ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Выбор схемы эрадикационной терапии *H. pylori* определяется протоколами (стандартами) ведения больных, принятыми в соответствующей стране СНГ. Высокую эффективность эрадикации инфекции обеспечивают висмутосодержащие схемы.

Заключение. Оппортунистический скрининг *H. pylori* проводят врачи общей практики, участковые терапевты, гастроэнтерологи, другие специалисты. Наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при хроническом гастрите, максимальный положительный потенциал которой реализуется при ее проведении до появления атрофических изменений слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, эрадикационная терапия *H. pylori*, рак желудка, профилактика

Конфликт интересов: научный симпозиум проведен при поддержке компании «Астеллас Фарма».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Горгун Ю.В., Калиаскарова К.С., Каримов М.М., Кононов А.В., Лапина Т.Л., Маркарян Н.А., Молдобаева М.С., Пиманов С.И., Шептулин А.А. Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах — членах Содружества Независимых Государств (Обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018, г. Минск, Республика Беларусь). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14>

Pathogenetic Treatment of Gastritis as a Basis for the Prevention of Gastric Cancer in the Countries of the Commonwealth of Independent States: Literature Review and the Resolution of a Scientific Symposium Held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Julia V. Gorgun³, Kulpash S. Kaliaskarova⁴, Mirvasit M. Karimov⁵, Alexey V. Kononov⁶, Tatyana L. Lapina¹, Norayr A. Markaryan⁷, Maria S. Moldobaeva⁸, Sergey I. Pimanov⁹, Arkady A. Sheptulin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

⁴ Corporate Foundation «University Medical Centre», Astana, Republic of Kazakhstan

⁵ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Republic of Uzbekistan

⁶ Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation

⁷ Medical Center «Diagnostics», Yerevan, Republic of Armenia

⁸ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Aim. The aim of this literature review is to generalize existing approaches to the pathogenetic treatment of gastritis as a basis for the prevention of gastric cancer, as well as to submit a resolution of a scientific symposium that brought together gastroenterologists from a number of CIS countries.

Background. *H. pylori* infection is widespread in CIS countries. The proportion of infected adults in the population ranges from 60 % to over 90 %. This causes a high incidence of chronic gastritis and other diseases associated with *H. pylori*. In 2012, gastric cancer was recognized as the 3rd leading malignant disease in the Kyrgyz Republic and the Republic of Uzbekistan, 5th — in Belarus and Kazakhstan, 6th — in Armenia and the Russian Federation. According to the standardized cancer mortality rate, gastric cancer takes the 1st place in Kyrgyzstan and Uzbekistan, 2nd — in Belarus, 3rd — in Kazakhstan, and 4th — in Armenia and Russia. In every case of *H. pylori* detection, it is important to make a decision about the expediency of eradication therapy. This is particularly significant, since *H. pylori* eradication has been recognized as an effective method of gastric cancer prevention. In addition, *H. pylori* eradication therapy in patients suffering from chronic gastritis with dyspepsia symptoms serves as the first-choice therapy that allows patients with dyspepsia resulting from *H. pylori* infection to be excluded. The choice of the *H. pylori* eradication therapy scheme is determined by the protocols (standards) of patient management accepted in the respective CIS country. A high efficacy of *H. pylori* infection eradication is shown to be provided by bismuth-containing schemes.

Conclusion. Opportunistic screening of *H. pylori* is carried out by general practitioners, district physicians, gastroenterologists and other specialists. The most effective method of gastric cancer prevention is the eradication therapy of *H. pylori* infection in chronic gastritis. The maximal positive potential of such a therapy is realized when it is performed before the atrophic changes of the gastric mucosa have appeared.

Keywords: chronic gastritis, *H. pylori*, *H. pylori* eradication therapy, gastric cancer, prevention

Conflict of interest: the scientific symposium was held with the support of the Astellas Pharma company.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Gorgun J.V., Kaliaskarova K.S., Karimov M.M., Kononov A.V., Lapina T.L., Markaryan N.A., Moldobaeva M.S., Pimanov S.I., Sheptulin A.A. Pathogenetic Treatment of Gastritis as a Basis for the Prevention of Gastric Cancer in the Countries of the Commonwealth of Independent States: Literature Review and the Resolution of a Scientific Symposium Held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14>

Наиболее перспективная тактика снижения заболеваемости раком желудка включает широко-масштабное проведение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* [1–4]. Так, в докладе Международного агентства по изучению рака (IARC) ВОЗ дана рекомендация изучения возможности внедрения в практику на государственном уровне программ популяционного скрининга и лечения инфекции *H. pylori* с учетом местных эпидемиологических особенностей, других приоритетов здравоохранения и анализа стоимость-эффективность [3]. При этом подчеркнута, что рандомизированные клинические исследования продемонстрировали эффективность эрадикации *H. pylori* для профилактики рака желудка [5–8], а моделирование показывает экономический эффект от внедрения скрининга этой инфекции [3].

Инфекция *H. pylori* в глобальном масштабе является основным этиологическим фактором хронического гастрита. То, что *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит служит патогенетической основой язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка, MALT-лимфомы желудка, представляет собой современную парадигму внутренней медицины [1–3, 9].

27 января 2018 года в г. Минске под председательством профессора кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», главного внештатного гастроэнтеролога Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доктора медицинских наук Ю.В. Горгун состоялся научный симпозиум, посвященный обсуждению патогенетического лечения гастрита как основы профилактики рака желудка с участием экспертов-гастроэнтерологов ряда стран, являющихся членами Содружества Независимых Государств.

Рак желудка представляет собой серьезную проблему здравоохранения. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC) ВОЗ (<http://gco.iarc.fr/today>, все показатели стандартизованы на мировое население), в 2012 году рак желудка занимал 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Киргизской Республике и Республике Узбекистан, 5-е место в Беларуси и Казахстане, 6-е место в Армении и Российской Федерации. По стандартизованному показателю смертности от онкологических заболеваний рак желудка занимает 1-е место в Киргизстане и Узбекистане, 2-е место в Беларуси, 3-е — в Казахстане, 4-е — в Армении и России.

Участники научного симпозиума констатировали, что эпидемиологические характеристики инфекции *H. pylori* в таких странах — членах СНГ, как Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизстан, Россия, Узбекистан, неблагоприятны и характеризуются частотой инфицирования взрослого населения 60–90 % и высокими показателями

инфицирования детей. В популяции детей с симптомами диспепсии, проживающих в г. Минске, частота *H. pylori* составила 52,24 % [95 % С.И. = 49,95–54,52] с ежегодным приростом по возрастным категориям в пределах от 2 до 6 % [10]. *H. pylori* обнаружен у 78,6 % детей, находившихся на стационарном лечении в г. Ереване [11]. В серии популяционных исследований детей 11–16 лет в г. Новосибирске процент *H. pylori*-позитивных при обследовании в 1994–1995 гг. составил 62,5 %, а через 10 лет, в 2003–2005 гг., — 45,8 %, то есть снизился на 30 %. У детей, находившихся на стационарном лечении, отмечены незначительные колебания частоты выявления *H. pylori* с 62,5 до 48,8 %, не достигающие степени достоверности [12]. В эпидемиологическом исследовании в Витебской области частота инфекции у бессимптомных взрослых лиц составила 72,9 %, в различных группах оказалась еще выше, например у беременных 82,1 % [13]. *H. pylori* обнаружен у 65 % пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в г. Ереване [11]. При диагностике *H. pylori* среди взрослых лиц, обратившихся к гастроэнтерологу в различных областях Киргизстана, положительный результат получен в 88 % случаев (устное сообщение проф. М.С. Молдабаевой). По данным М.М. Каримова и соавт. (2017 г.), частота *H. pylori* в различных областях Узбекистана у взрослых составила 60–79 % (устное сообщение проф. М.М. Каримова). По данным эпидемиологических исследований, в различных регионах Российской Федерации инфекцию *H. pylori* обнаруживают у 65–92 % взрослых [4].

Высокая частота инфекции *H. pylori* определяет показатели заболеваемости *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка: язвенной болезни, аденокарциномы желудка и хронического гастрита. Диагноз хронического гастрита бывает одним из самых частых в рутинной практике врача. Заболеваемость хроническим гастритом в Киргизстане колебалась в пределах 1000–800 на 100 тыс. взрослого населения в 2012–2016 гг. (данные Республиканского медико-информационного центра, г. Бишкек; устное сообщение проф. М.С. Молдабаевой). Заболеваемость хроническим гастритом в Узбекистане составляла около 1200 на 100 тыс. взрослого населения в 2007–2016 гг. (Центр здоровья Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; устное сообщение проф. М.М. Каримова). В Армении в структуре первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения детского населения лидируют гастродуодениты (39,7 %), взрослого населения — гастриты (54,6 %) [14].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра, которая является общепринятой для кодирования медицинских диагнозов, к сожалению, обладает рядом ограничений при хроническом гастрите, так как частично опирается на макроскопические, частично на гистологические характеристики, а причина гастрита не находит-

ся в фокусе внимания. Основной этиологический фактор воспаления слизистой оболочки желудка (бактерия *Helicobacter pylori*) вообще не отражен в данной классификации пересмотра 1989 года. Принципиальным преимуществом будущего пересмотра МКБ служит то, что в основу классификации будет положен этиологический принцип. В докладе Киотского консенсуса подчеркивается прогрессивная роль этиологического подхода при формулировании диагноза «гастрит» [1]. Участники научного симпозиума подчеркнули, что указание причины гастрита, в первую очередь *Helicobacter pylori*-индуцированного гастрита, должно быть повсеместно внедрено во врачебную практику, так как позволяет врачу назначить правильное лечение и нацеливает на профилактику рака желудка. К сожалению, доступная статистика не дает возможности оценить заболеваемость аутоиммунным гастритом, однако Ю.В. Горгун и Т.Л. Лапина отметили тенденцию к увеличению частоты этого заболевания в Республике Беларусь и в Российской Федерации. Аутоиммунный гастрит с преимущественным развитием атрофии тела желудка с последующей гипохлоргидрией и дефицитом фактора Касла служит предрасполагающим заболеванием не только для V_{12} -дефицитной анемии, но и для возникновения аденокарциномы и нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа. Гипергастринемия вследствие атрофии тела желудка при аутоиммунном гастрите — важнейший фактор патогенеза нейроэндокринной опухоли, которые все чаще верифицируют при диагностический эзофагогастроскопии [15, 16].

Порядок обследования пациента при хроническом гастрите включает целый ряд исследований. Эзофагогастроскопия не только оценивает состояние гастродуоденальной слизистой оболочки, но дает возможность получения биопсийного материала, так как морфологическое исследование биоптатов желудка имеет принципиальное значение для полного диагноза. Стандартизация (унификация) заключения гистологического исследования гастробиоптатов служит важнейшей мерой для повышения качества диагностики хронического гастрита, наличия и характера предраковых изменений желудка, оценки прогноза [17]. Выбор метода диагностики *H. pylori* определяется региональными протоколами и стандартами, регламентирующими документами государственных органов управления здравоохранением (например, [4, 18, 19] и др.). Участники научного симпозиума отметили, что особенности диагностики инфекции определяются высокой частотой *H. pylori* в рассматриваемых популяциях, а также целью: первичное определение или диагностика успешности проведенной эрадикационной терапии *H. pylori*. Определение антител к париетальным клеткам желудка должно получить более широкое распространение в практической работе врача для установления аутоиммунной природы гастрита.

Высокие показатели заболеваемости хроническим гастритом в странах — членах СНГ, по мнению участников симпозиума, отражают в первую очередь частоту симптомов диспепсии. При отсутствии язвенного анамнеза практикующие врачи пациентам с болью, жжением в эпигастрии, чувством раннего насыщения и переполнения в эпигастрии после еды, как правило, устанавливают «дежурный» диагноз хронического гастрита. Положение о том, что наличие *H. pylori*-ассоциированного гастрита не объясняет возникновение симптомов диспепсии, в настоящее время подвергается ревизии. Киотский консенсус утверждает, что у части больных хронический геликобактерный гастрит может быть причиной возникновения диспепсических жалоб [1]. Наиболее важные доказательства представляют исследования, оценивающие эффект антигеликобактерной терапии; так, метаанализ продемонстрировал, что симптомы диспепсии исчезают у 1 из 14 больных, которым проведена успешная эрадикация *H. pylori* [20]. Ряд положений Киотского консенсуса гласит, что о причинной связи *H. pylori*-ассоциированного гастрита и диспепсических симптомов можно говорить в тех случаях, когда после успешной эрадикации наблюдается устойчивое исчезновение симптомов диспепсии, что свидетельствует о самостоятельной форме диспепсии. О функциональном расстройстве желудка — функциональной диспепсии можно говорить только в тех случаях, когда после успешной эрадикации *H. pylori* симптомы диспепсии сохраняются или рецидивируют [1]. Диагностика и ведение пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе функциональной диспепсией, продолжает представлять сложную задачу для практического звена здравоохранения и требует продолжения образовательных программ профессиональной подготовки врачей.

H. pylori-ассоциированный гастрит следует считать инфекционным заболеванием [1], которое лечится полным уничтожением бактериального инфекционного агента. Киотский консенсус ставит вопрос, должны ли все *H. pylori*-позитивные лица получить эрадикационную терапию для широкомасштабной профилактики рака желудка. Ответ сделан в пользу такой модели канцеропревенции: *H. pylori*-инфицированным лицам следует предложить эрадикационную терапию, если нет обстоятельств, которые не позволяют такое назначение [1]. Любой индивидуум может обратиться к врачу для диагностики *H. pylori* и проведения лечения инфекции при положительном результате. Врач может посоветовать провести диагностику и лечение инфекции *H. pylori* в профилактических целях, оценив наличие или отсутствие противопоказаний к антибиотикотерапии и дополнительных факторов риска развития рака желудка (например, злостное курение, отягощенный семейный анамнез, наличие предра-

ковых изменений в желудке, таких как атрофия и кишечная метаплазия) [4]. Таким образом будет проведено этиотропное лечение при хроническом гастрите и осуществлен оппортунистический скрининг гастрита как предракового заболевания. Эрадикация *H. pylori*, безусловно, снижает риск рака желудка. Степень снижения этого риска зависит от наличия, выраженности и площади атрофии на момент эрадикации [1, 2].

Схемы эрадикационной терапии *H. pylori* в странах — членах СНГ установлены региональными протоколами и стандартами, а также регламентирующими документами государственных органов управления здравоохранением и основаны на рекомендациях Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG)), в том числе консенсусе Маастрихт V [2]. В ряде стран (Киргизстан, Узбекистан, Россия) препарат висмута трикалия дицитрата рекомендуется применять не только в составе классической квадротерапии (висмута трикалия дицитрат 480 мг в сутки в сочетании с ингибитором протонной помпы (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки)), но и в составе других схем. Так, по данным проф. М.М. Каримова, добавление висмута трикалия дицитрата к стандартной тройной терапии приводит к повышению успешности эрадикации *H. pylori* более чем на 20 % (устное выступление проф. М.М. Каримова). В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) присоединение висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии названо универсальным методом оптимизации лечения [4] на основании российских исследований и тройной, и последовательной схем лечения, усиленных Де-Нолом® [21–24]. Положение Клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации о возможности продолжения лечения препаратом висмута трикалия дицитрата до 4–8 недель после окончания эрадикационной терапии при хроническом гастрите, в том числе атрофическом, для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка основано на ряде экспериментальных и клинических исследований [25, 26].

Участники научного симпозиума приняли следующую резолюцию:

1. Эпидемиологические характеристики инфекции *H. pylori* в странах СНГ неблагоприятны с высокой частотой *H. pylori* у детей и взрослых. Гастрит, причиной которого является *H. pylori*, представляет собой чрезвычайно широко распространенное заболевание. Высокая частота хронического геликобактерного гастрита обуславливает высокую частоту других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, в том числе некардиального рака желудка.

Уровень согласованности: 100 %.

2. Диагноз гастрита следует формулировать с указанием этиологии этого заболевания. Для установления причины гастрита принципиальное значение имеют морфологическое исследование биоптатов желудка, адекватные методы первичной диагностики инфекции *H. pylori*, определение антител к париетальным клеткам желудка.

Уровень согласованности: 100 %.

3. В зависимости от доступности и протоколов (стандартов) ведения больных в различных странах СНГ рекомендуется применять различные методы диагностики *H. pylori*: дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C (или ¹⁴C) или определение антигена в кале, определение антител к *H. pylori* класса IgG, быстрый уреазный тест или гистобактериоскопическое исследование биоптата. В странах с высокой частотой инфекции *H. pylori* отрицательный ответ при первичной диагностике, как правило, требует назначения другого метода диагностики во избежание ложноотрицательных результатов.

Уровень согласованности: 100 %.

4. Стандартизация (унификация) заключения гистологического исследования гастробиоптатов служит важнейшей мерой повышения качества диагностики хронического гастрита и предраковых изменений желудка, а также оценки прогноза.

Уровень согласованности: 100 %.

5. Целью эрадикационной терапии служит полная ликвидация инфекции *H. pylori*, поэтому при определении успешности лечения полуколичественные методы, например оценки обсемененности бактерией слизистой оболочки желудка или снижения титра антител к *H. pylori*, неприменимы.

Уровень согласованности: 100 %.

6. Выбор схемы эрадикационной терапии *H. pylori* определяется протоколами (стандартами) ведения больных, принятыми в соответствующей стране СНГ. Высокую эффективность эрадикации инфекции обеспечивают висмут-содержащие схемы.

Уровень согласованности: 100 %.

7. Ведение больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии рекомендуется начинать с эрадикационной терапии *H. pylori*, что позволяет установить диагноз функционального расстройства желудочно-кишечного тракта — функциональной диспепсии.

Уровень согласованности: 100 %.

8. Наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при хроническом гастрите, максимальный положительный потенциал которой реализуется при ее проведении до появ-

ления атрофических изменений слизистой оболочки желудка.

Уровень согласованности: 100 %.

9. Оппортунистический скрининг *H. pylori* проводят врачи общей практики, участковые терапевты, гастроэнтерологи, другие специалисты. Любому человеку может обсудить с врачом возможность наличия *H. pylori*, риск, который несет эта инфекция, особенности лечения и совместно с врачом принимает решение о проведении эрадикационной терапии.

Уровень согласованности: 100 %.

10. Аутоиммунный гастрит стал чаще встречаться в повседневной клинической практике стран СНГ. При аутоиммунном гастрите повышается

риск не только нейроэндокринной опухоли желудка, но и рака желудка.

Уровень согласованности: 100 %.

11. Воспалительные и дисрегенераторные изменения слизистой оболочки при хроническом гастрите служат предпосылками канцерогенеза. Высокая активность гастрита различной этиологии делает целесообразным назначение курсов висмута трикалия дицитрата (Де-Нола®) продолжительностью до 8 недель для реализации его противовоспалительного и цитопротективного эффекта.

Уровень согласованности: 83,3 %*.

* Против второй части 11 положения прогностовали С.И. Пиманов и Ю.В. Горгун.

Литература / References

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64:1353–67.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66:6–30.
3. IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs/online/wrk/wrk8/index.php>
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина Т.Л., Шенгулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхакоев Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Клярятская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(1):55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70 (In Rus.)].
5. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., Li J.Y., Shen L., Pan K.F., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2012;104(6):488–92. DOI: 10.1093/jnci/djs003. PMID:22271764.
6. Ford A.C.F., Forman D., Hunt R.H., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348:g3174. DOI: 10.1136/bmj.g3174. PMID:24846275.
7. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue K., Uemura N., Okamoto S., et al. Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9636):392–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9. PMID:18675689.
8. Choi J., Kim SG, Yoon H, Im JP, Kim JS, Kim WH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(5):793–800. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.057. PMID:24100112.
9. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;323:1311–15.
10. Мараховский К.Ю. Характеристика и вариантность повреждений слизистой желудка, сопряженных с колонизацией и контаминацией микробом *Helicobacter pylori* в детской популяции. Автореф. дис. канд. мед. наук. Минск, 2005. С 20. [Marakhovsky K.Yu. Characteristics and variation of lesions of the gastric mucosa, associated with *Helicobacter pylori* microbial colonization and contamination in the children's population. Published summary of PhD in Medicine thesis. Minsk. 2005. 20 p. (In Rus.)].
11. Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т. Эпидемиология хеликобактериозов в Республике Армения. Медицинская наука Армении НАН РА. 2009;49(2):51–56 [Tsakanyan A.V., Aleksanyan Yu.T. Epidemiology of helicobacteriosis in the Republic of Armenia. Medical Science of Armenia. 2009;49(2):51–56 (In Rus.)].
12. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. Бюл. СО РАМН 2010;30(2):88–93 [Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. *Helicobacter pylori* infection in Siberian populations. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 2010;30(2):88–93 [In Rus.]].
13. Макаренко Е.В., Пиманов С.И., Воронаева А.В., Бондаренко В.М. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* в Витебском регионе. Вестник Витебского гос. мед. ин-та. 2005;4(4):12–19 [Makarenko E.V., Pimanov S.I., Voronaeva A.V., Bondarenko V.M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Vitebsk Region. Bulletin of the Vitebsk State Medical Institute. 2005;4(4):12–19 (In Rus.)].
14. Мириджаниян Г.М., Полунина Н.В. Динамика распространенности болезней органов пищеварения среди населения Республики Армения. Росс мед ж. 2017;4:172–174 [Miridzhanyan G.M., Polunina N.V. Dynamics of the prevalence of diseases of the digestive system among the population of the Republic of Armenia. Russian Medical Journal. 2017;4:172–174 (In Rus.)].
15. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.

- 2015;25(5):81–5 [Losik E.A., Ivashkin V.T. Autoimmune gastritis: pathogenesis and risk factors for malignant transformation. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2015;25(5):81–5 (In Rus.)].
16. Тазабиев А.Н., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2018;28(1):94–98 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98 [Tazabiyev A.N., Lapina T.L., Yuryeva E.Yu., Napalkova N.N., Tertychny A.S., Lemeshko Z.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53 years patient. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):94–98. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98 (In Rus.)].
 17. Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Кононов А.В., Кактурский Л.В. и Российское общество патологоанатомов. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов пищеварения. Класс XI «Болезни органов пищеварения» МКБ-10. Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2016. С. 30. [Frank G.A., Zayratyants O.V., Kononov A.V., Kaktursky L.V. and the Russian Society of Pathoanatomists. The formulation of pathological anatomical diagnosis in diseases of the digestive system. ICD-10. Chapter XI: Diseases of the digestive system. Clinical recommendations – Moscow: Practical medicine, 2016: P. 30 (In Rus.)].
 18. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденный Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54. http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf [The clinical protocol «Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive system», approved by the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 01.06.2017 No. 54 http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf (In Rus.)].
 19. Клинический протокол по диагностике и лечению неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения Кыргызской Республики. Приказ МЗ КР № 83 от 16.02.2010. http://www.med.kg/images/MyFiles/KP/Gastroenterologiya/2_kp_yazvennaya_bolezn [Clinical protocol on diagnostics and treatment of uncomplicated peptic ulcer in the active phase at the primary level of public health of the Kyrgyz Republic. The order of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic No. 83 of 16.02.2010. http://www.med.kg/images/MyFiles/KP/Gastroenterologiya/2_kp_yazvennaya_bolezn (In Rus.)].
 20. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002096.
 21. Коровина Т.И. Клинико-инструментальная оценка эффективности последовательной эрадикационной терапии у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2014. 24 с. [Korovina T.I. Clinical and instrumental assessment of efficacy of consecutive eradication treatment mode at *Helicobacter pylori* associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. MD degree thesis. Author's abstract. 2014. 24 p. (In Rus.)].
 22. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Тер арх.* 2014;8:57–61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Korovina T.I., Lezhneva Yu.A., Maev I.V. Assessment of pharmacoeconomical scores of *Helicobacter pylori*-associated disease treatment. *Ter arkh.* 2014;8:57–61 (In Rus.)].
 23. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high claritromycin resistance. *Helicobacter.* 2015;20(Suppl 1):92.
 24. Щанова Н.О., Прохорова Л.В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2016;26(2):11–8 [Schanova N.O., Prokhorova L.V. Potential of increase of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenal peptic ulcer disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(2):11–8 (In Rus.)].
 25. Bagchi D., McGinn T.R., Ye H., et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44(12):2419–2428.
 26. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2006;16(6):21–8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Estimation of bismuth tripotassium dicitrate cytoprotective effect on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2006;16(6):21–8 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: igormaev@rambler.ru.

Горгун Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Контактная информация: julia.gorgun@mail.ru; 220066, г. Минск, ул. Уборевича д. 73

Julia V. Gorgun — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Gastroenterology and Nutriciology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Chief Part-time Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Contact information: julia.gorgun@mail.ru

Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна — доктор медицинских наук, руководитель отдела гепатологии, Корпоративный фонд «University Medical Center», главный гепатолог (гастроэнтеролог) Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Контактная информация: kulpash.kaliaskarova@gmail.com; 020000, г. Астана, ул. Ханов Жанибека и Керя, д. 5/1

Kulpash S. Kaliaskarova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Corporate Foundation «University Medical Centre», Chief Hepatologist (Gastroenterologist) of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan. Contact information: kulpash.kaliaskarova@gmail.com

Каримов Мирвасит Мирвасикович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации. Контактная информация: mirvasit61@rambler.ru; 100084, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Осие, д. 4

Mirvasit M. Karimov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre for Therapy and Medical Rehabilitation. Contact information: mirvasit61@rambler.ru

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: profavkononov@mail.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: profavkononov@mail.ru.

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Tatyana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: tatlapina@gmail.com.

Маргарян Норайр Ашотович — кандидат медицинских наук, медицинский директор, Медицинский центр «Диагностика». Контактная информация: margaryan.n@yandex.com; 0078, Армения, г. Ереван, ул. Маргаряна, д. 6/1

Norayr A. Markaryan — Medical Center «Diagnostics». Contact information: margaryan.n@yandex.com

Молдобаева Мария Сатаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом эндокринологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Контактная информация: m_moldobaeva@mail.ru; 720020, Казахстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92

Maria S. Moldobaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Course of Endocrinology, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev. Contact information: m_moldobaeva@mail.ru

Пиманов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ПК, УО «Витебский государственный медицинский университет». Контактная информация: pimanovs@tut.by; 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27

Sergey I. Pimanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University. Contact information: pimanovs@tut.by

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

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: arkalshep@gmail.com.

Поступила: 20.06.2018

Received: 20.06.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология

С.В. Герман, И.П. Бобровницкий

ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать данные о значении инфекции *Helicobacter pylori* для гепатобилиарных заболеваний.

Основные положения. Последние два десятилетия растет число исследований, посвященных возможной причастности инфекции *H. pylori* к внежелудочной патологии. Обнаружено присутствие бактерии во многих органах и тканях. Доказана ее связь с развитием идиопатической железодефицитной анемии, B_{12} -дефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Обсуждается возможная роль ее и в развитии гепатобилиарной патологии. У лиц с гепатобилиарными заболеваниями выявлено присутствие бактерии в образцах ткани печени, желчных путей, в желчи, желчных конкрементах. Участие *H. pylori* в образовании желчных конкрементов считается возможным. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) чаще диагностирована у инфицированных *H. pylori* лиц по сравнению с не инфицированными. Отмечено прогрессирование воспаления в печени любой природы при наличии инфекции *H. pylori*. Разные виды рода *Helicobacter*, в том числе *H. pylori*, могут влиять на развитие рака печени. Однако некоторые исследователи приводят данные против участия *H. pylori* в патогенезе различных гепатобилиарных заболеваний.

Заключение. Полученные авторами к настоящему времени результаты неоднозначны, поэтому необходимо продолжение исследований. Учитывая высокую повсеместную распространенность *H. pylori*-инфекции и значительную частоту гепатобилиарной патологии, подтверждение связи между ними может иметь большое эпидемиологическое, профилактическое и клиническое значение.

Ключевые слова: инфекция *H. pylori*, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, печеночноклеточный рак, холангиогенный рак, CagA

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Герман С.В., Бобровницкий И.П. Инфекция *Helicobacter pylori* и гепатобилиарная патология. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):15–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-15-22>

Helicobacter pylori Infection and Hepatobiliary Pathology

Serafima V. German, Igor P. Bobrovniksky

Centre of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of this review is to analyze and systematize data on the effect of *Helicobacter pylori* infection on hepatobiliary diseases.

Background. Over the past two decades, a growing number of studies have been devoted to the possible involvement of *H. pylori* infection in the extragastric pathology. The presence of the bacterium was detected in many organs and tissues. Its relationship with the development of idiopathic iron-deficiency anemia, B_{12} deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura is proved. The possible role of the bacterium in the development of hepatobiliary pathology is also discussed. The presence of the bacterium has been revealed in samples taken from the liver tissue, biliary tract, bile and gallstones of patients suffering from hepatobiliary diseases. The involvement of *H. pylori* in the formation of gallstones is considered possible. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is more often diagnosed in *H. pylori* infected individuals compared to those not infected. The progression of inflammation in the liver of any nature is noted in the presence of *H. pylori* infection. Different species of the *Helicobacter* genus, including *H. pylori*, are shown to contribute to the development of liver cancer. However, some researchers report data against the involvement of *H. pylori* in the pathogenesis of various hepatobiliary diseases.

Conclusion. The results obtained by the authors cannot be considered unambiguous, thus requiring further research. Given the high prevalence of *H. pylori* infection and the significant incidence of hepatobiliary pathology, the confirmation of their relationship can be of great epidemiological, preventive and clinical importance.

Keywords: *H. pylori* infection, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, CagA

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

For citation: German S.V., Bobrovniksky I.P. *Helicobacter pylori* Infection and Hepatobiliary Pathology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):15–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-15-22>

Инфекция *H. pylori* является главной причиной гастродуоденальных заболеваний, включая дистальный рак и лимфому желудка. Как показали многие исследования последних двух десятилетий, *H. pylori* инфекция, вероятно, является и фактором риска ряда внежелудочных заболеваний. Доказана ее роль в развитии идиопатической железодефицитной анемии, В₁₂-дефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Европейской рабочей группой по изучению *H. pylori* и микробиоты эта патология включена в показания для эрадикации *H. pylori* инфекции (Маастрихт 5, 2016, [1]). Предполагается ее возможное участие в патогенезе кардиоваскулярных, метаболических, нейродегенеративных, кожных и других заболеваний. Многие авторы отмечают связь инфекции *H. pylori* и с хроническими гепатобилиарными заболеваниями [2–5]. У больных с подобной патологией, живущих в разных географических регионах, выявлено присутствие бактерии в образцах ткани печени, желчных путей, в желчи, желчных конкрементах [3, 6–9]. Отмечено также прогрессирование воспаления в печени любой природы при наличии *H. pylori* инфекции [10]. Однако некоторые исследователи указывают на отсутствие подобной связи [11, 12]. Роль бактерии в развитии патологии печени и желчевыводящих путей окончательно не установлена. Данный обзор представляет имеющуюся в литературе информацию за и против участия *H. pylori* в патогенезе различных гепатобилиарных заболеваний.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, требующих хирургического вмешательства. Среди многих факторов, ответственных за образование желчных конкрементов, признана роль бактериальной инфекции.

H. pylori, самый распространенный бактериальный патоген человека, в слизистой оболочке желчного пузыря впервые обнаружили в 1996 г. М. Kawaguchi et al. [13]. В последующем рядом исследователей установлено присутствие бактерии в желчных камнях [9, 14] и в желчи [7, 15]. Причем в желчи, стерильной в норме, она определялась значительно чаще при наличии хронического холецистита [7, 9, 15, 16], чем при отсутствии. Так, в работе М.У. Dar et al. [17] бактерия была обнаружена в желчи у 20 из 50 больных с желчны-

ми конкрементами (40 %) и ни в одном случае из 25 у лиц без холелитиаза.

С другой стороны, S.J. Sherafat et al. [18], оценивая наличие в желчи *H. pylori* и ДНК бактерии у пациентов с ЖКБ и связанным с ней воспалением, не обнаружили ее связи с заболеванием. При этом в случаях выявления бактерии идентифицированные маркеры вирулентности оказались гомологичными у желудочных бактерий и изолятов из билиарных путей. Исследователи предположили их желудочное происхождение.

Тесную связь *H. pylori* в желудке с инфицированием слизистой желчного пузыря наблюдали и другие авторы [15]. Показана полная идентичность последовательности гена 16s rRNA *H. pylori* в желчном пузыре и в слизистой желудка у пациентов, что говорит в пользу возможности увеличения риска хронического воспаления желчного пузыря при инфекции в гастродуоденальной системе.

Окончательно роль инфекции *H. pylori* в развитии этой патологии не установлена. Не ясно также, она может служить причиной воспаления или способствующим фактором. Колонизация желчного пузыря и желчевыводящих путей, куда патоген может поступать при рефлюксе дуоденального содержимого и вызывать воспаление, подобное воспалению слизистой оболочки желудка, не исключено. Большинство исследователей полагает, что участие *H. pylori* в образовании желчных конкрементов вполне возможно [7, 9, 15–17]. Бактериальная биопленка, состоящая из гликокаликса, может служить фактором нуклеации. Причиной может быть также изменение состава желчи продуцируемые *H. pylori* ферментами (фосфолипазой, бета-глюкуронидазой) и повышение ее литогенности, избыточная выработка муцина эпителиальными клетками слизистой желчного пузыря, вызванная бактериальными липополисахаридами.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — очень распространенное заболевание, регистрируемое у 20–30 % населения в экономически развитых странах [19, 20, 21]. В России НАЖБП в 2007 г. была диагностирована у 27 % взрослых, в 2014 г. — у 37 % [22]. НАЖБП включает стеатоз, стеатогепатит, цирроз. Она тесно связана с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2), метаболическим синдромом (МС). Клини-

ческое значение НАЖБП в ее возможных последствиях — в развитии цирроза и рака печени, в увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышении смертности от всех причин [23–25].

На развитие НАЖБП влияют генетические, метаболические, экологические факторы. В последнее время появились клинические и экспериментальные данные об участии в ее патогенезе микробиоты желудочно-кишечного тракта [26, 27]. Возникает вопрос о связи НАЖБП с инфекцией *H. pylori*.

Ассоциация *H. pylori* инфекции и НАЖБП впервые была отмечена M. Cindoruk et al. [28], обнаружившими в биоптатах печени у пациентов с этой патологией 16s rDNA бактерии. В ряде последующих работ НАЖБП значительно чаще определялась у инфицированных *H. pylori* лиц по сравнению с не инфицированными [2, 4, 29, 30]. Результаты ряда исследований указывают на то, что инфекция *H. pylori* может участвовать в патогенезе НАЖБП [2, 4, 29, 30], а эрадикация — содействовать ее лечению [2].

Имеется информация о большей распространенности неалкогольного стеатогепатита у *H. pylori*-сероположительных лиц, чем у серонегативных [29]. Гистологический анализ образцов печени показал ассоциацию инфекции *H. pylori* с дистрофией печеночных клеток при стеатогепатите. Это свидетельствует о содействии инфекции прогрессированию НАЖБП [10, 29].

Однако в работе M.K. Baeg et al. [11], основанной на обследовании 1636 *H. pylori*-положительных и 2027 *H. pylori*-негативных субъектов, инфекция не была фактором риска НАЖБП. Не наблюдалась связи НАЖБП с инфицированностью *H. pylori* и группа японских авторов [12]. В то же время M.K. Baeg et al. отметили у *H. pylori*-положительных пациентов значительно большую частоту артериальной гипертензии, увеличенной массы тела, повышенных сывороточных уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и сниженного содержания липопротеидов высокой плотности — компонентов МС, каковым является и НАЖБП (другие причины НАЖБП — токсические воздействия, синдром мальабсорбции, быстрая потеря массы тела, длительное парентеральное питание). По мнению многих исследователей, *H. pylori*-инфекция положительно коррелирует с развитием МС [30, 31].

Важным фактором патогенеза НАЖБП, МС, СД2 является инсулинорезистентность (ИР). Накопление липидов в печени, вызванное нарушением баланса между их синтезом и утилизацией, — один из признаков ИР, а также НАЖБП, МС, СД2. S.A. Polyzos et al. [2], A. Eshraghian et al. [31], C.Y. Jeon et al. [32], J. Vafaieimanesht et al. [33], X. Zhou et al. [34], R. Gen et al. [35] показали, что ИР чаще наблюдается в группе *H. pylori*-положительных пациентов, чем в группе

H. pylori-отрицательных. Индекс ИР — НОМА-ИР (homeostasis model assessment of insulin resistance — гомеостатическая модель измерения резистентности к инсулину) — у первых оказался значительно выше. Более высоким НОМА-ИР был и у *H. pylori*-положительных пациентов без диабета [33, 36] по сравнению с негативными. И, наоборот, у бессимптомных субъектов антитела к бактерии определялись значительно чаще в случаях с ИР, чем с нормальной чувствительностью к инсулину [31], что говорит о возможном влиянии инфекции на развитие ИР. Но окончательно роль бактерии в развитии ИР не доказана, т.к. в некоторых исследованиях получены отрицательные результаты [37].

Итак, многие исследования подтверждают существование корреляции инфекции *H. pylori* с жировой неалкогольной болезнью печени. Влияние патогена на печень, по крайней мере отчасти, может быть связано с метаболическими нарушениями и с действием воспалительных факторов.

***H. pylori* и фиброз печени.** Различные виды рода *Helicobacter*, в том числе *H. pylori*, часто определяются в ткани печени у больных при выраженных стадиях ее заболеваний, возможно, способствуя их прогрессированию [5, 29]. P. Stalke et al. [38] наблюдали положительную корреляцию между степенью колонизации слизистой оболочки желудка и выраженностью паренхиматозного повреждения печени.

Мнение о влиянии инфекции *H. pylori* на состояние печени подтверждено экспериментально [39]. Степень фиброза и активность сывороточных аминотрансфераз в группе зараженных *H. pylori* животных с гепатитом, индуцированным четыреххлористым углеродом, была достоверно выше, чем в группе неинфицированных. У зараженных животных зарегистрированы значительно более высокие уровни трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и гладкомышечного актина (α -SMA). TGF- β 1 — цитокин с выраженным профиброгенным эффектом. Он стимулирует продукцию звездчатыми клетками печени экстрацеллюлярного матрикса, способствует их превращению в миофибробласты и усиливает формирование α -SMA-положительных волокон в них. Авторы считают, что инфекция *H. pylori* может быть вовлечена в прогрессирование фиброза печени путем воспаления, вызванного провоспалительными цитокинами, включая TGF- β 1, и вследствие окислительного стресса.

В гепатоцитах ряда пациентов, инфицированных *H. pylori*, с умеренной гипертрансаминаземией обнаружен один из факторов вирулентности бактерии вакуолизирующий цитотоксин (VacA) [40]. В другом исследовании [41] у пациентов с диспепсией и необъяснимой умеренной гипертрансаминаземией, инфицированных цитотоксичными штаммами *H. pylori*, эффективная эрадикация патогена сопровождалась снижением активности печеночных энзимов. Полученные результаты подтверж-

дают предположение о возможности повреждения печени при инфекции *H. pylori*.

***H. pylori* и цирроз печени.** Общеизвестно, что больные с циррозом печени имеют высокий риск развития язв желудка, двенадцатиперстной кишки и кровотечений из них. Среди многих факторов при циррозе (портальная гипертензия и нарушение кровотока и метаболизма в слизистой оболочке, процессов регенерации и др.), вызывающих повреждение гастродуоденальной слизистой, нельзя исключить причастность инфекции *H. pylori* при высокой частоте ее среди населения.

В метаанализе Н. Feng et al. [42] отмечена значительно более высокая распространенность *H. pylori*-инфекции среди больных вирусным и первичным билиарным циррозом печени, чем в контрольной группе. Имеются сообщения и о частом сочетании цирроза печени иной невирусной природы с инфекцией *H. pylori* [6].

Инфекция *H. pylori* может способствовать развитию гипераммониемии и печеночной энцефалопатии (ПЭ), полагают одни авторы [Takuma, Jiang: 43, 44]. Уреаза бактерии гидролизует мочевины, присутствующую в желудочном соке, на аммоний и двуокись углерода, что может увеличивать уровень аммония в крови у больных с циррозом. Эрадикация патогена снижала не только риск повторных язв и кровотечений [Mitrica, Chang: 45, 46], но и оказывала положительный эффект на ПЭ и гипераммониемию [Demirturk, Nandakumar, Schulz: 47–49].

Однако имеющаяся информация об участии *H. pylori* в патогенезе ПЭ неоднозначна. М. Huber et al. [50], А. Zullo et al. [51] не нашли различий в содержании аммония в крови пациентов с циррозом, инфицированных *H. pylori* и неинфицированных. В обзоре В. L. Hu et al. [52] была показана большая частота *H. pylori* инфекции среди больных с ПЭ, чем среди лиц без этого осложнения цирроза печени. При этом не было получено достоверных данных ни о содействии патогена повышению гипераммониемии, ни о снижении ее и симптомов ПЭ после эрадикационной терапии.

H. pylori-инфекция может способствовать персистенции когнитивных расстройств даже после устранения других проявлений ПЭ [53]. Авторы полагают, что провоспалительные цитокины, продуцируемые при хронической инфекции *H. pylori*, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и участвовать при циррозе в развитии когнитивных нарушений. Однако влияние эрадикационной терапии на печеночную энцефалопатию мало изучено.

***H. pylori* и опухоли печени.** *H. pylori* признан ВОЗ онкогенным фактором I класса, способствующим развитию рака и МАЛТ-лимфомы желудка. В последние годы обсуждается вопрос, является ли этот патоген фактором риска рака печени. Многие авторы считают, что разные виды рода *Helicobacter*, в том числе *H. pylori*, могут

влиять на развитие рака печени. Н. О. Nilsson et al. [54] обнаружили бактерию в образцах печени у пациентов с печеночноклеточным и с холангиогенным раком.

Присутствие *H. pylori* в желчи у больных холангиогенным раком печени (ХРП) W. Woonyanugomol et al. [55] выявляли значительно чаще, чем у больных ЖКБ и в контрольной группе, соответственно в 58,6, 22,6 и 25 % случаев. В образцах ткани печени, желчного пузыря ДНК бактерии также обнаруживали чаще при злокачественном заболевании, чем при доброкачественном. Более часто среди больных ХРП по сравнению с больными холелитиазом определялись CagA-положительные штаммы бактерии (соответственно в 36,2 и 9,1 % случаев). В контрольной группе они не были обнаружены. Авторы предположили существование связи инфекции *H. pylori*, особенно вирулентных штаммов, с канцерогенезом и ХРП.

В работе G. Murphy et al. [56], основанной на серологическом определении панели из 15 протеинов *H. pylori*, было включено 64 пациента с билиарным раком, 122 — с первичным раком печени и 224 человека контрольной группы. Серопозитивными оказались 88 % субъектов контрольной группы, 100 % больных с раком желчного пузыря, 97 % — с внепеченочным раком желчных протоков, 91 % — с раком ампулы Фатерова соска, 96 % — с раком внутривнутрипеченочных желчных протоков, 94 % — с гепатоцеллюлярной карциномой. То есть наблюдалась выраженная ассоциация инфекции с гепатобилиарным раком. Динамическое 22-летнее наблюдение (гнездное по принципу случай — контроль) 29 133 человек привело к заключению, что *H. pylori*-серопозитивные субъекты более склонны к развитию рака гепатобилиарного тракта в сравнении с *H. pylori*-негативными.

Подтверждением послужили результаты морфологического исследования [55]. Более выраженная степень воспаления в портальной зоне вокруг желчных протоков наблюдалась у больных с ХРП и *H. pylori*-положительной тканью печени, чем у больных с неинфицированной печенью. Кроме того, в слизистой оболочке желчного пузыря больных со злокачественным и доброкачественным заболеванием отмечен статистически значимый более высокий уровень мононуклеарной инфильтрации в *H. pylori*-позитивных образцах по сравнению с негативными. Известно, что хроническое воспаление является важной причиной оксидативного повреждения ДНК перекисными соединениями азота, кислорода, что приводит к увеличению риска развития рака.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало у пациентов, страдающих ХРП, более высокий индекс пролиферативной активности в *H. pylori*-положительных образцах ткани печени, чем в *H. pylori*-отрицательных [56, 57]. Уровень апоптоза клеток *H. pylori*-инфицированной печени мышей, напротив, был

очень низкий [39]. Сниженную апоптотическую активность эпителиальных клеток желчного пузыря при наличии инфекции у пациентов определили W. Woonyanugomol et al. [55]. Это свидетельствует в пользу возможности участия патогена в развитии рака гепатобилиарной системы.

Показана корреляция инфекции *H. pylori* также с развитием печеночноклеточного рака печени (ПКРП). M.P. Dore et al. [58] серологически и с помощью ПЦР определили большую частоту инфекции *H. pylori* у больных с ПКРП (73 %) при сравнении с больными с циррозом (58 %) и хроническим вирусным гепатитом (39 %).

Сообщалось также о частом обнаружении бактерии в образцах печени больных гепатоцеллюлярным раком [5, 59–61]. C. Verhoef et al. [62] идентифицировали ДНК *H. pylori* в 45 % биоптатов печени больных с ПКРП в противоположность 10 % положительных образцов в контрольной группе. Они определили сходство фрагментов ДНК *H. pylori* желудочных и печеночных биоптатов у больных с ПКРП, что предполагает возможность индукции ПКРП бактерией при колонизации желудка. R. Pellicano et al. [5] зарегистрировали присутствие бактерии в печеночной ткани у 85 % пациентов ПКРП и у 33 % – в группе сопоставления.

Из инфекционных агентов главными причинами печеночноклеточного рака являются вирусы гепатита В и С. При этом не исключается участие *H. pylori* в патогенезе этого заболевания на фоне вирусного гепатита [58, 63]. Инфицирование *H. pylori* встречается значительно чаще у лиц с вирусным гепатитом В и С, чем у субъектов без вирусной инфекции [63–65].

Экспериментальные работы дали неоднозначные результаты. Большинство исследований *in vitro* подтвердило предположение о значимости *H. pylori* в канцерогенезе печеночных клеток. CagA-положительные штаммы оказывали стимулирующий эффект в культуре клеток печеночной карциномы [66]. Y. Zhang et al. [67] продемонстрировали патологическое воздействие *H. pylori* на раковые клетки печени, увеличение экспрессии белков (интегрин β -1, протеинкиназа Ca, LIM/homeobox протеина Lhx1, eIF-2 β , MAP-киназа 3, PINCH-протеина, Rab-протеина из семейства Ras), участвующих в транскрипции, сигнальной трансдукции и в метаболизме клетки. Показана способность CagA-положительных штаммов *H. pylori* вызывать дисрегуляцию многих сигнальных путей: активацию онкогенных и инактивацию опухолевых супрессорных путей [68].

В то же время на модели гепатоцеллюлярного рака, индуцированного у мышей вирусом гепатита С, A. Garcia et al. [69] не наблюдали влияния *H. pylori*-инфекции на динамику канцерогенеза.

По мнению ряда авторов, способствовать развитию рака печени *H. pylori* может разными путями: экспрессируя антиапоптотический фактор и выра-

батывая токсин с противо-ДНК активностью (выявлено у *H. hepaticus*) [5]; индуцируя провоспалительные цитокины через NF-kB пути, а цитокины и хемокины могут способствовать канцерогенезу путем повреждения ДНК, стимуляции клеточного роста, инвазии и ангиогенеза [5]; колонизируя желудочную, кишечную слизистую, *H. pylori* может вызывать воспаление отдаленных органов и способствовать развитию опухоли, например, в печени, желчевыводящих путях, как это наблюдалось на мышинной модели [70]; вызванное *H. pylori* воспаление и/или атрофия слизистой желудка может изменять секрецию нейроэндокринных субстанций, в них вырабатываемых, что может давать внежелудочный эффект.

Следовательно, в большинстве исследований *in vivo* и *in vitro* (но не во всех) получены результаты, поддерживающие предположение о возможности участия бактерии в развитии гепатобилиарного рака. Необходимы дальнейшие исследования для окончательного решения этой проблемы. Рак гепатобилиарной системы занимает одно из ведущих мест (второе-третье) в онкологической летальности. Модификация факторов риска этой патологии чрезвычайно важна для охраны здоровья населения.

Таким образом, *H. pylori*-инфекция в комплексе с другими факторами, вероятно, может способствовать развитию заболеваний печени. Результаты многих исследований указывают на возможность их прогрессирования при наличии этой инфекции [10, 71]. Длительная персистенция бактерии в гастродуоденальной слизистой оболочке приводит к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, к оксидативному стрессу и системному воспалению, мишенью которых могут стать различные органы, включая печень. Наряду с этим возможен рефлюкс патогена из двенадцатиперстной кишки в желчные пути. Не исключено бактериальное ферментирование не перевариваемых человеком углеводов и увеличение абсорбции нутриентов; изменение конъюгирования желчных кислот; продукция бактериями этанола. Способствовать повреждению печени могут токсины бактерии. Инвазия желудочной и кишечной слизистой может нарушать ее целостность, повышать проницаемость, облегчать поступление бактериальных эндотоксинов по портальной вене к печени [57, 71], активировать через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иммунный ответ и приводить к развитию воспаления и стимуляции продукции фиброзного матрикса.

Расхождение клинических данных об ассоциации инфекции *H. pylori* и гепатобилиарных заболеваний отчасти объясняется применением разных методов определения бактерии, нередко малыми размерами выборки, трудностями формирования контрольной группы – у здоровых людей получение материала для исследования невозможно, использование трупного материала требует срочного его забора.

Заключение

Анализ имеющейся литературы показывает, что *H. pylori*-инфекция, возможно, является одним из факторов, участвующих в патогенезе поражений печени и желчевыделительных путей. Однако к настоящему времени уровень доказательности этого факта недостаточен. Подтверждение ассоци-

ации *H. pylori*-инфекции и гепатобилиарной патологии может иметь большое эпидемиологическое, профилактическое и клиническое значение. Требуется продолжение изучения связи чрезвычайно распространенной *H. pylori*-инфекции с внежелудочными заболеваниями, включая заболевания печени и желчевыделительных путей.

Литература / References

1. Шептулин А.А., Латина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori*. Положения Сопластительного совещания Маастрихт V (2016). Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2017;27(1):35–43. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43 [Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kaybysheva V.O. Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016). Rus J Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2017;27(1):35–43. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43 (In Rus.)].
2. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A., Patsiaoura K., Katsiki E., Zafeiriadou E., et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2013;62:121–6. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007
3. Pirouz T., Zounubi L., Keivani H., Rakhshani N., Hormazdi M. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. Dig Dis Sci. 2009;54:1456–9.
4. Dogan Z., Filik L., Ergul B., Sarikaya M., Akbal E. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:107–10.
5. Pellicano R., Menard A., Rizzetto M., Megraud F. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation?. Lancet Infect Dis. 2008;8:254–60. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70066-5
6. Исаева Г.Ш., Абузарова Э.Р., Валеева Ю.В., Поздеев О.К., Муравьева Е.В. *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы. Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. 2009;2:96–101. [Isaeva G.Sh., Abuzarova E.R., Valeeva Yu.V., Pozdeev O.K., Muravyova E.V. *Helicobacter pylori* among the patients with hepatobiliary system diseases. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2009;2:96–101 (In Rus.)].
7. Abayli B., Colakoglu S., Serin M., Erdogan S., Isiksal Y.F., Tuncer I., et al. *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. J Clin Gastroenterol. 2005;39: 134–7.
8. Neri V., Margiotta M., Francesco V., Ambrosi A., Valle N.D., Fersini A., et al. DNA sequences and proteic antigens of *Helicobacter pylori* in cholecystic bile and tissue of patients with gallstones. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:715–20.
9. Lee J.-W., Lee D.H., Jung H., Jeong S., Kwon K.S., Kim H.G., et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gallstone, bile and other hepatobiliary tissues of patients with cholecystitis. Gut Liver. 2010;4(1):60–7. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.1.60.
10. Waluga M., Kukla M., Zorniak M., Bacik A., Kotulski R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. World J Gastroenterol. 2015;7(18):2136–46. DOI: 10.4254/wjg.v7.i18.2136
11. Baeg M.K., Yoon S.K., Ko S.-H., Noh Y.-S., Lee I.-S., Choj M.-G. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2016;22(8):2592–600. DOI:10.3748/wjg.v22.i8.2592
12. Okushin K., Takahashi Y., Yamamichi N., Shimamoto T., Enooku K., Fujinaga H., et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. BMC Gastroenterol. 2015;15:25.
13. Kawaguchi M., Saito T., Ohno H., Midorikawa S., Sanji T., Handa Y., et al. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa. J Gastroenterol. 1996;31:294–8.
14. Farshad S., Alborzi A., Malek Hosseini S.A., et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in Iranian patients with gallstones. Epidemiol Infect. 2004;132:1185–9.
15. Zhou D., Wen-bin Guan, Jian-dong Wang, Zang Y., Gong W., Zhi-wei Quan. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without *Helicobacter pylori* infection in gallbladder mucosa. PLOS. 2013;8(7):e70265.
16. Bulajic M., Maisonneuve P., Schneider-Brachert W., Muller P., Reischl U., et al. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. Cancer. 2002;95:1946–53.
17. Dar M.Y., Ali S., Raina A.H., Raina M.A., Shah O.J., Mudassar S. Association of *Helicobacter pylori* with hepatobiliary stone disease, a prospective case control study. Indian J Gastroenterol. 2016;35(5):343–6. DOI: 10.1007/s12664-016-0675-7
18. Sherafat S.J., Tajeddin E., Majidi M.R.S., Vaziri F., Alebouyeh M., Alizade A.H.M., et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and biliary tract diseases. Polish J Microbiol. 2012;61(4):309–22.
19. de Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol. 2008;48(1):1004–112.
20. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010;28:155–61.
21. Bhala N., Jouness R.I., Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. Curr Pharm Des. 2013;19:5169–76.
22. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2016;26(2):24–42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(2):24–42 (in Rus.)].
23. Дранкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–9 [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from liver steatosis to cardiovascular risk. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12 (4):424–9 (in Rus.)].
24. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015;313:2263–73.
25. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular diseases or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:330–44.
26. Henaoui-Mejia J., Elinav E., Jin C., Hao L., Mehal W.Z., Strowig T., et al. Inflammation-mediated dysbiosis

- regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482:179–85.
27. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62:1787–94.
 28. Cindoruk M., Cirak M.Y., Unal S., Karakan T., Erkan G., Engin D., et al. Identification of *Helicobacter* species by 16s rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:33–6.
 29. Sumida Y., Kanemasa K., Imai S., Mori K., Tanaka S., Shimokobe H., et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2015;50:996–1004.
 30. Li M., Shen Z., Li Y.M. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7024–31.
 31. Eshraghian A., Eshraghian H., Ranjbar Omrani G. Insulin resistance and metabolic syndrome: is *Helicobacter pylori* criminal?. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:379–85.
 32. Jeon C.Y., Haan M.N., Cheng C., Clayton E.R., Mayeda E.R., Miller J.W., Aiello A.E. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increase rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:520–5.
 33. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Sci World J*. 2014;2014:1–5. DOI: 10.1155/2014/391250
 34. Zhou X., Liu W., Gu M., Zhou H., Zhang G. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance through the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *Gastroenterology*. 2015;148(4):83. DOI: 10.1016/s0016-5085(15)30287-0
 35. Gen R., Demir M., Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and lowgrade inflammation. *South Med J*. 2010;103(3):190–6. DOI: 10.1097/smj.0b013e3181cf373f
 36. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):496–502. DOI: 10.1111/J.1523-5378.2009.00705.X
 37. Park S.H., Jeon W.K., Kim S.H., Kim H.J., Park D.I., Cho Y.K., et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(4):508–13.
 38. Stalke P., Zoltowska A., Orłowski M., Ellert-Zygadłowska J., Witzczak-Malinowska K., Michalska Z., et al. Correlation between liver damage and degree of gastric mucose colonization by *Helicobacter pylori* in subjects with parenchymatous liver damage. *Med Sci Monit*. 2001;7(Suppl 1):271–6.
 39. Goo M.J., Ki M.R., Lee H.R., Yang H.J., Yuan D.W., Hong I.H., et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest*. 2009;89:1291–303. DOI: 10.138/labinvest.2009.90
 40. Figura N. Hypothesis: *Helicobacter* toxins and liver. *Helicobacter*. 1996;1:187–9.
 41. Salehi H., Minakari M., Yaghoutkar A., Tabesh E., Salehi M., Mirbagher L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver enzymes in patients referring with unexplained hypertransaminasemia. *Adv Biomed Res*. 2014;3:131.
 42. Feng H., Zhou X., Zhang G. Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1309–19.
 43. Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver disease. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38:362–4.
 44. Jiang H.X., Qin S.Y., Min Z.G., Xie M.Z., Lin T., Hu B.L., Guo X.Y. Association of *Helicobacter pylori* with elevated blood ammonia levels in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Yonsei Med J*. 2013;54:832–8.
 45. Mitrica D., Plesa A., Constantinescu R., Drug V., Stanciu C. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in cirrhotic patients with peptic ulcer disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011;115:367–74.
 46. Chang S.S., Hu H.Y. *H. pylori* eradication lower ulcers in cirrhosis. *J Dig Dis*. 2014;15:451–8.
 47. Demirtürk L., Yazgan Y., Ozel M., Togrol E., Gültepe M., Gürbüz A.K., Yildirim S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric juice and blood ammonia concentrations and on visual evoked potentials in cirrhotics. *Helicobacter*. 2001;6:325–30.
 48. Nandakumar R., Naik A.S., Pandit B., Kamat R., Bhatia S.J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on serum ammonia levels in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22:221–3.
 49. Schulz C., Schutte K., Malfertheiner P. Does *H. pylori* eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy? Systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:491–9. DOI: 10.1097/MCG00108
 50. Huber M., Rossle M., Siegerstetter V., Ochs A., Haag K., Kist M., Blum H.E. *Helicobacter pylori* infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:541–4.
 51. Zullo A., Hassan C., Morini S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*: a critical reappraisal. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:164–8.
 52. Hu B.L., Wang H.Y., Yang G.Y. Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:619–25. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.004
 53. Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. *Helicobacter pylori* might contribute to persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:624–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.011
 54. Nilsson H.O., Mulchandani R., Tranberg K.G., Stenram U., Wadström T. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2001;120:323–4.
 55. Boonyanugomol W., Chomvarin C., Sripa B., Bhuchisawasdi V., Khuntikeo N., Hahnvajanawong C., Chamsuwan A. *Helicobacter pylori* in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB(Oxford)*. 2012;14(3):177–84. DOI: 10.1111/i.1477-2574.2011.00423.x
 56. Murphy G., Michel A., Taylor Ph.R., Albanes D., Weinstein S.J., Virtamo J., et al. Association of seropositivity to *Helicobacter* species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology*. 2014;60(6):1963–71.
 57. Fukuda Y., Bamba H., Okui M., Tamura K., Tanida N., Satomi M., et al. *Helicobacter pylori* infection increases mucosal permeability of the stomach and intestine. *Digestion*. 2001;63(1):93–6.
 58. Dore M.P., Realdi G., Mura D., Graham D.Y., Sepulveda A.R. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1638–43.
 59. Abu Al-Soid W, Stenram U., Ljungh A., Tranberg K.G., Nilsson H.O., Wadström T. DNA of *Helicobacter* spp. and common gut bacteria in primary liver carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2008;40:126–31.
 60. Leewalat K., Suksumek N., Leewalat S., Lek-Uthai U. Detection of VacA gene specific for *Helicobacter pylori* in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma specimens of Thai patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:881–5.
 61. Huang Y., Fan X.G., Wang Z.M., Zhou J.H., Tian X.F., Li N. Identification of *Helicobacter* species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004;57:1273–7.
 62. Verhoef C., Pot R.G., de Man R.A., Zondervan P.E., Kuipers E.J., Ijzermans J.N., Kusters J.G. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1171–4.

63. Rocha M., Avenaud P., Menard A., Le Bail B., Balaud C., Bioulac-Sage P., et al. Association of *Helicobacter* species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2005;54:396–401.
64. Ponzetto A., Pellicano R., Leone N., Berrutti M., Turri F., Rizzetto M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med*. 2000;56:206–10.
65. Queiroz D.M., Rocha A.M., Rocha G.F., Cinque S.M., Oliveira A.G., Godoy A., Tanno H. Association between *Helicobacter pylori* infection and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. *Dig Dis Sci*. 2006;51:370–3.
66. Chen R., Fan X.G., Huang Y., Chen C.H. *In vitro* cytotoxicity of *Helicobacter pylori* on hepatocarcinoma HepG2 cells. *Ai Zheng*. 2004;23:44–9.
67. Zhang Y., Fan X.Y., Chen R., Xiao Z.Q., Feng X.P., Tian X.F., Chen Z.H. Comparative proteome analysis of untreated and *Helicobacter pylori*-treated HepG2. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3485–9.
68. Yong X., Tang Bo, Li Bo-S., Xie R., Hu C-J., Luo G., et al. *Helicobacter pylori* virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. *Cell Communication and Signaling*. 2015;13:30. DOI: 10.1186/s12964-015-0111-0
69. Garcia A., Feng Y., Parry N.M., McCabe A., Mobley M.W., Lertpiriyapong K., et al. *Helicobacter pylori* infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis. *Gut Microbes*. 2013;4:577–90.
70. Fox J.G., Feng Y., Theve E.J., Raczynski A.R., Fiola J.L., Doernste A.L., et al. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut*. 2010;59:88–97.
71. Rabelo-Goncalves E.M.A., Roesler B.M., Zeitune J.M.R. Extragastric manifestation of *Helicobacter pylori* infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol*. 2015,7(30):2968–3979. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2968

Сведения об авторах

Герман Серафима Вениаминовна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: svgerman@yandex.ru;
119992, г. Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1.

Бобровницкий Игорь Петрович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: iipb@mail.ru;
119992, г. Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 1.

Information about the authors

Serafima V. German* — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Centre of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: svgerman@yandex.ru.

Igor P. Bobrovniksky — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Centre of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: iipb@mail.ru.

Поступила: 30.03.2018

Received: 30.03.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Показатели рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.В. Маев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Проанализировать закономерности изменения основных показателей рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с НЭРБ, ЭРБ и ПБ в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы. Обследовано 69 пациентов. Среди них 19 пациентов с НЭРБ, 16 пациентов с ЭРБ, 14 пациентов с ПБ, а также 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу (КГ). В гендерной структуре преобладали мужчины ($n = 44$) по сравнению с женщинами ($n = 25$). Средний возраст обследованных пациентов составил 46 лет. Всем пациентам проводилась суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

Результаты. По данным суточной рН-импедансометрии общее время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе составило 2,4 % в КГ, 9 % в группе пациентов с НЭРБ, 20,25 % в группе пациентов с ЭРБ и 23,5 % у пациентов с ПБ ($p < 0,05$). Среднее количество кислых рефлюксов составило в КГ 22,5, в группе с НЭРБ 61, ЭРБ 77 и 86 у пациентов с ПБ ($p < 0,05$). Время химического клиренса в КГ 1,7 минуты, в группе пациентов с НЭРБ 2,2 минуты, в группе ЭРБ 2,9 минуты и 3 минуты в группе ПБ ($p < 0,05$). Средний ночной базальный импеданс в КГ 2483,5 Ом, в группе НЭРБ 1775,0 Ом, ЭРБ 771,0 Ом и ПБ 911,0 Ом ($p < 0,05$).

Нормальные показатели строения и функции ПЖП по данным манометрии высокого разрешения в КГ 85 %, у пациентов с НЭРБ 63 %, у пациентов с ЭРБ 25 % и ПБ 36 %. Наличие ГПОД и/или гипотонии НПС отмечались у 15 % пациентов КГ, 37 % пациентов с НЭРБ, 75 % пациентов с ЭРБ и 64 % пациентов с ПБ. Нормальные показатели двигательной функции грудного отдела пищевода наблюдались у КГ (85 %) и пациентов с НЭРБ (79 %). У пациентов с ЭРБ и ПБ нормальная моторика отмечалась в 25 и 29 % случаев соответственно. Нарушения двигательной функции грудного отдела пищевода в КГ были представлены в 10 % случаев неэффективной перистальтикой и гиперсократимостью в виде дистального эзофагоспазма в 5 % случаев. В группе НЭРБ у 16 % пациентов выявлялась неэффективная перистальтика, у 5 % пациентов гиперсократимость в виде гиперконтрактильного пищевода. В группах пациентов с ЭРБ и ПБ расстройства двигательной функции грудного отдела пищевода преимущественно были представлены неэффективной перистальтикой — у 75 и 50 % пациентов соответственно. Кроме того, в группе пациентов с ПБ в 21 % случаев наблюдались расстройства моторной функции в виде отсутствия сокращений грудного отдела пищевода.

Выводы. Увеличение уровня экспозиции кислоты, количества кислых рефлюксов, замедление химического клиренса, снижение значений среднего ночного базального импеданса, а также расстройства структуры и функции пищеводно-желудочного перехода и моторики грудного отдела пищевода ассоциированы с тяжестью ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, суточная рН-импедансометрия пищевода, манометрия пищевода высокого разрешения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка. Работа выполнена в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ госрегистрации АААА-А16-116042810060-3).

Для цитирования: Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Показатели рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):23–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35>

Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease

Igor V. Maev, Elena V. Barkalova, Maria A. Ovsepyan, Dmitry N. Andreev, Yury A. Kucheryavyi

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of the study is to analyze the regularities of changes in the basic indicators of esophageal pH-impedance monitoring and high-resolution manometry in patients with non-erosive reflux disease (NERD), erosive reflux disease (ERD) and Barrett's esophagus (BE) in comparison with healthy individuals.

Materials and methods. 69 patients were examined, including 19 patients with NERD, 16 patients with ERD, 14 patients with BE and 20 individuals comprising the control group (CG). The gender structure was as follows: 44 male and 25 female patients. The average age of the examined patients was 46 years. All patients underwent 24-hour esophageal pH-impedance monitoring and high resolution manometry.

Results. According to the data of 24-hour pH-impedance monitoring, the total time in the esophagus with pH < 4 was 2.4 % in the control group, 9 % in the NERD group, 20.25 % in the ERD group and 23.5 % in the patients with BE ($p < 0.05$). The average number of acid refluxes was 22.5 in CG, 61 in the NERD group, 77 in the ERD group and 86 in patients with BE ($p < 0.05$). The time of chemical clearance was 1.7 minutes in CG, 2.2 minutes in the group of patients with NERD, 2.9 minutes in the ERD group and 3 minutes in the BE group ($p < 0.05$). The mean nocturnal baseline impedance was 2483.5 Ohm in CG, 1775.0 Ohm in the NERD group, 771.0 Ohm in the ERD group and 911.0 Ohm in the BE group ($p < 0.05$).

The normal parameters of the esophagogastric junction (EGJ) structure and function according to the data of high-resolution manometry were observed among 85 % of the control group, 63 % of patients with NERD, 25 % of patients with ERD and 36 % of BE group. The presence of hiatal hernia (HH) and/or hypotension of lower esophageal sphincter (LES) was observed in 15 % of patients from the CG, in 37 % of patients with NERD, in 75 % of patients with ERD and in 64 % of patients with BE. The normal parameters of the motor function of the esophagus were observed in CG (85 %), as well as in patients with NERD (79 %). In patients with ERB and BE, normal motor activity was noted in 25 % and 29 % of the cases, respectively. Disturbances of the motor function of the thoracic esophagus in CG were represented in 10 % of the cases by ineffective peristalsis and hypercontractility in the form of distal esophagospasm in 5 % of the cases. In the NERD group, 16 % of patients had ineffective peristalsis and 5 % of patients had hypercontractility in the form of a hypercontractile esophagus. In patients of ERD and BE groups, the disorders of the motor function of the thoracic esophagus were predominantly represented by ineffective peristalsis, in 75 % and 50 % of the patients, respectively. In addition, in the group of patients with BE, in 21 % of the cases, motor function disorders were observed in the form of absence of thoracic esophagus contractions.

Conclusion. It is shown that such indicators as increased level of acid exposure, increased amount of acid reflux, slowed chemical clearance, lowered mean nocturnal baseline impedance, as well as disorders in the structure and function of the esophageal-gastric junction and motility of the thoracic esophagus are associated with the severity of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, diurnal esophageal pH-impedance monitoring, high-resolution esophageal manometry

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

Financial support. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. of state registration AAAA-A16-116042810060-3).

For citation: Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A. Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):23–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35>

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает значимое место среди заболеваний желудочно-кишечного тракта, имея распространенность 8–33 % по всему миру и охватывая все возрастные группы без гендерных отличий [1]. Согласно определению Монреальского консенсуса (2006 г.), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложне-

ний [2]. Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), ГЭРБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофа-

гита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем — цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Барретта (ПБ)) [3].

ГЭРБ представлена множеством фенотипов в зависимости от клинических проявлений, эндоскопической картины, сопутствующих моторных расстройств и т.д. Эндоскопически можно выделить две основные формы ГЭРБ [3]: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), составляющую 60–65 % всех случаев, и эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ), выявляемую у 30–35 % пациентов. Анализ эпидемиологических исследований демонстрирует, что распространенность симптомов ГЭРБ среди взрослого населения достигает 40 % [3]. В России распространенность ГЭРБ составляет в среднем 13,3 % [4], однако в московском регионе достигает 23,6 %, что является одним из самых высоких показателей среди западной популяции [5].

Актуальность изучения особенностей ГЭРБ обусловлена не только стремлением улучшить диагностику, лечение и, как следствие, качество жизни пациентов, но и ее ролью в развитии аденокарциномы пищевода (АКП). Метаанализ популяционных исследований, проведенных к 2010 году, показал, что при еженедельном наличии симптомов ГЭРБ риск развития АКП увеличивается примерно в 5 раз [6]. Считается, что у предрасположенных лиц патологический гастроэзофагеальный рефлюкс может привести к эрозивному эзофагиту, а затем к формированию кишечной метаплазии (ПБ) вследствие нарушения процессов физиологической регенерации слизистой оболочки пищевода. Как правило, АКП развивается только как осложнение при ПБ, который является следствием хронической ГЭРБ. При этом у пациентов с ПБ риск развития АКП в 30–125 раз выше, чем в общей популяции [7].

Среди методов исследования помимо клинического, эндоскопического все шире используются суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения. Эти современные методы занимают значимое место в дифференциальной диагностике ГЭРБ и других состояний, в определении так называемых фенотипов болезни, в выявлении патогенетических механизмов, лежащих в основе возникновения симптомов, а также обуславливающих резистентное течение ГЭРБ, в определении прогноза лечения пациентов как консервативного, так и хирургического [8, 9].

Суточная рН-импедансометрия является золотым стандартом выявления рефлюксов. С помощью рН-электродов и ряда импеданс-датчиков мы имеем возможность обнаружить все рефлюксы (жидкий, газовый или смешанный) независимо от кислотности и определить высоту их распространения [10]. Таким образом, исследование позволяет с высокой точностью установить диагноз ГЭРБ путем выявления патологических рефлюксов в пищеводе, что имеет особое значение в случае предполагаемой НЭРБ. Кроме того, с помощью рН-

импедансометрии можно определить, есть ли связь имеющихся у пациента симптомов с рефлюксами, как пищеводных, так и внепищеводных, а также оценить эффективность проводимой антисекреторной терапии, что также важно в случаях осложненного течения ГЭРБ, то есть для пациентов с ПБ [11]. Однако следует отметить высокую стоимость исследования, ограниченную доступность и необходимость наличия высококвалифицированных специалистов для интерпретации данных.

Согласно рекомендациям РГА, план обследования пациентов с ГЭРБ включает проведение *манометрии пищевода* [3]. Манометрическое исследование не является прямым методом диагностики ГЭРБ, однако может давать дополнительную информацию о состоянии моторной функции пищевода и сфинктерного аппарата, что позволяет определить прогноз течения заболевания, а также исключить состояния со сходной симптоматикой [12]. В первую очередь манометрия становится актуальной при неэффективной или недостаточно эффективной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) и особенно в случае решения вопроса об антирефлюксном хирургическом лечении пациентов с различными формами ГЭРБ и ПБ [11, 13]. При персистирующих симптомах ГЭРБ манометрия позволяет выявлять различные моторные расстройства пищевода и, кроме того, исключать другие заболевания пищевода, сопровождающиеся схожей с ГЭРБ симптоматикой, а также помогает в динамике оценивать эффективность терапии, направленной на коррекцию моторных нарушений [11, 14].

Цель исследования — проанализировать закономерности изменения основных показателей рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с НЭРБ, ЭРБ и ПБ в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы исследования

В лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе отделения гастроэнтерологии и паллиативной терапии НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» проспективно было обследовано 69 пациентов. Среди них 19 пациентов с НЭРБ, 16 пациентов с ЭРБ, 14 пациентов с ПБ, а также 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу (КГ). В гендерной структуре преобладали мужчины ($n = 44$) по сравнению с женщинами ($n = 25$). Средний возраст обследованных пациентов составил 46 лет (табл. 1).

Распределение пациентов на группы базировалось на основании предъявляемых жалоб, анамнеза заболевания, результатов эзофагогастроуденоскопии (в случаях подозрения на ПБ с множественной 4-квadrантной биопсией измененной слизистой), а также данных суточного рН-импеданс-мониторирования.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу в группах
Table 1. Patient distribution according to age and gender in groups

	КГ CG	НЭРБ NERD	ЭРБ ERD	ПБ BE	Всего Total
Пациенты, <i>n</i> (%) Patients, <i>n</i> (%)	20 (29)	19 (27,5)	16 (23,2)	14 (20,3)	69 (100)
Средний возраст (диапазон), лет Average age (range), years	40,3 (22–58)	49,1 (30–82)	47,8 (29–69)	46,5 (37–68)	45,9 (22–82)
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	10 (50)	12 (63,2)	11 (68,8)	11 (78,6)	44 (63,8)
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	10 (50)	7 (36,8)	5 (31,2)	3 (21,4)	25 (36,2)

КГ — контрольная группа; НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь; ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь; ПБ — пищевод Барретта; *n* — количество пациентов.

CG — control group; NERD — non-erosive reflux disease; ERD — erosive reflux disease; BE — Barrett's esophagus; *n* — the number of patients.

В соответствии с протоколом исследования всем пациентам проводилась суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высококого разрешения.

Для проведения 24-часовой рН-импедансометрии использовался амбулаторный рН-рекордер для суточной рН-импедансометрии ОНМЕГА (Medical Measurement Systems, Нидерланды). Мониторинг всем пациентам проводился без приема ими ИПП.

Первичной целью суточного рН-импеданс-исследования являлась диагностическая. Одним из главных показателей оценивался процент времени с рН < 4 за сутки (экспозиция кислоты в пищеводе), который в начале настоящего исследования считался критерием диагноза ГЭРБ при значении > 4,5 % [15]. Однако, согласно новым международным рекомендациям в рамках Лионского консенсуса, опубликованном в 2018 году, было принято считать экспозицию кислоты патологической при значении > 6 % [8]. В связи с чем были пересмотрены данные рН-импедансометрии 25 пациентов, составлявших на промежуточном этапе исследования группу ГЭРБ. Все пациенты имели процент времени с рН < 4 за сутки > 6 %, что позволило не исключать их из исследования. При дальнейшем наборе пациентов также диагностическим критерием ГЭРБ считалась экспозиция кислоты в пищеводе > 6 % за сутки.

Также оценивалось количество кислых рефлюксов (с рН < 4), хотя данный показатель имеет лишь дополнительное диагностическое значение.

Обобщенный показатель DeMeester, учтывавшийся на начальном этапе исследования, было принято исключить из оценки ввиду его расчета на основании не соответствующего Лионскому консенсусу значения экспозиции кислоты > 4,5 %, а также в связи с уже редким его использованием в целом.

Важным диагностическим критерием выступало наличие связи симптомов с рефлюксами [16], которая определялась на основании значений таких

показателей, как индекс симптома (SI, symptom index) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (SAP, symptom association probability).

На основании данных критериев 49 пациентов из 69 были отнесены в целом к группе с ГЭРБ с распределением на подгруппы НЭРБ, ЭРБ и ПБ в соответствии с результатами эзофагогастродуоденоскопии (с биопсией при подозрении на ПБ).

Согласно цели исследования, также по результатам суточной рН-импедансометрии в представленных группах пациентов проводился сравнительный анализ таких показателей, как процент времени с рН < 4 за сутки, количество кислых рефлюксов (с рН < 4), время химического пищевода клиренса и средний ночной базальный импеданс.

Для проведения манометрии пищевода высококого разрешения использовался твердотельный катетер с 36 круговыми датчиками давления, расположенными на расстоянии 1 см друг от друга, а анализ данных производился с помощью специализированного программного обеспечения Medical Measurements Systems (MMS, The Netherlands). Исследование проводилось в отсутствие приема препаратов, влияющих на моторную функцию пищевода, у всех пациентов. Использовалась стандартная методика с 10 глотками воды по 5 мл в положении пациента лежа на спине. Оценка двигательной функции пищевода и его сфинктерного аппарата производилась путем анализа автоматически рассчитанных параметров: IRP, DCI, CDP, DL, Breaks (табл. 2) с последующей оценкой результатов согласно Чикагской классификации 3 пересмотра (2015 г.) (рис. 1) [17].

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 14.8.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 Pro (США). Проверка нормальности распределения вариационных рядов осуществлялась с использованием составного критерия Д'Агостино — Пирсона. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметри-

Таблица 2. Основные параметры манометрии пищевода высокого разрешения [17]

Table 2. Basic parameters of esophageal high-resolution manometry [17]

Программные параметры Program parameters	Значение параметров Parameter meaning	Норма Norm
IRP, Integrated Relaxation Pressure Суммарное давление расслабления, СДР	Показатель проходимости пищеводно-желудочного перехода Index of the patency of esophagogastric junction	до 28 мм рт. ст.* up to 28 mm Hg*
DCI, Distal Contractile Integral Интегральная сократимость дистального сегмента, ИСДС	Показатель сократительной способности дистального отдела пищевода Index of the contractility of distal esophagus	450–8000 мм рт. ст. × с × см 450–8000 mm Hg × s × cm
CDP, Contractile Deceleration Point Точка замедления сокращения	Точка, в которой происходит замедление распространения перистальтической волны в дистальном направлении The point where the distribution of peristaltic wave in the distal direction decelerates	
DL, Distal Latency Латентный период дистального сегмента, ЛПДС	Время от начала раскрытия ВПС до точки замедления сокращения грудного отдела пищевода Time passing from the beginning of disclosure of upper esophageal sphincter to the point of deceleration of thoracic esophagus contraction	≥ 4.5 с ≥ 4.5 s
Breaks Разрывы перистальтики	Зона пищевода с давлением менее 20 мм рт. ст., которая считается «выпавшей» из сокращения Esophagus zone with pressure less than 20 mm Hg, which is considered excluded from the contraction	< 5 см < 5 cm

* Для твердотельного катетера.

* For solid-body catheter.

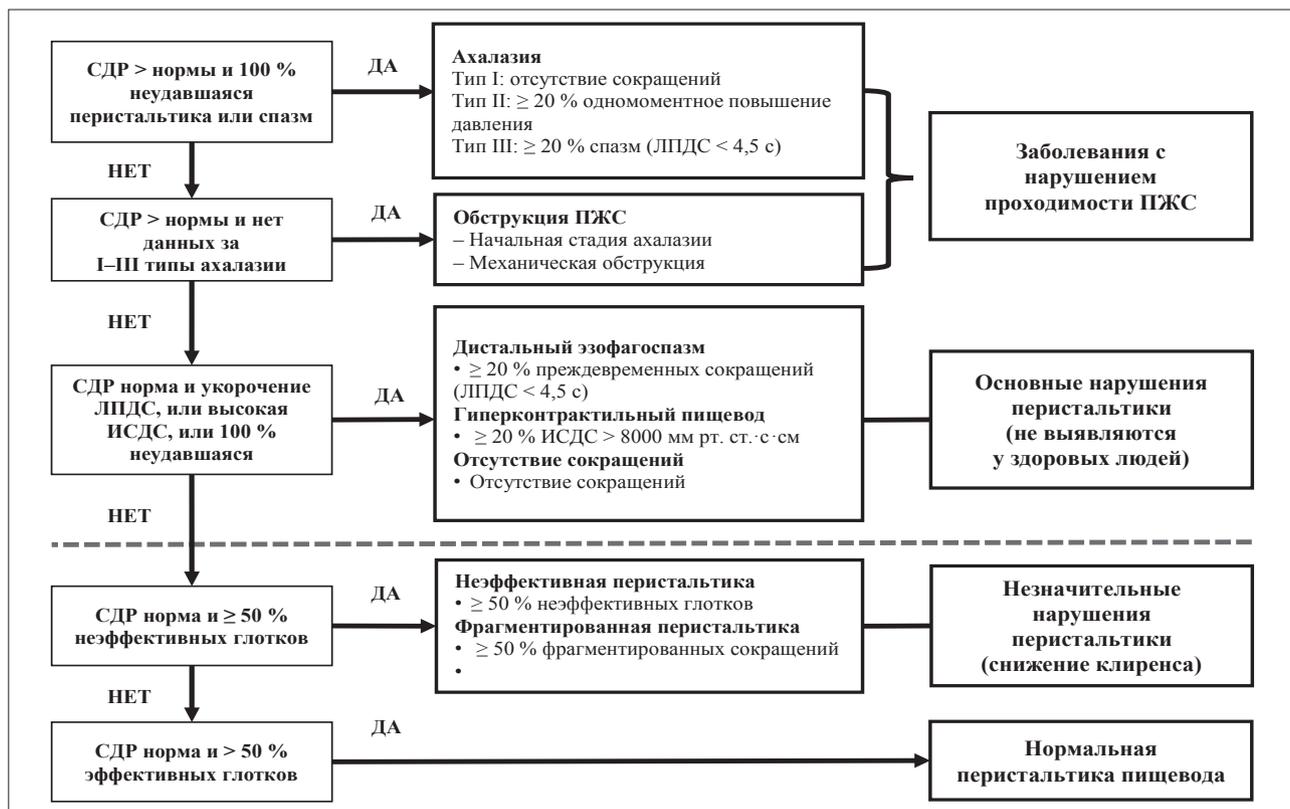


Рис. 1. Чикагская классификация III пересмотра [17]

Fig. 1. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0 [17]

ческого U -критерия Манна — Уитни и параметрического критерия Фишера. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительные данные по результатам 24-часовой рН-импедансометрии

Одним из главных критериев в диагностике ГЭРБ являлось значение общего времени с $\text{pH} < 4 > 6\%$ за сутки [8]. В КГ данный показатель в среднем составил 2,4 % (95 ДИ: 1,20–3,08). Соответственно, в остальных группах экспозиция кислоты превышала нормальные значения как дифференциальный критерий ГЭРБ. При сравнении общего времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе в целом наблюдалось повышение его значения от менее к более тяжелым формам ГЭРБ и составило 9 % (95 % ДИ: 7,86–12,89) в группе пациентов с НЭРБ, 20,25 % (95 % ДИ: 13,55–27,42) в группе пациентов с ЭРБ и 23,5 % (95 % ДИ: 9,79–40,10) у пациентов с ПБ (рис. 2). Достоверные различия были отмечены между КГ и группами НЭРБ, КГ и ЭРБ, КГ и ПБ, а также НЭРБ и ЭРБ ($p < 0,05$).

Во всех группах оценивалось количество кислых рефлюксов за сутки и производился сравнительный анализ. Согласно отечественным данным, нормальное количество рефлюксов не должно превышать 50 в сутки [16]. По международным рекомендациям принято считать нормальным количеством кислых рефлюксов за сутки до 40, а свыше 80 — несомненно патологическим [8]. В среднем у КГ количество рефлюксов с $\text{pH} < 4$ составило 22,5 (95 % ДИ: 14,51–35,98). В остальных группах данный показатель превышал нормальные значения. Так, при сравнительной оценке среднего количества кислых рефлюксов отмечалось значи-

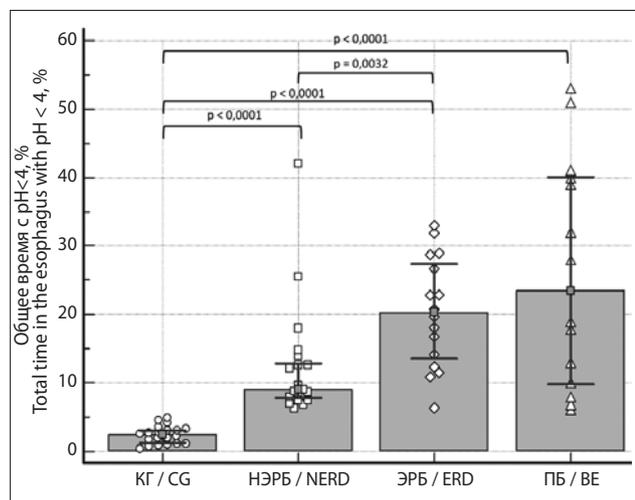


Рис. 2. Сравнительные данные по оценке общего времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе.

Fig. 2. Comparative data on the assessment of the total time in the esophagus with $\text{pH} < 4$

тельно большее их число в группах с ЭРБ (77 рефлюксов; 95 % ДИ: 56,20–139,70) и ПБ (86 рефлюксов; 95 % ДИ: 65,44–103,77), то есть при более тяжелых формах ГЭРБ, чем в группе пациентов с НЭРБ (61 рефлюкс; 95 % ДИ: 39,78–74,09) (рис. 3). Различия между КГ и группами НЭРБ, ЭРБ и ПБ, а также НЭРБ и группой ПБ оказались статистически достоверны ($p < 0,05$).

При оценке времени химического клиренса отмечалось его увеличение в среднем до 2,9 минуты (95 % ДИ: 1,76–4,48) в группе ЭРБ и 3 минут (95 % ДИ: 2,54–4,71) в группе ПБ, в то время как в КГ данный показатель составил 1,7 минуты (95 % ДИ: 1,21–2,43) и в группе пациентов с НЭРБ 2,2 минуты (95 % ДИ: 1,47–2,74), что

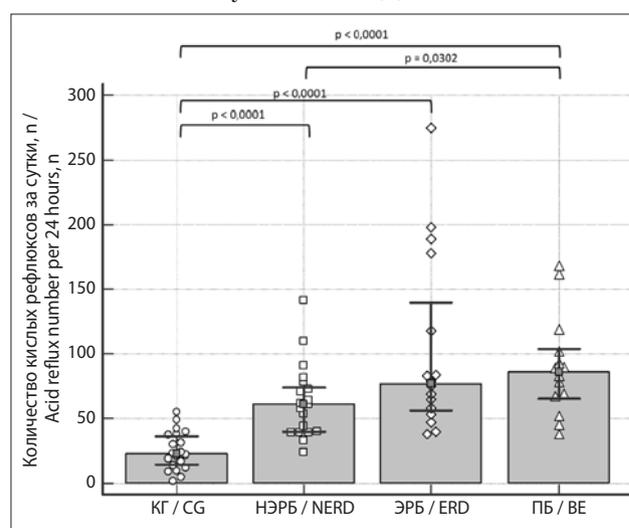


Рис. 3. Сравнительные данные по оценке количества кислых рефлюксов за сутки

Fig. 3. Comparative data on the assessment of the acid reflux number per 24 hours

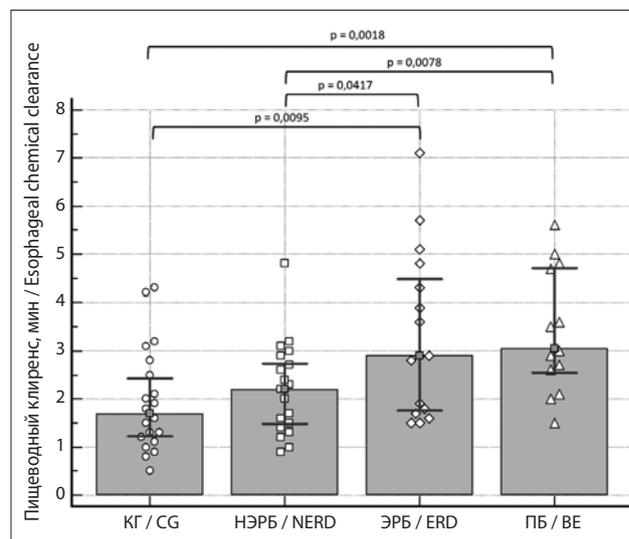


Рис. 4. Сравнительные данные по оценке времени химического пищевода клиренса

Fig. 4. Comparative data on the assessment of the time of esophageal chemical clearance

не превышало нормальных значений (2–3 минуты) [18] (рис. 4). При статистической обработке данных различия между КГ и группами ЭРБ и ПБ, а также между НЭРБ и группами ЭРБ и ПБ оказались статистически достоверны ($p < 0,05$).

По результатам суточной рН-импедансометрии оценивался новый параметр: средний ночной базальный импеданс, косвенно отражающий состояние слизистой оболочки пищевода в дистальном отделе. Средний ночной базальный импеданс рассчитывается как среднее значение в течение трех 10-минутных периодов с интервалом в час в ночное время на уровне 3 и 5 см от верхнего края НПС [19]. В целом отмечалось снижение значений в группах пациентов с ГЭРБ по сравнению с КГ (2483,5 Ом; 95 % ДИ: 2333,0–2596,6). При этом более значительное снижение выявлялось в группах с ЭРБ (771,0 Ом; 95 % ДИ: 586,9–1189,0) и ПБ (911,0 Ом; 95 % ДИ: 737,2–1223,6) относительно группы пациентов с НЭРБ (1775,0 Ом; 95 % ДИ: 1034,4–2126,6) (рис. 5). Различия по показателю среднего ночного базального импеданса на уровне дистального отдела пищевода между КГ и группами НЭРБ, ЭРБ и ПБ, а также между НЭРБ и группами ЭРБ и ПБ оказались статистически достоверны ($p < 0,05$).

Сравнительные данные по результатам манометрии пищевода высокого разрешения

В ходе исследования на основании данных манометрии пищевода высокого разрешения

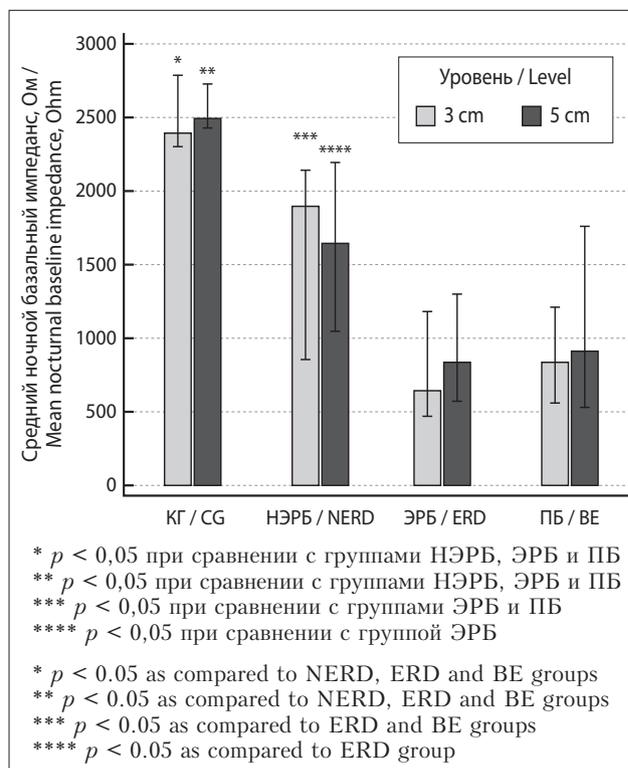


Рис. 5. Сравнительные данные по оценке среднего ночного базального импеданса

Fig. 5. Comparative data on the assessment of the mean nocturnal baseline impedance

Таблица 3. Морфология пищеводно-желудочного перехода

Table 3. Morphology of the esophagogastric junction

Морфологический тип ПЖП EGJ morphological type	Характеристика ПЖП EGJ characteristic
I тип Type I	<ul style="list-style-type: none"> единая зона высокого давления, представленная НПС и НД single-peaked pressure zone, represented by the lower esophageal sphincter (LES) and the crural diaphragm (CD) ТИД* – у проксимального края НПС RIP* – near the proximal edge of LES
II тип Type II	<ul style="list-style-type: none"> 2 зоны высокого давления, представленные НПС и НД, разделение не более 2 см, давление между зонами выше, чем в желудке double-peaked pressure zone, represented by LES and CD; division not more than 2 cm, pressure between zones is higher than in the stomach ТИД – на уровне НД RIP – at the CD level
IIIa тип («закрытая» ГПОД) Type IIIa («closed» hiatal hernia)	<ul style="list-style-type: none"> разделение НПС – НД более 2 см LES – CD division is more than 2 cm давление между НПС и НД ниже или равно давлению в желудке pressure between LES and CD is lower or equal to the pressure in stomach ТИД – на уровне НД RIP – at the CD level
IIIb тип («открытая» ГПОД) Type IIIb («open» hiatal hernia)	<ul style="list-style-type: none"> разделение НПС – НД более 2 см LES – CD division is more than 2 cm давление между НПС и НД равно давлению в желудке pressure between LES and CD is equal to the pressure in stomach ТИД – на уровне НПС RIP – at the LES level

* Точка инверсии дыхания.

* Respiratory inversion point (RIP).

было проанализировано 690 глотков. Производилась оценка морфологии и двигательной функции пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) и состояния моторики грудного отдела пищевода.

В 3 пересмотре Чикагской классификации были отражены результаты научных работ, изучающих особенности строения, функцию ПЖП и влияние на вероятность возникновения гастроэзофагеальных рефлюксов. Рабочая группа по изучению моторики рассмотрела и согласовала 4 морфологических типа ПЖП (табл. 3). Манометрия позволяет визуализировать оба компонента ПЖП, а именно НПС и ножки диафрагмы (НД), формирующие давление покоя ПЖП. При этом давление покоя НПС относительно постоянная величина, а давление НД увеличивается на вдохе, что усиливает барьер и предотвращает возникновение рефлюкса, когда внутригрудное давление становится отрицательным. Следовательно, рефлюксы чаще регистрируются при II и III морфологических типах ПЖП, когда имеется разделение НПС и НД в области ПЖП, что соответствует грыже пищевода отверстия диафрагмы (ГПОД) [17]. На основании данных манометрических критериев оценивалось наличие или отсутствие ГПОД в исследуемых группах (рис. 6).

По полученным данным, нормальные показатели строения и функции ПЖП преимущественно наблюдались в КГ (85%), а также у большинства пациентов с НЭРБ (63%), в то время как у пациентов с ЭРБ и ПБ лишь в 25 и 36% случаев соответственно. Наличие ГПОД и/или гипотонии НПС отмечались у 15% пациентов КГ и 37% пациентов с НЭРБ, тогда как в группах пациентов с ЭРБ и ПБ данные расстройства встречались значительно чаще — в 75 и 64% случаев соответственно (рис. 7). При статистической обработке результатов были выявлены достоверные различия по частоте регистрации нормальной моторики между КГ и ЭРБ ($p = 0,000506$), КГ и ПБ ($p = 0,004752$), КГ и НЭРБ + ЭРБ ($p = 0,004857$), КГ и НЭРБ + ЭРБ + ПБ ($p = 0,004857$).

В целом, нарушенные показатели строения и функции ПЖП являлись независимыми факторами риска как ЭРБ, так и ПБ с комбинированным отношением шансов 13,22 (95% ДИ: 3,0869–56,636) (рис. 8).

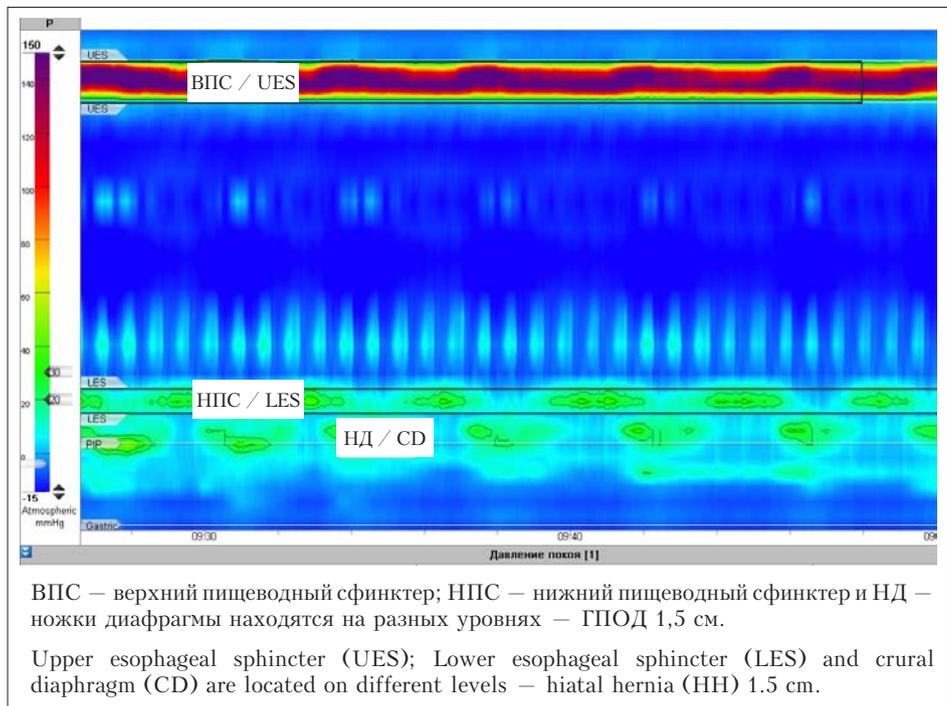


Рис. 6. ГПОД. Пациент К., 46 л. Пищевод Барретта.

Fig. 6. Hiatal hernia (HH). Patient K., 46 years old. Barrett's esophagus

С целью оценки двигательной функции грудного отдела пищевода использовались такие манометрические параметры, как DCI, CDP, DL, Breaks (табл. 2), на основании анализа которых согласно Чикагской классификации давалось заключение о наличии или отсутствии моторных расстройств. Полученные данные позволяют сделать вывод о достоверном различии по среднему показателю интегральной сократимости дистального сегмента между КГ и ЭРБ, КГ и ПБ, а также КГ и всей популяцией пациентов с ГЭРБ и ПБ (рис. 9) ($p < 0,05$).

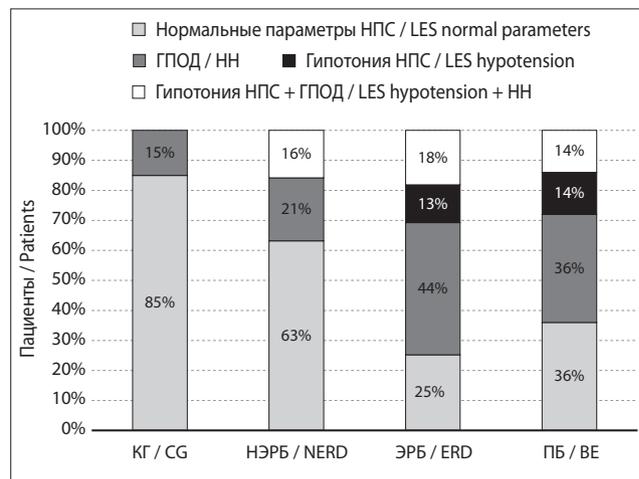


Рис. 7. Манометрические данные по оценке морфологии и двигательной функции ПЖП.

Fig. 7. Manometric data on the assessment of EGJ morphology and motor function

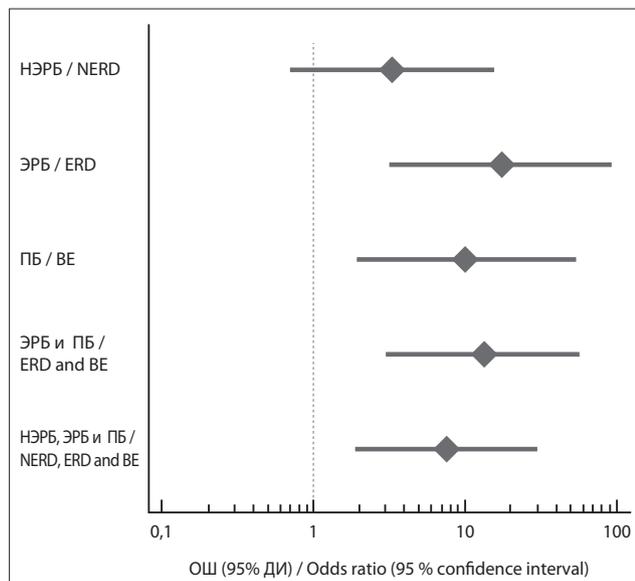


Рис. 8. Ассоциация нарушенных показателей строения и функции ПЖП с риском развития различных вариантов ГЭРБ в сравнении с КГ

Fig. 8. Disturbed parameters of EGJ morphology and function associated with the risk of the development of various GERD forms in comparison with the control group (CG)

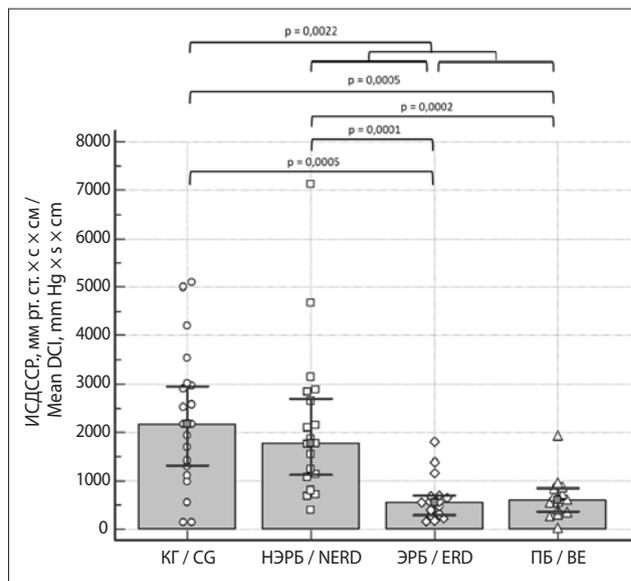
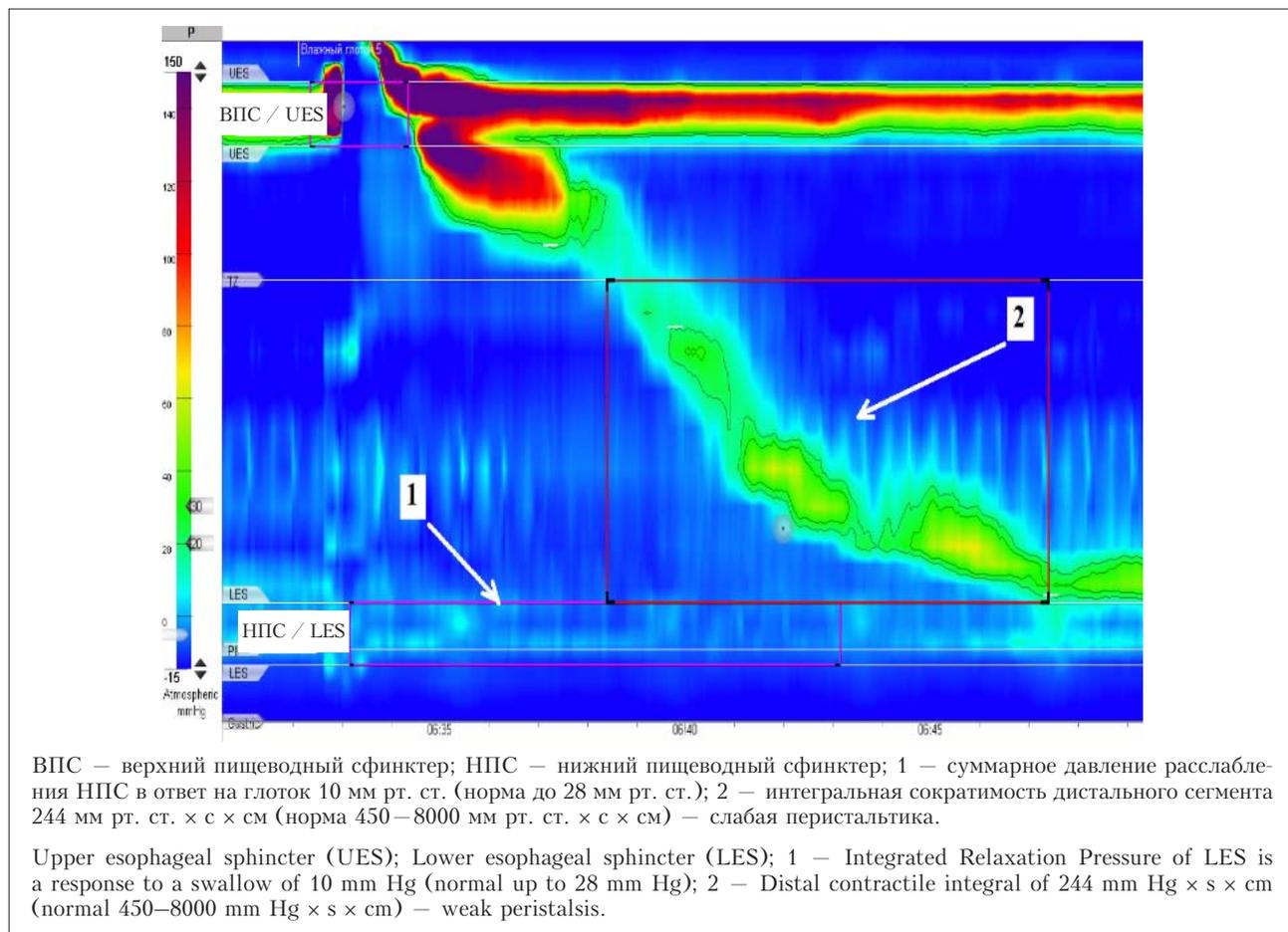


Рис. 9. Манометрические данные по оценке показателя DCI (интегральная сократимость дистального сегмента) между группами

Fig. 9. Manometric data on the assessment of DCI (Distal Contractile Integral) between the groups



ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер; 1 — суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток 10 мм рт. ст. (норма до 28 мм рт. ст.); 2 — интегральная сократимость дистального сегмента 244 мм рт. ст. x с x см (норма 450–8000 мм рт. ст. x с x см) — слабая перистальтика.

Upper esophageal sphincter (UES); Lower esophageal sphincter (LES); 1 — Integrated Relaxation Pressure of LES is a response to a swallow of 10 mm Hg (normal up to 28 mm Hg); 2 — Distal contractile integral of 244 mm Hg x s x cm (normal 450–8000 mm Hg x s x cm) — weak peristalsis.

Рис. 10. Неэффективная перистальтика. Пациентка К., 67 лет. ГЭРБ, эрозивная форма

Fig. 10. Ineffective peristalsis. Patient K., 67 years old. GERD, erosive form

Нормальные показатели двигательной функции грудного отдела пищевода наблюдались у большинства пациентов КГ (85 %) и пациентов с НЭРБ (79 %). У пациентов с ЭРБ и ПБ нормальная моторика отмечалась в 25 и 29 % случаев соответственно. Нарушения двигательной функции грудного отдела пищевода в КГ были представлены в 10 % случаев неэффективной перистальтикой и гиперсократимостью в виде дистального эзофагоспазма в 5 % случаев. В группе НЭРБ у 16 % пациентов выявлялась неэффективная перистальтика, у 5 % пациентов — гиперсократимость в виде гиперконтрактильного пищевода. В группах пациентов с ЭРБ и ПБ расстройства двигательной функции грудного отдела пищевода преимущественно были представлены неэффективной перистальтикой — у 75 и 50 % пациентов соответственно (рис. 10). Кроме того, в группе пациентов с ПБ в 21 % случаев наблюдались тяжелые расстройства моторной функции в виде отсутствия сокращений грудного отдела пищевода (рис. 11). При статистической обработке полученных данных было отмечено, что нормальные показатели двигательной функции грудного отдела пищевода достоверно различались при сравнении КГ и групп ЭРБ ($p = 0,000506$), ПБ ($p = 0,001390$) и их сочетании ($p = 0,032319$). Помимо этого, достоверные различия были отмечены при регистрации неэффективной перистальтики между КГ и ЭРБ ($p = 0,000104$), КГ и ПБ ($p = 0,016818$), КГ и НЭРБ + ЭРБ ($p = 0,000311$), КГ и НЭРБ + ЭРБ + ПБ ($p = 0,000280$).

Согласно результатам данного исследования, неэффективная перистальтика грудного отдела пищевода являлась независимым фактором риска как ЭРБ, так и ПБ с комбинированным отношением шансов 15,54 (95 % ДИ: 3,019–80,043) (рис. 12).

Целью настоящего исследования было выявить закономерности изменения основных показателей суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с НЭРБ, ЭРБ и ПБ в сравнении с КГ.

Результаты суточного рН-импедансмониторирования выявляют более высокие показатели экспозиции кислоты в пищеводе и количества кислых рефлюксов, а также увеличение времени химического клиренса в группе ГЭРБ по сравнению с КГ. При этом значения этих показателей усугубляются по мере возрастания тяжести ГЭРБ: от НЭРБ к ЭРБ и ПБ, что отражает взаимосвязь между более длительным воздействием кислого рефлюктата и степенью повреждения слизистой оболочки пищевода. По данным Savarino E. et al. также было отмечено, что время с $pH < 4$ было достоверно больше в группе ЭРБ (7,4 %) по сравнению с группой НЭРБ (4,2 %) и КГ (0,7 %). Также было выявлено увеличение количества кислых рефлюксов в группах с ЭРБ (51) и НЭРБ (34) по отношению к КГ (17), а время химического клиренса превышало нормальные значения у пациентов с ЭРБ

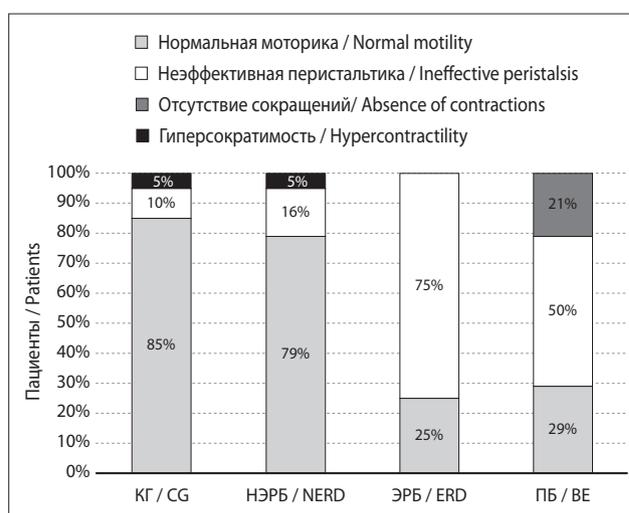


Рис. 11. Манометрические данные по оценке двигательной функции грудного отдела пищевода

Fig. 11. Manometric data on the assessment of the esophagus motor function

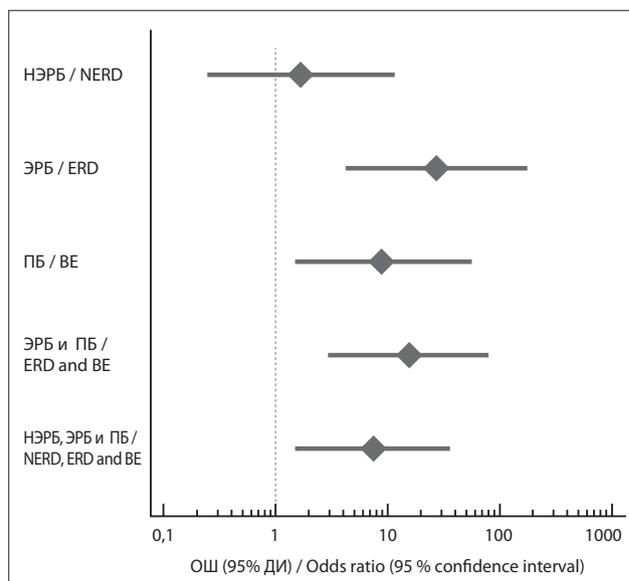


Рис. 12. Ассоциация неэффективной перистальтики грудного отдела пищевода с риском развития различных вариантов ГЭРБ в сравнении с КГ

Fig. 12. Ineffective peristalsis of the esophagus associated with the risk of the development of various GERD forms in comparison with the control group (CG)

относительно группы с НЭРБ [20]. Сходные результаты демонстрируют и другие исследования пациентов с ГЭРБ [18, 21, 22].

Кроме того, в настоящем исследовании оценивался средний ночной базальный импеданс. Была выявлена тенденция к снижению значений данного показателя у пациентов с НЭРБ относительно КГ (1775,0 и 2483,5 Ом соответственно) и еще более выраженное снижение в группах с ЭРБ (771,0 Ом) и ПБ (911,0 Ом). Таким образом можно предполагать, что средний ночной базальный импеданс

косвенно свидетельствует о наличии поражения слизистой оболочки пищевода, что согласуется с данными ряда исследований, в которых была отмечена связь низких значений показателя с наличием воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, в том числе при ГЭРБ [23–27]. Также при комплексном анализе полученных рН-импеданс данных можно отметить, что уровень среднего ночного базального импеданса обратно пропорционален значениям времени с $\text{pH} < 4$ — чем дольше оказывается агрессивное воздействие соляной кислоты на слизистую пищевода, тем более выражены ее изменения, что отражается в более низких значениях среднего ночного базального импеданса. Данные закономерности отражены и в других исследованиях [10, 27, 28]. Следует отметить, что согласно Европейскому консенсусу специалистов рекомендовано использовать оценку среднего ночного базального импеданса в анализе результатов рН-импедансометрии [8]. И хотя в настоящее время данный показатель не имеет принятых нормативов и требует дальнейшего изучения, в целом его оценка позволяет дифференцировать пациентов с ГЭРБ и без ГЭРБ в условиях отсутствия эндоскопических данных [29].

По результатам манометрии пищевода высокого разрешения было выявлено, что частота встречаемости нарушений со стороны ПЖП в виде ГПОД и/или гипотонии НПС растет от 15 % в КГ до 37 % у пациентов с НЭРБ, 75 % в группе ЭРБ и 64 % в группе с ПБ. В целом наиболее часто гипотония НПС и ГПОД встречались в группе с ЭРБ. В исследовании Savarino E. et al. (2011 г.) также наблюдалось увеличение частоты обнаружения ГПОД и гипотонии НПС в группах с ЭРБ и ПБ в сравнении с пациентами с НЭРБ, однако данные расстройства преобладали у пациентов с ПБ [25]. По данным Hoesj F. et al. (2015 г.), полученным при сравнительном анализе 69 пациентов с ГЭРБ и 40 здоровых добровольцев, пациенты с ГЭРБ имели более низкие значения давления покоя НПС и значительно чаще в этой группе выявлялась ГПОД в сравнении с контрольной группой [30], что полностью согласуется с результатами настоящего исследования.

При оценке двигательной функции грудного отдела пищевода также отмечено, что моторные нарушения в КГ пациентов и пациентов с НЭРБ встречаются сравнительно реже (в 15 и 21 % случаев соответственно), чем в группах с ЭРБ и ПБ (в 75 и 71 % случаев соответственно). Наиболее частым моторным расстройством в целом являлась неэффективная перистальтика пищевода, которая значительно преобладала в группах пациентов

с ЭРБ и ПБ (75 и 50 % соответственно) по сравнению с КГ и пациентами с НЭРБ (10 и 16 % соответственно). По данным Rerych K. et al. (2017 г.), а также других исследователей, неэффективная перистальтика — наиболее частое расстройство двигательной функции пищевода у пациентов с ГЭРБ, которое ассоциировано с величиной экспозиции кислоты [31, 32]. В настоящем исследовании можно отметить, что в группах пациентов с ЭРБ и ПБ, у которых экспозиция кислоты была сравнительно выше, чем у КГ и пациентов с НЭРБ, также чаще выявлялась неэффективная перистальтика, а в группе с ПБ в 21 % случаев выявлялось отсутствие сокращений. Также существует взаимосвязь между нарушениями моторики и временем химического клиренса [20]. Так, в группах пациентов, где чаще встречались нарушения двигательной функции в виде неэффективной перистальтики и отсутствия сокращений (ЭРБ и ПБ), отмечался замедленный клиренс, что прослеживается также и в опубликованном исследовании Sanagapalli S. et al. (2018 г.) [33]. По данным ряда исследователей, среди моторных нарушений со стороны грудного отдела пищевода у пациентов с ПБ часто выявляется фрагментированная перистальтика [34], однако в ходе настоящего исследования в группе пациентов с ПБ данного типа расстройства моторики не наблюдалось.

Выводы

В целом увеличение уровня экспозиции кислоты, количества кислых рефлюксов, замедление химического клиренса, снижение значений среднего ночного базального импеданса, а также расстройства структуры и функции пищеводно-желудочного перехода и моторики грудного отдела пищевода ассоциированы с тяжестью ГЭРБ, о чем также свидетельствуют ряд иностранных исследований [21, 25, 32, 35]. Вероятно, чем более выражены нарушения моторики пищевода, тем более замедлен клиренс кислоты. В свою очередь, замедленный клиренс и снижение тонуса НПС ведут к увеличению времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе, что обуславливает тяжесть воздействия кислого рефлюктата на слизистую оболочку.

Таким образом, следует отметить важность и необходимость применения современных высокотехнологичных методов исследования, таких как суточная рН-импедансометрия и манометрия высокого разрешения, для более точной диагностики и определения тяжести ГЭРБ, что также немаловажно в случаях решения вопроса о хирургическом лечении пациентов.

Литература / References

1. El-Serag H., Sweet S., Winchester C., et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–80.
2. Vakil N., Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Заиратьянц 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., Baranskaia E.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavii Y.A., Storonova O.A., Andreev 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 (In Rus.)].
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. Результаты мультицентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (MEGRE). *Тер. Архив*. 2011;83:45–50 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., Butov M.A., Eremina E.Yu., Zinchuk L.I., Tsukanov V.V. Results of a multicenter trial «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» (MEGRE). *Ther. Archive*. 2011;83:45–50 (In Rus.)].
5. Bor S., Lazebnik L., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159–65.
6. Rubenstein J., Taylor J. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32:1222–7.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(2):4–12 [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavii Y.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017; 27(2):4–12 (In Rus.)].
8. Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus *Gut* Published Online First: 03 February 2018.
9. Gyawali C., Roman S., Bredenoord A., et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e13104.
10. Roman S., Gyawali C., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., Vela M., Tutuian R., Tatum R., Sifrim D., Keller J., Fox M., Pandolfino J., Bredenoord A. The GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017.
11. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Тер. архив*. 2017;89(2):76–83 [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavii Y.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease *Ther. Archive*. 2017;89(2):76–83 (In Rus.)].
12. Kessing B., Bredenoord A., Smout A. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Dec;9(12):1020–4.
13. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;2:9–14 [Andreev D.N., Kucheryavii Y.A. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2013;2:9–14 (In Rus.)].
14. Арутюнов Г.П., Мартынов А.И., Спасский А.А. Руководство по внутренней медицине. М., 2015 [Arutyunov G.P., Martynov A.I., Spassky A.A. Guide to Internal Medicine. Moscow, 2015 (In Rus.)].
15. Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Лямина С.В., Маев И.В. Оценка показателей рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищеводом Барретта. *Фарматека*. 2017;(20):50–56 [Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Kucheryavii Y.A., Lyamina S.V., Maev I.V. Evaluation of indicators of esophageal ph-impedance and high-resolution manometry in patients with various forms of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Pharmateca*. 2017;(20):50–56 (In Rus.)].
16. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей / под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. 32 с. [Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O. pH impedance measurement of the esophagus: manual for physicians / Ed.: V.T. Ivashkin. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2013. 32 p. (In Rus.)].
17. Kahrilas P., Bredenoord A., Fox M., et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:160–174.
18. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2012;22(2):14–21 [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L., Ivashkin V.T. Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2012;22(2):14–21 (In Rus.)].
19. Martinucci I., de Bortoli N., Savarino E., et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:546–55.
20. Savarino E., Tutuian R., Zentilin P., et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1053–61.
21. Meneghetti A., Tedesco P., Damani T., et al. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1313–7.
22. Frazzoni M., Manta R., Mirante V., Conigliaro R., Frazzoni L., Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastroesophageal reflux disease—a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(399–406):e295.
23. Sifrim D., Castell D., Dent J., Kahrilas P. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53:1024–31.
24. Rhijn B., Kessing B., Smout A., Bredenoord A. Oesophageal baseline impedance values are decreased in patients with eosinophilic oesophagitis. *United European Gastroenterol J*. 2013;1:242–8.
25. Savarino E., Gemignani L., Pohl D., et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:476–86.
26. Savarino E., Zentilin P., Frazzoni M., et al. Characteristics of gastro-esophageal reflux episodes in Barrett's esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:1061–e1280.
27. Farré R., Blondeau K., Clement D., et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut*. 2011;60:885–92.

28. *Kessing B., Bredenoord A., Weijnen P., Hemmink G., Loots C., Smout A.* Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2093–7.
29. *Matsumura T., Arai M., Ishigami H., Fujie M., Ishikawa K., Akizue N., Taida T., Ohta Y., Hamanaka S., Okimoto K., Saito K., Maruoka D., Nakagawa T., Kato N.* Evaluation of Esophageal Mucosal Integrity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion.* 2018;97(1):31–7.
30. *Hoeij F., Smout A., Bredenoord A.* Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jul;27(7):963–70.
31. *Rerych K., Kurek J., Klimacka-Nawrot E., Błńska-Fajfrowska B.* High-resolution Manometry in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Before and After Fundoplication. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jan 30;23(1):55–63.
32. *Ho S., Chang C., Wu C., et al.* Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47:652–6.
33. *Sanagapalli S., Emmanuel A., Leong R., Kerr S., Lovat L., Haidry R., Banks M., Graham D., Raeburn A., Zarate-Lopez N., Sweis R.* Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Mar 15.
34. *Porter R., Kumar N., Drapekin J., et al.* Fragmented esophageal smooth muscle contraction segments on high resolution manometry: a marker of esophageal hypomotility. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:763–8, e353.
35. *Diener U., Patti M., Molena D., et al.* Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:260–5.

Сведения об авторах

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Баркалова Елена Вячеславовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: maslovaalena@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Овсепян Мария Александровна* — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: solnwhsko@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Information about the authors

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Honoured Doctor of the Russian Federation, Honoured Scholar of the Russian Federation. Contact information: igormaev@rambler.ru.

Elena V. Barkalova — Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology. Contact information: maslovaalena@mail.ru.

Maria A. Ovsepyan* — Senior Research Assistant, Department of Internal Disease and Gastroenterology Propedeutics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology.

Contact information: solnwhsko@mail.ru.

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Disease and Gastroenterology Propedeutics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology.

Contact information: dna-mit8@mail.ru.

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Disease and Gastroenterology Propedeutics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology.

Contact information: proped@mail.ru.

Поступила: 29.05.2018

Received: 29.05.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46>



Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев

Д.Е. Румянцева¹, А.С. Трухманов¹, А.В. Кудрявцева², Г.С. Краснов²,
А.В. Параскевова¹, О.А. Сторонова¹, А.Б. Пономарев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучить микробиоту пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и здоровых добровольцев.

Материалы и методы. В исследование были включены 15 пациентов, страдающих ГЭРБ, и 6 здоровых добровольцев. Всем исследуемым был проведен забор пищевода и желудочного содержимого. Исследование микробиоты в полученных образцах было выполнено с помощью секвенирования гена 16S рибосомальной РНК (рРНК).

Результаты. Наиболее распространенными типами бактерий в пищеводе и желудке у больных ГЭРБ и здоровых добровольцев были *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium*. При сравнении относительного содержания основных типов бактерий в пищеводной слизи и желудочном содержимом у пациентов с ГЭРБ отмечено достоверное снижение пропорции *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми добровольцами. В пищеводе у больных ГЭРБ по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось снижение относительного количества бактерий, относящихся к семействам *Acetobacteraceae*, *Bacillaceae*, *Bdellovibrionaceae*, *Clostridiales Insertae Sedis XI*, *Fusobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae* и *Rhodocyclaceae*. В желудке у больных ГЭРБ выявлено более высокое содержание бактерии семейств *Leptotrichiaceae* и *Veillonellaceae*.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о различиях внутрипросветной микробиоты пищевода и желудка у больных ГЭРБ и здоровых добровольцев. Необходимо дальнейшее изучение влияния тех или иных изменений бактериального состава на изменения в пищеводе и желудке.

Ключевые слова: микробиота пищевода, микробиота желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А., Пономарев А.Б. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):36–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46>

Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers

Diana E. Rumyantseva¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Anna V. Kudryavtseva², Georgy S. Krasnov²,
Anna V. Paraskevova¹, Olga A. Storonova¹, Andrey B. Ponomarev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

This paper is aimed at investigating the microbiota of the esophagus and stomach in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and healthy volunteers.

Materials and methods. The study included 15 patients suffering from GERD and 6 healthy volunteers. All subjects underwent sampling of esophageal and gastric contents. The study of the microbiota in the obtained samples was performed by sequencing the 16S gene of ribosomal RNA (rRNA).

Results. The most common types of bacteria in the esophagus and stomach in patients with GERD and healthy volunteers are found to be *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium*. By comparing the relative contents of the main types of bacteria in the esophageal mucus and gastric contents, a significant decrease in the proportion of Proteobacteria was observed in patients with GERD as compared to healthy volunteers. The decrease in the relative number of bacteria belonging to the *Acetobacteraceae*, *Bacillaceae*, *Bdellovibrionaceae*, *Clostridiales Insertae Sedis XI*, *Fusobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae* and *Rhodocyclaceae* families was observed in the esophagus in patients with GERD as compared to healthy volunteers. A higher bacterial content of the *Leptotrichiaceae* and *Veillonellaceae* families was detected in the stomach of patients with GERD.

Conclusions. The obtained results indicate differences in the intraluminal microbiota of the esophagus and stomach in patients with GERD and healthy volunteers. Further study should be carried out to study the effect of changes in bacterial composition on those in the esophagus and stomach.

Keywords: esophageal microbiota, gastric microbiota, gastroesophageal reflux disease

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

For citation: Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., Ponomarev A.B. Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):36–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46>

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к одним из самых широко распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения Российской Федерации составляет 18–46 %. Актуальность ГЭРБ обусловлена не только ее распространенностью, но и значительным влиянием на качество жизни пациентов, риском развития осложнений (кровотечения из язв и эрозий, возникновения пептических стриктур и пищевода Барретта). На фоне пищевода Барретта (ПБ) наибольшее опасение вызывает развитие аденокарциномы пищевода (АКП), заболеваемость которой в последние десятилетия возросла. Все это обуславливает необходимость поиска новых патогенетических звеньев возникновения и прогрессирования ГЭРБ, а также новых подходов к терапии.

В организме человека обнаружено 10^{12} – 10^{14} микроорганизмов, что составляет 5–8 % массы его тела. Взаимодействие микробиоты и организма хозяина происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. В ряде исследований было показано, что бактерии являются причиной возникновения и персистенции хронического воспаления, развития рака желудка и толстой кишки [2].

Анализ приведенных в литературе работ продемонстрировал, что в пищеводе, так же как и в других отделах ЖКТ, встречаются микроорганизмы [3], попадающие в него в норме из ротовой полости, а при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР) из желудка. Yang L. и соавт. описали наличие двух типов микробиоты в пищеводе. 1-й тип встречается, как правило, у здоровых и представлен грамположительными бактериями, 2-й тип — с преобладанием грамотрицательных анаэробов/микроаэрофилов у больных ГЭРБ и пищеводом Барретта [4]. Считается, что микробиота пищевода способна влиять на его моторную функцию, в том числе на гастроэзофагеальный рефлюкс. Это влия-

ние реализуется за счет активации толл-подобных рецепторов (TLRs), которые взаимодействуют с липополисахаридами (ЛПС) стенки бактерий [5], что сопровождается активацией ядерного фактора κ B (NF- κ B) и продукцией провоспалительных цитокинов, вовлеченных в воспаление, врожденные иммунные реакции, адаптивные иммунные реакции, пролиферацию, дифференцировку клеток [6–9]. Таким образом, изучение микробиоты пищевода, а также способов ее коррекции является приоритетным направлением.

Немногочисленные зарубежные исследования, посвященные изучению пристеночной микробиоты пищевода, были сконцентрированы на анализе биоптатов слизистой оболочки пищевода. Целью нашего исследования было сравнить внутрипросветную (полостную) микробиоту пищевода и желудка у больных ГЭРБ и здоровых добровольцев. Для решения поставленных задач нами впервые был спроектирован и изготовлен специальный зонд для забора пищеводной и желудочной слизи и получен Патент РФ на полезную модель № 179203 с приоритетом от 08.12.2016.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 15 пациентов, страдающих ГЭРБ, и 6 здоровых добровольцев, у которых не было клинической симптоматики ГЭРБ и по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не выявлялись признаки рефлюкс-эзофагита.

Клиническая часть исследования выполнена на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Секвенирование 16S рибосомальной РНК (рРНК) проведено в ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН (заведующая лабораторией постгеномных исследований к.м.н. Кудрявцева А.В.).

Критериями включения в исследование были: респонденты в возрасте от 18 до 69 лет, подписавшие информированное согласие, отсутствие приема ингибиторов протонной помпы, пробиотиков и антибактериальных препаратов в течение последнего месяца.

Для решения поставленных задач нами был спроектирован и изготовлен зонд для забора пищевода и желудочного содержимого с двумя надувными баллонами. Зонд представляет собой силиконовую трубку длиной 90 см с шестью каналами внутри, два из которых служат для раздувания баллонов, один — для аспирации слюны и по два для вливания растворов и аспирации содержимого из пищевода и желудка. Зонд вводился через рот до желудка, при этом нижний баллон располагался над НПС, а верхний выше него на 8 см. Раздувание баллонов обеспечивало изоляцию дистального сегмента пищевода от попадания слюны и содержимого желудка, тем самым позволяя получить именно пищеводное содержимое для дальнейшего анализа.

Исследование структуры микробиоценоза в образцах пищевода и желудочного содержимого было выполнено с помощью секвенирования гена 16S рибо-сомальной РНК (рРНК) [10].

Всем респондентам была выполнена ЭГДС для оценки состояния слизистой оболочки и верификации формы ГЭРБ, манометрия пищевода высокого разрешения на приборе Solar GI (специализированное программное обеспечение Medical Measurements Systems (MMS), The Netherlands) с применением 22-канального водно-перфузионного катетера. Исследование проводилось пациентам в положении лежа на спине в соответствии со стандартным протоколом исследования. Определялось расстояние до нижнего пищевода сфинктера (НПС) с целью правильного расположения баллонов зонда для забора пищевода и желудочного содержимого.

Выделение ДНК и подготовка библиотек к секвенированию

Замороженные образцы помещали в контейнер со льдом для разморозки в течение 30 минут. Шпателем отбирали навеску образца массой 10 мкг и помещали в пробирки для гомогенизации, содержащие керамические шарики (MagNA Lyser Green Beads). К навеске образца добавляли 500 мкл лизирующего буфера MagNA Pure Bacteria Lysis Buffer (Roche, Германия) и 20 мкл протеиназы К (QIAGEN, Германия). Пробирки с образцами инкубировали в течение 10 минут при 65 °С, затем еще 10 минут при 95 °С. Далее образцы гомогенизировали с помощью автоматического гомогенизатора MagNA Lyser (Roche) согласно инструкции производителя, после чего центрифугировали при 14 000 об./мин в течение 10 минут. Полученный супернатант (400 мкл) использовался для дальнейшего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли с исполь-

зованием реагентов MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche) согласно инструкции производителя в системе для автоматического выделения нуклеиновых кислот MagNA Pure LC. Выделенную ДНК хранили при -20 °С. Для качественной и количественной оценки ДНК использовали NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка 16S метагеномных библиотек осуществлялась в соответствии с протоколом 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному Illumina для секвенатора MiSeq. Первый раунд амплификации переменных участков V3-V4 гена 16S рРНК осуществляли с использованием прямого:

5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGA GACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3'

и обратного праймеров:

5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAG AGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3'.

Программа амплификации (амплификатор Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler, США): 1) 95 °С — 3 мин; 2) 30 циклов: 95 °С — 30 с; 55 °С — 30 с; 72 °С — 30 с; 3) 72 °С — 5 мин; 4) 4 °С.

Очистку ПЦР-продуктов осуществляли с использованием шариков Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соответствии с протоколом производителя. Второй раунд амплификации для двойного индексирования образцов осуществляли с использованием комбинации специфических праймеров. Программа амплификации (амплификатор Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler, США): 1) 95 °С — 3 мин; 2) 8 циклов: 95 °С — 30 с; 55 °С — 30 с; 72 °С — 30 с; 3) 72 °С — 5 мин; 4) 4 °С.

Очистку ПЦР-продуктов осуществляли с использованием шариков Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию полученных библиотек 16S определяли с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) с использованием набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit. Очищенные ампликоны смешивали эквимольно в соответствии с полученными концентрациями. Качество приготовленного пула библиотек проводили на приборе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) с использованием набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводили на приборе MiSeq (Illumina) в режиме парно-концевых прочтений (2·300 нукл.) с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2.

Прочтения были отфильтрованы по качеству и обрезаны с 3'-конца при помощи trimmomatic [11]. Далее парно-концевые прочтения были объединены в единую последовательность ампликона при помощи MeFiT [12]. Мы не проводили кластеризацию ридов и поиск OTU. Вместо этого была проведена прямая таксономическая аннотация полученных последовательностей ампликонов при помощи RDP classifier [13] и баз данных RDP. Дальнейшая обработка данных проводилась

в среде R с использованием пакетов *vegan*, *fossil*, *GUniFrac*. Размер выборки не основывался на статистических соображениях. Все численные данные были проанализированы с использованием *t*-теста Стьюдента и критерия Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Микробиота пищевода у пациентов с ГЭРБ и здоровых добровольцев

Мы сравнили типы и семейства бактерий в образцах пищеводной слизи у 15 пациентов с ГЭРБ и 6 здоровых добровольцев.

Наиболее распространенными типами в пищеводе у больных и здоровых были *Bacteroidetes* (34,2 и 25,8 % соответственно), *Firmicutes* (27,3 и 25,5 %), *Actinobacteria* (15,4 и 15,4 %), *Proteobacteria* (3,5 и 11,7 %), *Fusobacterium* (8,2 и 8,8 %) (рис. 1А).

Анализ полостной микробиоты у здоровых показал, что наиболее распространенными микроорганизмами являются грамположительные бактерии, относящиеся к семействам *Streptococcaceae* (в среднем 9,8 %), *Coriobacteriaceae* (10,5 %), *Lachnospiraceae* (4,2 %), *Actinomycetaceae* (3,7 %) и грамотрицательные – *Prevotellaceae* (22,2 %), *Fusobacteriaceae* (7,4 %), *Porphyromonadaceae* (4,5 %), *Pasteurellaceae* (3,9 %), *Neisseriaceae* (2,5 %), *Veillonellaceae* (3,0 %), *Campylobacteraceae* (2,8 %) (рис. 1В).

У пациентов с ГЭРБ среди грамположительных бактерий выявлены в основном *Streptococcaceae* (11,0 %), *Coriobacteriaceae* (7,2 %), *Lachnospiraceae* (5,4 %), *Actinomycetaceae* (5,1 %), *Erysipelotrichaceae* (2,1 %), среди грамотрицательных – *Prevotellaceae* (36,8 %), *Fusobacteriaceae* (4,2 %), *Veillonellaceae* (4,2 %), *Leptotrichiaceae* (3,7 %), *Porphyromonadaceae* (2,6 %), *Campylobacteraceae* (2,1 %).

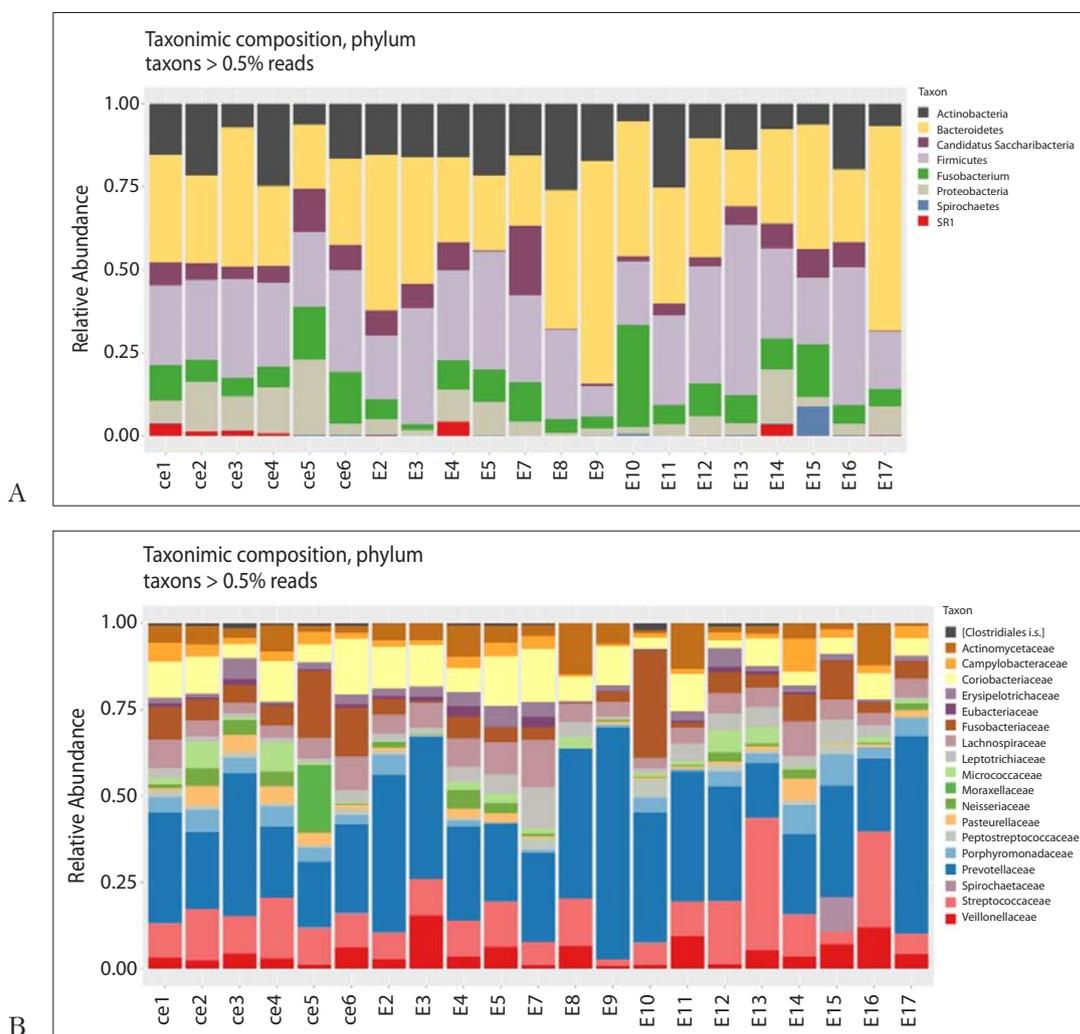


Рис. 1. Основные типы (А) и семейства (В) бактерий в образцах пищеводной слизи у больных ГЭРБ (Е) и здоровых (се)

Fig. 1. Main bacterial types (A) and families (B) in the samples of esophageal mucus from patients with GERD (E) and healthy volunteers (ce)

A

Типы бактерий	LogFC	CE, rel. LogRC	E, rel. LogRC	среднее (CE)	среднее (E)	p (t-test)	p (Mann-Whitney)
Proteobacteria	-1.12			1166.7	530.7	0.06	0.04
Bacteroidetes	0.36			2779.4	3581.7	0.1	0.3
Absconditabacteria (SR1)	-1.00			119.8	55.1	0.3	0.3
Candidatus Saccharibacteria	-0.28			667.6	547.9	0.5	0.7
Fusobacteria	-0.12			978.7	899.8	0.8	0.4
Tenericutes	0.98			9.1	27.6	0.1	0.2
Firmicutes	0.12			2548.3	2768.9	0.5	0.8
Spirochaetes	1.44			20.1	72.1	0.4	0.8
Nitrospirae	0.13			0.0	0.9	0.1	0.3
Acidobacteria	-0.32			15.3	10.2	0.5	0.1
Synergistetes	1.24			10.2	37.8	0.4	0.9
Actinobacteria	-0.04			1515.4	1472.5	0.9	1.0
Armatimonadetes	-0.07			0.6	0.1	0.2	0.04
Chloroflexi	0.18			2.6	4.2	0.6	0.4

B

Семейства бактерий	LogFC	CE, rel. LogRC	E, rel. LogRC	среднее (CE)	среднее (E)	p (t-test)	p (Mann-Whitney)
Leptotrichiaceae	1.01			168.9	349.7	0.02	0.1
Pasteurellaceae	-1.23			293.5	119.7	0.07	0.04
Prevotellaceae	0.50			2225.3	3156.1	0.06	0.09
Veillonellaceae	0.71			287.3	475.8	0.1	0.3
Streptococcaceae	0.10			1007.7	1083.8	0.8	0.7
Fusobacteriaceae	-0.56			805.9	545.2	0.3	0.05
Neisseriaceae	-0.80			213.0	118.0	0.3	0.2
Porphyromonadaceae	-0.46			389.0	279.8	0.2	0.3
Moraxellaceae	-4.02			230.8	4.8	0.3	0.06
Lachnospiraceae	0.22			482.9	565.2	0.5	0.3
Micrococcaceae	-0.71			277.8	165.8	0.5	0.7
Actinomycetaceae	0.48			350.6	493.5	0.3	0.7
Campylobacteraceae	-0.19			262.7	229.9	0.7	0.3
Carnobacteriaceae	-0.50			54.2	35.3	0.3	0.2
Bdellovibrionaceae	-1.13			14.3	1.1	0.1	0.01
Coriobacteriaceae	-0.16			816.0	731.3	0.7	0.8
Mycoplasmataceae	0.98			9.1	27.6	0.1	0.2
Erysipelotrichaceae	0.15			200.8	223.9	0.8	0.6
Spirochaetaceae	1.44			20.1	71.5	0.4	0.8
Staphylococcaceae	-2.24			48.4	2.4	0.3	0.1
Peptostreptococcaceae	-0.04			108.2	104.9	0.9	0.3
Flavobacteriaceae	-0.11			43.2	39.3	0.8	0.2

Рис. 2. Сравнительный анализ типов (А) и семейств (В) бактерий в образцах пищеводной слизи у больных ГЭРБ (Е) и здоровых (СЕ). *LogFC* – двоичный логарифм отношения средней доли бактерий, относящихся к данному семейству/типу, у больных ГЭРБ к здоровым добровольцам. *rel. LogFC* – двоичный логарифм отношения содержания доли бактерий, относящихся к данному семейству/типу, у данного индивидуума к усредненному значению этой доли по всем участникам исследования (здоровые + больные); шкала -2...+2, т.е. от 4-кратного снижения до 4-кратного повышения; синим обозначены значения ниже среднего, красным – выше среднего

Fig. 2. Comparative analysis of bacterial types (A) and families (B) in the samples of esophageal mucus from patients with GERD (E) and healthy volunteers (CE). *LogFC* – binary logarithm of the ratio of mean bacterial fraction of a given family/type from patients with GERD to healthy volunteers. *rel. LogFC* – binary logarithm of the ratio of bacterial fraction of a given family/type from the given individual to the mean fraction among all research participants (healthy + diseased); scale is from -2 to +2, i.e. from 4 time decrease to 4 time increase; values below the mean are blue, above mean – red

При сравнении относительного содержания основных типов бактерий у пациентов с ГЭРБ отмечено достоверное снижение пропорции *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми добровольцами (в среднем 3,5 против 11,7 %, $p = 0,047$) (рис. 2А).

Сравнительный анализ бактериальных семейств у здоровых и больных выявил большее число различий между группами (рис. 2В). В пищеводке у больных ГЭРБ по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось снижение относительного количества бактерий, относящихся к семействам *Acetobacteraceae* (тип *Proteobacteria*), *Bacillaceae* (тип *Firmicutes*), *Bdellovibrionaceae* (тип *Proteobacteria*), *Clostridiales Insertae Sedis XI* (тип *Firmicutes*), *Fusobacteriaceae* (тип *Fusobacteria*), *Moraxellaceae* (тип *Proteobacteria*), *Pasteurellaceae* (тип *Proteobacteria*) и *Rhodocyclaceae* (тип *Proteobacteria*) ($p < 0,05$).

Анализ особенностей микробиоты желудка у больных ГЭРБ и здоровых добровольцев

Исследование микробиоты в образцах желудочного содержимого было выполнено всем респондентам, включенным в исследование.

Основными типами бактерий в желудке у здоровых лиц и больных ГЭРБ являлись *Firmicutes* (27 и 26 % соответственно), *Bacteroidetes* (24 и 28 %), *Actinobacteria* (9 и 14 %), *Fusobacteria* (7 и 6 %), *Proteobacteria* (19,1 и 8,1 %) (рис. 3А).

В желудке у здоровых добровольцев выявлялись как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии (рис. 3В). Среди грамположительных в наибольшем количестве были представлены бактерии семейств *Streptococcaceae* (9,70 %), *Coriobacteriaceae* (3,17 %), *Staphylococcaceae* (3,17 %), *Lachnospiraceae* (3,17 %), *Actinomycetaceae* (1,70 %), *Micrococccaceae* (1,10 %). Количе-

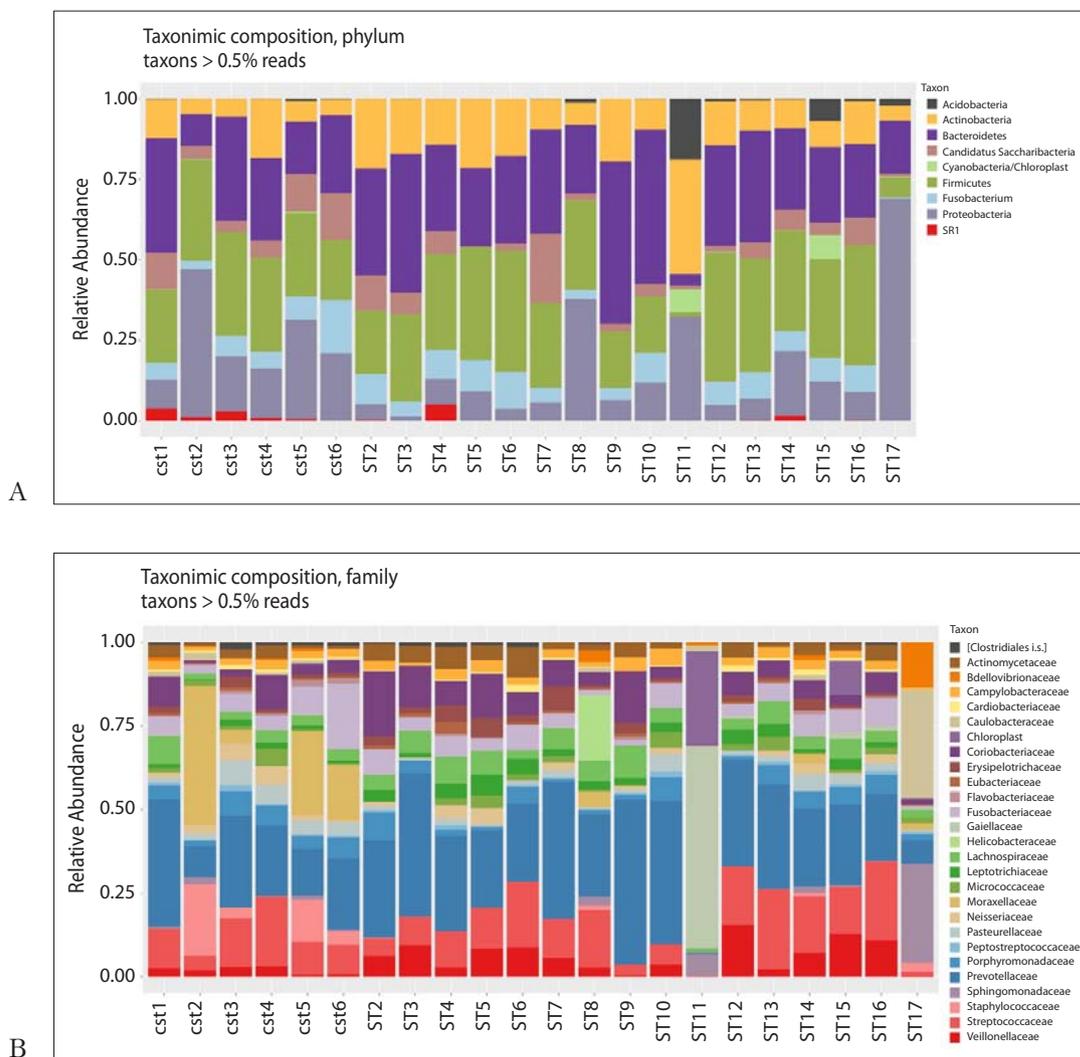


Рис. 3. Основные типы (А) и семейства (В) бактерий в образцах желудочного содержимого у больных ГЭРБ (ST) и здоровых (cst)

Fig. 3. Main bacterial types (A) and families (B) in the samples of gastric mucus from patients with GERD (ST) and healthy volunteers (cst)

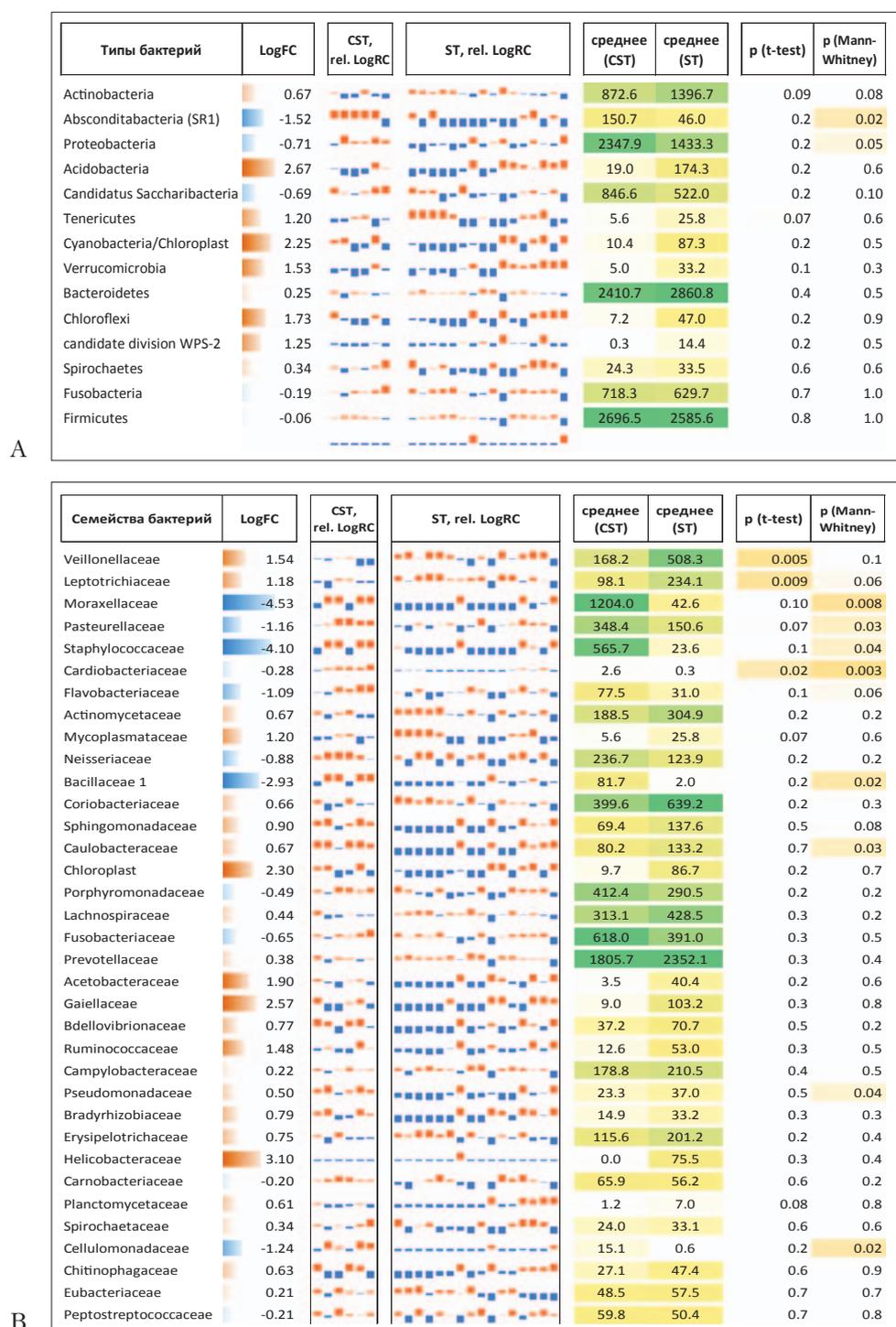


Рис. 4. Сравнительный анализ типов (А) и семейств (В) бактерий в образцах желудочного содержимого у больных ГЭРБ (ST) и здоровых (CST). *LogFC* — двоичный логарифм отношения средней доли бактерий, относящихся к данному семейству/типу, у больных ГЭРБ к здоровым добровольцам. *rel. LogFC* — двоичный логарифм отношения содержания доли бактерий, относящихся к данному семейству/типу, у данного индивидуума к усредненному значению этой доли по всем участникам исследования (здоровые + больные); шкала -2...+2, т.е. от 4-кратного снижения до 4-кратного повышения; синим обозначены значения ниже среднего, красным — выше среднего

Fig. 4. Comparative analysis of bacterial types (A) and families (B) in the samples of gastric mucus from patients with GERD (ST) and healthy volunteers (CST). *LogFC* — binary logarithm of the ratio of mean bacterial fraction of a given family/type from patients with GERD to healthy volunteers. *rel. LogFC* — binary logarithm of the ratio of bacterial fraction of a given family/type from the given individual to the mean fraction among all research participants (healthy + diseased); scale is from -2 to +2, i.e. from 4 time decrease to 4 time increase; values below the mean are blue, above mean — red

ственно грамотрицательных бактерий было больше, и к ним относились семейства *Prevotellaceae* (19,4 %), *Moraxellaceae* (8,7 %), *Fusobacteriaceae* (4,8 %), *Porphyromonadaceae* (4,6 %), *Pasteurellaceae* (3,4 %), *Neisseriaceae* (2,1 %), *Veillonellaceae* (1,9 %), *Campylobacteraceae* (1,8 %). В желудке также встречались и другие бактерии, но их относительное количество было менее 1 %.

Анализ микробиоты желудка у больных ГЭРБ показал преобладание грамотрицательных бактерий, относящихся к семействам *Prevotellaceae* (26,4 %), *Veillonellaceae* (5,4 %), *Fusobacteriaceae* (4,6 %), *Porphyromonadaceae* (2,7 %), *Leptotrichiaceae* (2,7 %), *Campylobacteraceae* (2,4 %), *Pasteurellaceae* (1,6 %), *Neisseriaceae* (1,2 %) и грамположительных, включающих *Streptococcaceae* (10,4 %), *Coriobacteriaceae* (6,1 %), *Lachnospiraceae* (4,6 %), *Actinomycetaceae* (3,9 %), *Erysipelotrichaceae* (2,0 %), *Micrococcaceae* (1,4 %).

Сравнительный анализ основных типов бактерий в желудке продемонстрировал, что у пациентов с ГЭРБ отмечено двукратное снижение относительного количества бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria*, по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$) (рис. 4А).

В желудке у исследуемых основной группы достоверно реже ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми добровольцами встречались бактерии семейств *Bacillaceae* (тип *Firmicutes*), *Cardiobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), *Caulobacteraceae* (тип *Proteobacteria*), *Moraxellaceae* (тип *Proteobacteria*), *Pasteurellaceae* (тип *Proteobacteria*), *Promicromonosporaceae* (тип *Actinobacteria*), *Pseudomonadaceae* (тип *Proteobacteria*), *Staphylococcaceae* (тип *Firmicutes*) (рис. 4В). В то же время бактерии семейства *Leptotrichiaceae* (тип *Fusobacteria*) и *Veillonellaceae* (тип *Firmicutes*) у пациентов с ГЭРБ встречались достоверно чаще ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

В этом исследовании мы изучили просветную микробиоту пищевода и желудка у пациентов, страдающих ГЭРБ, и здоровых добровольцев. Полученные результаты свидетельствуют, с одной стороны, в целом об идентичном **качественном** составе бактериальных популяций (семейств и типов) как в пищеводе, так и в желудке у больных по сравнению со здоровыми, с другой — о достоверных **количественных** различиях в этих показателях между группами.

В недавних работах зарубежных авторов с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) 16S рРНК клонированием и секвенированием клонов были идентифицированы микроорганизмы, которые ранее не удавалось обнаружить с помощью культурального метода. Например, в исследовании, проведенном в Японии N. Liu и соавт. [11], изучена микробиота дистальной части пище-

вода у пациентов с нормальной эндоскопической картиной пищевода, больных с ГЭРБ и пищеводом Барретта (см. таблицу). В работе в качестве материала для исследования были использованы биоптаты слизистой оболочки пищевода, то есть была изучена пристеночная микробиота. *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* были наиболее распространенными типами бактерий в пищеводе как у здоровых, так и у больных. Однако *Fusobacteria* чаще встречалась у больных ГЭРБ в отличие от здоровых.

В пищеводе следует выделять полостную и пристеночную микробиоту, которые могут отличаться. Работ, посвященных этому, в настоящее время еще не выполнено. Сопоставление полученных нами данных с ранее выполненными работами демонстрирует идентичный качественный, но отличный количественный состав микробиоты пищевода у больных и здоровых. Во-первых, это отличие обусловлено различием в популяции респондентов, включенных в исследование. Во-вторых, в одном случае оценивалась пристеночная микробиота (в биоптатах слизистой оболочки пищевода), в другом — полостная (образцы пищеводной слизи). Также велико влияние различных методик анализа таксономического состава [15]. Сопоставление полученных нами результатов с представленными в литературе приведено в таблице.

Еще в одной работе, выполненной I. Amir и соавт., было показано, что *Proteobacteria* и *Firmicutes* являются наиболее распространенными типами бактерий в пищеводе у здоровых, пациентов с ГЭРБ [18], но их исследование также оценивало пристеночную микробиоту.

Таким образом, полостная микробиота пищевода представлена как грамположительными (*Firmicutes*, *Actinobacteria*), так и грамотрицательными бактериями (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium*). Различия бактериального состава у здоровых добровольцев и пациентов с ГЭРБ на уровне типов проявляются в содержании *Proteobacteria*, которые снижается у вторых. При этом наиболее значительно группы отличаются по количественному составу бактериальных семейств *Aceetobacteraceae*, *Bdellovibrionaceae*, *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae*, *Rhodocyclaceae*.

Несмотря на то что различий по другим типам не было, сравнительный анализ показал, что бактериальные семейства *Leptotrichiaceae* чаще встречаются у респондентов основной группы, а *Bacillaceae*, *Clostridiales Insertae Sedis XI*, относящиеся к типу *Firmicutes*, и *Fusobacteriaceae* (тип *Fusobacteria*) — контрольной.

С учетом того, что основным патогенетическим фактором развития ГЭРБ является патологический рефлюкс в пищевод желудочного содержимого, было целесообразно параллельно оценить микробиоту желудка в основной и контрольной группах.

Таблица 1. Микробиота пищевода у здоровых добровольцев, больных с ГЭРБ и пищеводом Барретта по данным различных авторов [16]

Table 1. Esophageal microbiota of healthy volunteers, patients with GERD and Barrett's esophagus according to different authors [16]

	Z. Pei и соавт. (2004) [17] Z. Pei et al. (2004) [17]	N. Liu и соавт. (2013) [14] N. Liu et al. (2013) [14]	Румянцева Д.Е. и соавт. (2018) D.E. Romyantseva et al. (2018)
Материал для анализа Sample material	Биоптаты слизистой пищевода Biopates of esophageal mucus	Биоптаты слизистой пищевода Biopates of esophageal mucus	Пищеводная слизь Esophageal mucus
Нормальная эндоскопическая картина пищевода Normal endoscopic view of esophagus		<i>Proteobacteria</i> (49 %) <i>Firmicutes</i> (40 %) <i>Bacteroidetes</i> (8 %) <i>Actinobacteria</i> (3 %)	<i>Bacteroidetes</i> (25,8 %) <i>Firmicutes</i> (25,5 %), <i>Actinobacteria</i> (15,4 %) <i>Proteobacteria</i> (11,7 %) <i>Fusobacterium</i> (8,2 %)
ГЭРБ GERD	<i>Firmicutes</i> (69,9 %) <i>Bacteroides</i> (20,2 %) <i>Actinobacteria</i> (4,3 %) <i>Proteobacteria</i> (2,2 %) <i>Fusobacteria</i> (2,2 %)	<i>Proteobacteria</i> (43 %) <i>Firmicutes</i> (33 %) <i>Bacteroidetes</i> (10 %) <i>Fusobacteria</i> (10 %) <i>Actinobacteria</i> (2 %) TM7 (2 %)	<i>Bacteroidetes</i> (34,2 %) <i>Firmicutes</i> (27,3 %) <i>Actinobacteria</i> (15,4 %) <i>Proteobacteria</i> (3,5 %) <i>Fusobacterium</i> (8,8 %)

I. Amig и соавт. продемонстрировали, что преобладающими типами бактерий в биоптатах желудка были *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. Результаты, полученные нами при исследовании полостной микробиоты, показывают схожие данные в отношении качественных показателей. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* являлись основными представителями полостной микробиоты желудка. Так же как и в пищеводе, в желудке у больных ГЭРБ выявлено двукратное уменьшение содержания *Proteobacteria* по сравнению с здоровыми лицами (8,1 и 19,1 %).

В работе Elisabeth M. Vik и соавт., которое изучали микробиоту желудка, также было продемонстрировано, что наиболее распространенными являются бактерии типов *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [19].

Исследования полостной микробиоты желудка, проведенные нами, и пристеночной, выполненное I. Amig и соавт., выявили, что у здоровых респондентов в большем количестве встречаются семейства *Pasteurellaceae* и *Porphyromonadaceae*.

Бактерии семейств *Staphylococcaceae*, которые в основном представляют собой оральную микробиоту, встречались в большем количестве в желудке у здоровых добровольцев. Возможно, что объяснение этому кроется в различиях внутрижелудочной pH у здоровых и больных ГЭРБ. Однако влияние pH на микробиоту пищевода и желудка не было описано ранее и является интересным и перспективным направлением.

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о различиях микробиоты как желудка, так и пищевода у больных ГЭРБ и здоровых добровольцев. Дальнейшее изучение микробиоты пищевода и желудка позволит раскрыть новые звенья патогенеза заболевания, а также разработать новые подходы к терапии. В настоящее время убедительных данных о влиянии тех или иных изменений бактериального состава на изменения в пищеводе и желудке мало, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература / References

1. *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. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95 [*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. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95 (In Rus.)].
2. *Rowland I.R.* The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1524–7.
3. *Osiyas G., Bromer M., Thomas R.M.* Esophageal bacteria and Barrett's esophagus: a preliminary report. *Dig Dis Sci.* 2004;49:228–36.
4. *Pei Z., Bini E.J., Yang L., Zhou M., Francois F., Blaser M.J.* Bacterial biota in the human distal esophagus. *PNAS.* 2004;101:4250–5.
5. *Macfarlane S., Furrie E., Macfarlane G.T., Dillon J.F.* Microbial colonisation of the upper gastrointestinal tract in patients with Barrett's esophagus. *Clin Infect Dis.* 2007;45:29–38.
6. *Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z.* Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009;137:588–97.
7. *Yang L., Francois F., Pei Z.* Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clinical Cancer Research.* 2012;18:2138–44.
8. *Frosali S., Pagliari D., Gambassi G., Landolfi R., Pandolfi F., Cianci R.* How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J Immunol Res.* 2015;2015:489821.
9. *Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т.* Роль микробиома в развитии болезней пищевода. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(3):11–6 [*Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T.* Microbiome in development of esophageal diseases. Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2016;26(3):11–6 (In Rus.)].
10. *Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В.* Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(4):4–13 [*Kardymon O.L., Kudryavtseva A.V.* Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation. Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2016;26(4):4–13 (In Rus.)].
11. *Bolger A.M., Lohse M., Usadel B.* Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30(15):2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
12. *Parikh H.I., Koparde V.N., Bradley S.P., Buck G.A., Sheth N.U.* MeFiT: merging and filtering tool for illumina paired-end reads for 16S rRNA amplicon sequencing. *BMC Bioinformatics.* 2016;17(1):491.
13. *Wang Q., Garrity G.M., Tiedje J.M., Cole J.R.* Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(16):5261–7. DOI: 10.1128/AEM.00062-07.
14. *Liu N., Ando T., Ishiguro K., Maeda O., Watanabe O., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Ohmiya N., Goto H.* Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis.* 2013;13:130. DOI: 10.1186/1471-2334-13-130.
15. *Wu G.D., Lewis J.D., Hoffmann C., Chen Y.Y., Knight R., Bittinger K., Hwang J., Chen J., Berkowsky R., Nessel L., Li H., Bushman F.D.* Sampling and pyrosequencing methods for characterizing bacterial communities in the human gut using 16S sequence tags. *BMC Microbiol.* 2010;10:206. DOI: 10.1186/1471-2180-10-206.
16. *Румянцова Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т.* Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):78–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 [*Rumyantseva D.Ye., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T.* Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2018;28(1):78–88 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88 (In Rus.)].
17. *Pei Z., Bini E.J., Yang L., Zhou M., Francois F., Blaser M.J.* Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:4250–5.
18. *Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E.* Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environmental Microbiology.* 2014;16(9):2905–14.
19. *Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., Nelson K.E., Purdom E.A., Francois F., et al.* Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006;103:732–7. DOI: 10.1073/pnas.0506655103.

Сведения об авторах

Румянцова Диана Евгеньевна* — врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Diana E. Rumyantseva* — Physician of the Gastroenterology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru.

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, научный сотрудник патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Краснов Георгий Сергеевич — старший научный сотрудник, ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

Параскевова Анна Владимировна — врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пономарев Андрей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Anna V. Kudryavtseva — Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Post-Genomic Studies, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Research Associate of Pathological Anatomy Department, National Medical Research Radiological Centre.

Georgy S. Krasnov — Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Anna V. Paraskevova — Physician of the Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Andrey B. Ponomarev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pathological Anatomy Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Поступила: 16.05.2018

Received: 16.05.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой

Н.Д. Поцхверашвили, О.Ю. Зольникова, Н.И. Кокина, Н.Л. Джахая, А.В. Седова, Е.Л. Буеверова, А.С. Трухманов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучить роль синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке в патогенезе бронхиальной астмы (БА).

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов БА (45 больных с аллергической формой, 35 — неаллергической). Проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования, СИБР подтвержден водородным дыхательным тестом с лактулозой. Больные получали стандартную базисную терапию комбинированными препаратами (β_2 -адреномиметики длительного действия, ингаляционные глюкокортикоиды). Для лечения СИБР назначался рифаксимин (23 пациента) или рифаксимин с последующим приемом пробиотика (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*) на протяжении 1 месяца (22 пациента). Контрольные исследования проводились на 14-й день и через 1 месяц.

Результаты. Выявлено частое сочетание синдрома избыточного бактериального роста и бронхиальной астмы. При аллергической форме БА 67 % больных имели СИБР, при неаллергической – 43 %, $p = 0,028$. Высокие уровни IgE ($p < 0,01$), эозинофилов в мокроте ($p < 0,001$), сочетающиеся с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания ($p < 0,01$), в случае наличия СИБР при аллергической астме отражают более выраженную степень сенсibilизации этих пациентов. Коррекция нарушений состава кишечной микрофлоры сопровождается статистически достоверным уменьшением иммунного ответа ($p < 0,01$) и улучшением функции внешнего дыхания ($p < 0,001$).

Заключение. СИБР представляет собой значимый фактор, усугубляющий течение бронхиальной астмы, играя важную роль в развитии и поддержании сенсibilизации пациентов.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, микробиота, бронхиальная астма, ось кишечника — легкие

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Кокина Н.И., Джахая Н.Л., Седова А.В., Буеверова Е.Л., Трухманов А.С. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):47–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54>

Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma

Nino D. Potskhverashvili, Oxana Yu. Zolnikova, Natalia I. Kokina, Natiya L. Dzhakhaya, Alla V. Sedova, Elena L. Bueverova, Alexander S. Trukhmanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. This work is aimed at studying the role of the small bowel bacterial overgrowth syndrome (SBBOS) in the pathogenesis of bronchial asthma (BA).

Materials and methods. The study included 80 BA patients (45 and 35 patients allergic and non-allergic BA forms, respectively). Conventional laboratory and instrumental studies were conducted. SBBOS was confirmed by a hydrogen breath test with lactulose. Patients received conventional basal therapy with combined drugs (long-acting β_2 -adrenomimetics, and inhaled glucocorticoids). For SBBOS treatment, rifaximin (23 patients) or rifaximin followed by probiotic (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*) for 1 month (22 patients) was administered. Control studies were conducted on the 14th day and following 1 month of treatment.

Results. A frequent combination of the small bowel bacterial overgrowth syndrome and bronchial asthma was revealed. 67 % and 43 % of the patients with the allergic form and non-allergic asthma form, respectively, are shown

to suffer from SBBOS, $p = 0.028$. High levels of IgE ($p < 0.01$) and eosinophils in sputum ($p < 0.001$), combined with severe impairment of the function of external respiration ($p < 0.01$) in the case of SBBOS with allergic asthma reflect a more pronounced degree of sensitization of these patients. The correction of composition disorders of the intestinal microflora is accompanied by a statistically significant decrease in the immune response ($p < 0.01$) and improvement in the function of external respiration ($p < 0.001$).

Conclusion. SBBOS is a significant factor, aggravating the course of bronchial asthma and playing an important role in the development and maintenance of sensitization of patients.

Keywords: small bowel bacterial overgrowth syndrome, microbiota, bronchial asthma, the gut — lung axis

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

For citation: Potskhverashvili N.D., Zolnikova O.Yu., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Bueverova E.L., Trukhmanov A.S. Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):47–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54>

Введение

Микробиом человека представляет уникальное сообщество микроорганизмов, присутствие которых опосредует целый ряд важных метаболических, иммунных и даже когнитивных процессов. Изменения качества и количества кишечной микрофлоры могут способствовать развитию целого спектра различных заболеваний, в том числе аллергических и иммунных, сахарного диабета, ожирения, аутизма и др. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что кишечная микробиота вносит значительный вклад в регуляцию и поддержание иммунного ответа органов бронхолегочной системы [1, 2]. В развитии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) участвуют различные патогенетические механизмы, результатом действия которых является изменение микробного пейзажа тонкой кишки, приводящее к нарушению ее колонизационной резистентности. Наблюдаемое при СИБР увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов в тонкой кишке может способствовать поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2 типа (Th2 типа) [3, 4]. В настоящее время активно обсуждается гипотеза, что такое нарушение микробного сообщества может играть значимую роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Так, в экспериментах на мышинных моделях показано, что применение антибактериальных препаратов в первые 3 недели жизни ухудшает течение аллергического воспаления дыхательных путей во взрослом возрасте [5, 6]. У мышей, лишенных бактерий кишечника, проявляется значительная гиперчувствительность к воздействию аллергенов, увеличение числа Th-2 цитокинов и IgE [7]. Также стоит обратить внимание на выявленную строгую корреляцию между бактериальным составом желудочно-кишечного тракта в младенчестве и фенотипом БА в детском возрасте [3, 4]. Группой исследователей под руководством Т. R. Abrahamsson было установлено, что низкое общее разнообразие микробиоты толстой кишки в течение первого месяца жизни имеет связь с развитием астмы в возрасте 7 лет [4]. В работе

М. Kalliomaki было показано, что уменьшение *Bifidobacteria* и увеличение числа *Clostridia* в толстой кишке в раннем детском периоде ассоциировано с развитием астмы в дальнейшем [5].

Целью нашего научного исследования было изучить частоту развития синдрома избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой и оценить его возможную роль в развитии данного заболевания.

Материалы и методы

Работа одобрена этическим комитетом, выполнена на базе кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Пациентами было подписано информированное согласие на участие в научной работе.

В исследование включено 80 больных бронхиальной астмой (БА) в стадии обострения, на протяжении предшествующих 3 месяцев пациенты не принимали антибактериальные препараты. Всем включенным в исследование проведен клинический анализ крови, мокроты и мочи, биохимический анализ крови, определялся уровень иммуноглобулинов (класса А, G, E), С-реактивного белка, рентгенологическое исследование легких.

Для оценки функции внешнего дыхания больным проводилась спирометрия с бронходилатационной пробой (сальбутамол от 200 до 800 мкг). Тест с бронхолитиком оценивался через 15 мин. В исследование включались только пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) меньше 80 % от должного и выявленной положительной пробой с бронходилататором (прирост ОФВ₁ более чем на 15 % от исходных показателей) — ОФВ₁ (1-е исследование), что согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016» и GINA 2017 (Global Initiative for Asthma) соответствует бронхиальной астме средней степени тяжести и тяжелого течения.

С целью определения СИБР применяли водородный дыхательный тест (фирма «Bedfont»,

Великобритания, аппарат Gastrolyzer). Пациент утром натощак принимал внутрь 15 мл лактулозы, растворенной в 400 мл воды без газа. Исследование выполнялось в течение 2 ч. Положительным тест считался при увеличении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm выше исходного уровня хотя бы однократно в период проведения теста.

Для лечения БА проводилась стандартная базисная терапия комбинированными препаратами, содержащими бета-2-адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды (Серетид Мультидиск, Симбикорт Турбухалер и Форадил Комби, Фостер). С целью лечения СИБР 23 пациентам (15 из группы аллергической БА и 8 из группы неаллергической БА) назначен рифаксимин в дозе 600 мг в сутки (по 200 мг 3 р. в день) на протяжении 7 дней, остальные 22 пациента (15 из группы аллергической БА и 7 из группы неаллергической БА) получали рифаксимин в той же дозе с последующим приемом пробиотического препарата, содержащего в своем составе: *Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ по 1 капсуле 3 раза в день на протяжении 1 месяца.

Контрольная спирометрия проводилась у всех пациентов на 14-й день госпитализации (ОФВ₁ (2-е исследование)) и через 1 месяц после выписки из стационара (ОФВ₁ (3-е исследование)). Повторно водородный дыхательный тест и контрольные лабораторные анализы проводились через 1 месяц после выписки из клиники. Анализировалась частота госпитализаций за последующий год.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялся с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования

Из 80 пациентов, включенных в исследование, аллергическая форма БА была выявлена у 45 человек (мужчин — 21, женщин — 24), неаллергическая форма БА — у 35 (мужчин — 16, женщин — 19).

В группе с аллергической БА синдром избыточного бактериального роста диагностирован у 30 (67 %) больных, эти пациенты составили подгруппу АБА-СИБР(+), среди них женщин — 16, мужчин — 14; больные БА без СИБР 15 (33 %) человек вошли в подгруппу АБА-СИБР(-), среди них женщин — 8, мужчин — 7. Подгруппы АБА-СИБР(+) и АБА-СИБР(-) были сравнимы по возрасту ($41,4 \pm 12,49$ vs $45,1 \pm 12,92$; $p = 0,22$), индексу массы тела (ИМТ) ($25,3 \pm 3,7$ vs $25,6 \pm 3,97$; $p = 0,44$), длительности анамнеза заболевания ($20,06 \pm 10,2$ vs $18,8 \pm 8,6$; $p = 0,37$) и тяжести течения БА.

У больных неаллергической БА синдром избыточного бактериального роста выявлен у 15 (45 %)

человек, эти пациенты вошли в подгруппу НБА-СИБР(+), из них женщин — 8, мужчин — 7, а больные БА без СИБР — 20 (57 %) человек составили подгруппу НБА-СИБР(-), среди них женщин — 11, мужчин — 9. Подгруппы НБА-СИБР(+) и НБА-СИБР(-) были сравнимы по возрасту ($45,5 \pm 13,49$ vs $51,0 \pm 4,7$; $p = 0,08$), ИМТ ($27,3 \pm 4,62$ vs $25,4 \pm 3,2$; $p = 0,12$), длительности анамнеза ($4,0 \pm 1,7$ vs $3,45 \pm 1,54$; $p = 0,21$) и тяжести течения БА.

Данные о частоте выявления СИБР в зависимости формы БА представлены на рисунке.

Таким образом, среди больных БА аллергической формы СИБР диагностировали чаще, чем у больных БА неаллергической формы (67 vs 43 %; $p = 0,028$, рис.).

Результаты сравнения основных лабораторных показателей у больных из группы аллергической БА: подгруппа с АБА-СИБР(+) ($n = 30$) и подгруппа с АБА-СИБР(-) ($n = 15$) — представлены в табл. 1.

При анализе полученных данных обращают на себя внимание в подгруппе пациентов, имеющих аллергическую форму БА с СИБР(+), статистически достоверно более высокие титры IgE по сравнению с СИБР(-) ($348,4 \pm 110,16$ vs $237,1 \pm 103,51$, $p < 0,01$), уровень эозинофилов в мокроте ($7,4 \pm 3,03$ vs $3,06 \pm 1,55$, $p < 0,001$), а также более выраженные изменения ОФВ₁ ($64,6 \pm 5,31$ vs $69,6 \pm 5,47$, $p < 0,01$). Такие результаты свидетельствуют в пользу выраженной аллергической активности иммунитета у пациентов на фоне нарушений состава кишечной микрофлоры с формированием IgE-ассоциированного иммунного ответа.

После добавления к стандартной терапии рифаксимины с целью лечения СИБР уровень IgE достоверно снизился, чего не наблюдалось в группе пациентов, не имеющих СИБР и получающих только базисную терапию (табл. 2).

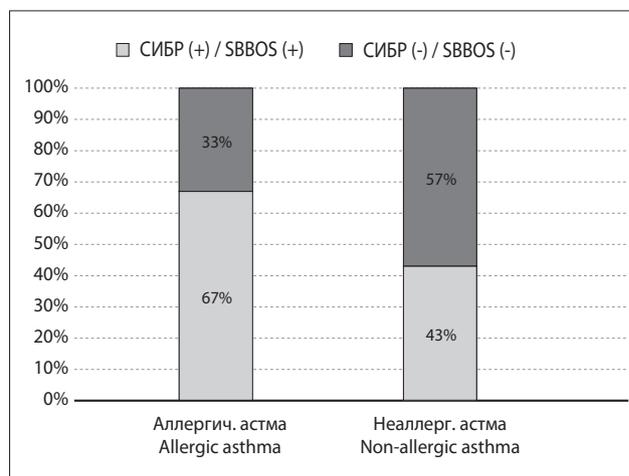


Рис. Частота выявления СИБР в зависимости формы БА

Fig. Frequency of SBBOS detection depending on the form of BA

Таблица 1. Лабораторные показатели больных из группы аллергической БА
Table 1. Laboratory indicators of the patients with the allergic bronchial asthma form (ABA)

Показатель Indicator	АБА-СИБР(+), $m \pm \sigma$ АБА-SBBOS(+), $m \pm \sigma$ $n = 30$	АБА-СИБР(-), $m \pm \sigma$ АБА-SBBOS(-), $m \pm \sigma$ $n = 15$	p
IgE (МЕ/мл)	<i>348,4 ± 110,16</i>	<i>237,10 ± 103,51</i>	<i>0,006</i>
IgA (МЕ/мл)	1,18 ± 0,29	1,24 ± 0,11	0,146
IgG (МЕ/мл)	13,40 ± 1,60	14,05 ± 1,62	0,156
Эозинофилы мокроты (ед.) Eosinophils in sputum (ед.)	<i>7,40 ± 3,03</i>	<i>3,06 ± 1,55</i>	<i>0,0002</i>
Эозинофилы крови (%) Eosinophils in blood (%)	3,60 ± 2,01	3,28 ± 1,11	0,306
ОФВ ₁ (%) FEV ₁ (%)	<i>64,60 ± 5,31</i>	<i>69,60 ± 5,47</i>	<i>0,011</i>

Курсив (здесь и далее) – статистически достоверные значения.
Bold Italics (hereinafter) – statistically significant values.

Таблица 2. Значение IgE в группе аллергической БА на фоне лечения
Table 2. IgE values in the patients with the allergic bronchial asthma form (ABA) during treatment

Показатель Indicator	АБА-СИБР(+), $m \pm \sigma$ АБА-SBBOS(+), $m \pm \sigma$		p	АБА-СИБР(-), $m \pm \sigma$ АБА-SBBOS(-), $m \pm \sigma$		p
	до лечения before treatment	после лечения after treatment		до лечения before treatment	после лечения after treatment	
IgE (МЕ/мл)	<i>348,4 ± 110,16</i>	<i>249,0 ± 89,38</i>	<i>P < 0,01</i>	237,1 ± 103,5	241,0 ± 90,2	$p = 0,46$

Таблица 3. Результаты сравнения основных показателей спирометрии в группе АБА
Table 3. Comparison of main spirometry parameters in the patients with the allergic bronchial asthma form (ABA)

Группы Groups	ОФВ ₁ (1) FEV ₁ (1)	ОФВ ₁ (2) FEV ₁ (2)	ОФВ ₁ (3) FEV ₁ (3)	p, ОФВ ₁ (1) vs ОФВ ₁ (2) p, FEV ₁ (1) vs FEV ₁ (2)	p, ОФВ ₁ (2) vs ОФВ ₁ (3) p, FEV ₁ (2) vs FEV ₁ (3)	p, ОФВ ₁ (1) vs ОФВ ₁ (3) p, FEV ₁ (1) vs FEV ₁ (3)
	АБА-СИБР(+) АБА-SBBOS(+)	<i>64,6 ± 5,31</i>	<i>74,2 ± 5,58</i>	<i>80,1 ± 5,38</i>	<i>p < 0,001</i>	<i>p < 0,001</i>
АБА-СИБР(-) АБА-SBBOS(-)	<i>69,6 ± 5,47</i>	<i>73,6 ± 4,64</i>	<i>77,2 ± 3,75</i>	<i>p < 0,05</i>	<i>p < 0,05</i>	<i>p < 0,001</i>

ОФВ₁(1) – результаты до лечения, ОФВ₁(2) – результаты через 2 недели лечения, ОФВ₁(3) – результаты через 4 недели.
FEV₁(1) – results before treatment, FEV₁(2) – results after 2 weeks of treatment, FEV₁(3) – results after 4 weeks of treatment.

В ходе лечения отмечено улучшение функции внешнего дыхания в обеих группах (табл. 3), что расценено нами как положительный результат от проводимой терапии в условиях стационара. Однако обращает на себя внимание статистически более значимый прирост в показателях в группе аллергической БА после коррекции СИБР.

Из 30 пациентов АБА-СИБР(+) для лечения синдрома избыточного бактериального роста 15 человек получали терапию рифаксимин + пробиотик и 15 человек – только рифаксимин

(табл. 4). Значения IgE в обеих группах до начала терапии были сопоставимы (308,4 ± 139,28 vs 368,5 ± 95,3; $p = 0,13$).

Уровень IgE на фоне лечения СИБР достоверно снизился в обеих группах. Кроме того, по результатам контрольного обследования выявлено, что добавление к терапии пробиотического препарата привело к статистически значимому уменьшению аллергоспецифических IgE по сравнению с подгруппой, получавшей только рифаксимин (табл. 5).

Таблица 4. IgE в группе пациентов АБА СИБР(+) до и после лечения СИБР

Table 4. IgE values in the patients with the allergic bronchial asthma form (ABA) before and after SBBOS treatment

Лечение Treatment	IgE до лечения, $m \pm \sigma$ IgE before treatment, $m \pm \sigma$	IgE после лечения, $m \pm \sigma$ IgE after treatment, $m \pm \sigma$	<i>p</i>
Рифаксимин + Пробиотик ($n = 15$) Rifaximin + Probiotic ($n = 15$)	308,40 ± 139,28	192,5 ± 60,5	$p = 0,031$
Рифаксимин ($n = 15$) Rifaximin ($n = 15$)	368,50 ± 95,30	280,83 ± 81,57	$p = 0,011$

Таблица 5. Значение IgE у пациентов, принимавших рифаксимин и рифаксимин + пробиотик

Table 5. IgE values in the patients treated with Rifaximin and Rifaximin + probiotic

Показатель Indicator	Рифаксимин + Пробиотик, $n = 15$ Rifaximin + Probiotic, $n = 15$	Рифаксимин, $n = 15$ Rifaximin, $n = 15$	<i>p</i>
IgE (МЕ/мл)	192,5 ± 60,5	280,83 ± 81,57	$p = 0,014$

Таблица 6. Лабораторные показатели больных из группы неаллергической БА

Table 6. Laboratory indicators of the patients with non-allergic bronchial asthma (NBA)

Показатель Indicator	НБА-СИБР(+), $m \pm \sigma$ NBA-SBBOS(+), $m \pm \sigma$ $n = 15$	НБА-СИБР(-), $m \pm \sigma$ NBA-SBBOS(-), $m \pm \sigma$ $n = 20$	<i>p</i>
IgE (МЕ/мл)	60,40 ± 32,83	54,55 ± 40,16	0,355
IgA (МЕ/мл)	1,87 ± 0,35	2,11 ± 0,459	0,091
IgG (МЕ/мл)	14,99 ± 0,92	13,36 ± 2,16	0,012
Эозинофилы мокроты (ед.) Eosinophils in sputum (ед.)	1,47 ± 0,56	1,15 ± 0,74	0,177
Эозинофилы крови (%) Eosinophils in blood (%)	0,79 ± 0,43	1,92 ± 1,488	0,031
ОФВ₁ (%) FEV₁ (%)	60,10 ± 2,47	62,45 ± 8,35	0,016

Таблица 7. Результаты сравнения основных показателей спирометрии в группе НБА

Table 7. Comparison of main spirometry parameters in patients with the non-allergic bronchial asthma form (NBA)

Группы Groups	ОФВ ₁ (1) FEV ₁ (1)	ОФВ ₁ (2) FEV ₁ (2)	ОФВ ₁ (3) FEV ₁ (3)	<i>p</i> , ОФВ ₁ (1) vs ОФВ ₁ (2) <i>p</i> , FEV ₁ (1) vs FEV ₁ (2)	<i>p</i> , ОФВ ₁ (2) vs ОФВ ₁ (3) <i>p</i> , FEV ₁ (2) vs FEV ₁ (3)	<i>p</i> , ОФВ ₁ (1) vs ОФВ ₁ (3) <i>p</i> , FEV ₁ (1) vs FEV ₁ (3)
НБА-СИБР(+) NBA-SBBOS(+)	60,10 ± 2,47	75,60 ± 4,91	82,80 ± 4,85	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
НБА-СИБР(-) NBA-SBBOS(-)	62,45 ± 8,35	67,40 ± 8,66	68,60 ± 8,44	$p < 0,113$	$p < 0,36$	$p < 0,03$

ОФВ₁ (1) – результаты до лечения, ОФВ₁ (2) – результаты через 2 недели лечения, ОФВ₁ (3) – результаты через 4 недели.

FEV₁ (1) – results before treatment, FEV₁ (2) – results after 2 weeks of treatment, FEV₁ (3) – results after 4 weeks of treatment.

Таким образом, эффективная коррекция состава кишечной микрофлоры способствовала нормализации показателей иммунного ответа. Этот факт нашел отражение в дальнейшем наблюдении за пациентами. Лечение СИБР привело к уменьшению числа госпитализаций в среднем до 1 раза в год по сравне-

нию с 2–3 госпитализациями ежегодно до проведения терапии. В группе АБА-СИБР(+) в последующий год однократная госпитализация потребовалась только 19 пациентам (63 % от общего числа больных группы АБА-СИБР (+)). Из них 15 человек (79 %) для лечения СИБР принимали только рифаксимин,

а 4 человека (21 %) получали рифаксимин + пробиотик ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Результаты сравнения основных лабораторных показателей у больных из группы не аллергической БА (подгруппа с НБА-СИБР(+) ($n = 15$) и подгруппа с НБА-СИБР(-) ($n = 20$)) представлены в табл. 6.

В группе пациентов с СИБР(+) выявлены статистически достоверные более выраженные изменения $ОФВ_1$ ($60,1 \pm 2,47$ vs $62,45 \pm 8,35$; $p < 0,05$). Значения остальных лабораторных показателей исходно были в пределах физиологической нормы и не изменились после лечения и наблюдения за больными. В ходе проводимой терапии отмечено улучшение функции внешнего дыхания в обеих группах (табл. 7).

Как и в группе с аллергической БА после добавления к стандартной терапии рифаксимином с целью лечения СИБР, у пациентов неаллергической БА СИБР(+) получена статистически достоверная разница по улучшению функции внешнего дыхания.

Наблюдение за пациентами в течение года выявило тенденцию к снижению частоты госпитализаций (в среднем до 1 раза в год). Из группы НБА-СИБР(+) госпитализированы в течение года были 13 больных (86 % от общего числа больных группы НБА-СИБР(+)). Из них 5 человек (38,5 %) для лечения СИБР получали рифаксимин + пробиотик, а 8 (61,5 %) человек — только рифаксимин ($p = 0,2$, точный критерий Фишера).

Обсуждение

В настоящее время в литературе появляются результаты экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о том, что изменения микрофлоры кишечника могут приводить к сенсibilизации организма, обострениям БА, усиливать бронхообструкцию и даже могут влиять на результативность лечения [2, 8–11].

Результаты проведенного нами исследования выявили частое сочетание синдрома избыточного бактериального роста и бронхиальной астмы. При аллергической форме БА 67 % больных имели СИБР, при неаллергической — 43 %, $p = 0,028$. Высокие уровни IgE, эозинофилов в мокроте, сочетающиеся с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания, в случае наличия СИБР у больных аллергической астмой отражают более выраженную степень сенсibilизации этих пациентов. Коррекция нарушений состава кишечной микрофлоры сопровождается статистически достоверным улучшением иммунного ответа, улучшением функции внешнего дыхания и тенденцией к уменьшению обострений бронхиальной астмы.

На основании полученных данных патогенез иммунологических механизмов, влияющих на гиперреактивность дыхательных путей, может быть

реализован следующим образом. При СИБР происходит снижение уровня секреторного IgA [5], недостаток которого, по данным литературы, ассоциирован с повышенным риском атопии [7]. Происходящие изменения уровней лакто- и бифидобактерий сопровождаются развитием феноменов бактериальной контаминации и транслокации. Таким образом, проникающие из кишечника через поврежденный эпителиальный барьер в микроциркуляторное русло эндотоксины способствуют активации воспалительных реакций и модуляции иммунокомпетентных клеток. Поляризация иммунного ответа в сторону Th2-типа приводит к активации и синтезу В-лимфоцитами IgE и IgG4, а также активации тучных клеток и эозинофилов с последующим высвобождением (в случае контакта с триггером, аллергеном) гистамина, лейкотриенов (C4, D4, E4), простагландина D, интерлейкинов (IL 3, 4, 5, 6, 7, 8), нейтрофильного и эозинофильного хемотаксического фактора, а также фактора некроза опухолей [1, 2, 7].

В нашем исследовании удалось показать, что коррекция микрофлоры кишечника при IgE-зависимой форме БА оказывает значимый эффект в нормализации иммунного ответа. Важно отметить, что назначение с целью лечения СИБР антибактериального препарата (рифаксимин) и последующий прием пробиотика способствовали статистически достоверному снижению IgE до физиологического уровня ($p < 0,05$). У этих пациентов выявлена тенденция к более благоприятному течению бронхиальной астмы в последующий год наблюдения. Эффект пробиотиков в данном случае связан с их выраженным иммуотропным действием, в том числе влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов, продукцию фактора некроза опухоли и цитокинов, функциональную активность макрофагов, активацию синтеза IgA, снижение IgE. Пробиотики способствуют восстановлению плотных межклеточных контактов, колонизационной резистентности и увеличению количества циркулирующих короткоцепочечных жирных кислот, что в конечном итоге способствует поляризации дифференцировки с Th2- на Th1-иммунный ответ.

Вклад СИБР в развитие аллергических реакций может быть связан не только с повреждением биопленки и прямым контактом аллергенов со слизистой, но и избыточным поступлением биогенных аминов. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что микробиота кишечника участвует в метаболизме такого важного медиатора аллергических реакций, как гистамин. Р. Nemaajata и соавторы говорят об усиленном размножении гистаминогенной флоры при СИБР. В условиях повышенной проницаемости и уменьшения продукции гистаминазы поврежденной слизистой оболочкой кишки гистамин активно всасывается в кровь, усиливая явления бронхоспазма [10]. Дополнительным патогенетическим фактором является

нарушение вентиляционно-перфузионных отношений в легких, развивающееся при БА, которое, в свою очередь, обуславливает снижение выведения CO_2 и H_2 из организма. Это может вызывать смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды и способствовать активному росту условно-патогенных анаэробов, в частности штаммов условно-патогенных бактериоидов [11].

Наряду с вышеизложенным в литературе приводятся данные о том, что микробиота кишечника может изменять циркадные ритмы человека, влияя тем самым на производство таких нейротрансмит-

теров, как серотонин, допамин, мелатонин [8]. По мнению группы авторов под руководством Gibbs J., это может быть одной из причин обострений БА и даже разным ответом на проводимую базисную терапию [9].

Таким образом, анализируя результаты собственного исследования и данные литературы, можно сделать вывод, что синдром избыточного бактериального роста представляет собой значимый фактор, усугубляющий течение бронхиальной астмы, поскольку играет важную роль в развитии и поддержании сенсibilизации пациентов.

Литература / References

1. *Evsyutina Y., Komkova I., Zolnikova O., Tkachenko P., Ivashkin V.* Lung-microbiome in healthy and diseased individuals. *World J Respirol.* 2017;7(2):39–47.
2. *Zolnikova O., Komkova I., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Ivashkin V.* Application of probiotics for acute respiratory tract infections. *Italian Journal of Medicine.* 2018;12:32–8.
3. *Ganesh B.P., Versalovic J.* Luminal Conversion and Immunoregulation by Probiotics. *Front Pharmacol.* 2015;6:269.
4. *Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C.* Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(6):842–50.
5. *Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E.* Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129–34.
6. *Russel S.L., Gold M.J., Willing B.P., et al.* Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut microbes.* 2013;4(2):158–64.

7. *Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J., McCoy K., Marsland B.J., Harris N.L.* Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):198–205.
8. *Liang X., Bushman F.D., FitzGerald G.A.* Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(33):10479–84.
9. *Gibbs J., Ince L., Matthews L., Mei J., et al.* An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action. *Nat Med.* 2014;20(8):919–26.
10. *Hemarajata P., Gao C., Pflughoeft K.J., Thomas C.M., Saulnier D.M., Spinler J.K., Versalovic J.* Lactobacillus reuteri-Specific Immunoregulatory Gene rsiR Modulates Histamine Production and Immunomodulation by Lactobacillus reuteri. *J Bacteriol.* 2013;195(24):5567–76. DOI: 10.1128/JB.00261-13
11. *Salyers A.A.* Bacteroides of the human lower intestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1984;38:293–313.

Сведения об авторах

Почхверашвили Нино Димитровна — врач отделения пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зольникова Оксана Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ks.med@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Коккина Наталия Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Джахая Натия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Nino D. Potskherashvili — Physician of the Pulmonology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Oxana Yu. Zolnikova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: ks.med@mail.ru.

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Буверова Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Elena L. Bueverova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Поступила: 03.04.2018

Received: 03.04.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных

Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, А.А. Шептулин, Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов, М.М. Амирасланова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Препараты половых гормонов широко используются в акушерстве для лечения бесплодия и невынашивания беременности. Возможным нежелательным эффектом применения препаратов половых гормонов во время беременности является их потенциальное неблагоприятное воздействие на гепатобилиарную систему. Наиболее частой патологией печени и желчного пузыря, ассоциированной с беременностью, являются внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) и билиарный сладж (БС).

Цель исследования: оценка влияния препаратов женских половых гормонов на течение и эффективность лечения ВХБ и БС в период беременности.

Материалы и методы. В исследование были включены 158 беременных пациенток (97 пациенток с ВХБ и 61 пациентка с БС). Экзогенным гормональным воздействием считалось применение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для наступления зачатия и/или применение препаратов эстрогенов и прогестерона во время беременности. ВХБ диагностировался на основании обнаружения повышенного уровня желчных кислот (выше 8 мкмоль/л) в сыворотке крови. Пациенткам проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, включая оценку моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря исходно и через 2 мес. лечения, и УЗИ малого таза). Выраженность кожного зуда при ВХБ оценивалась от 0 до 3 баллов. Пациентки с БС получали терапию урсодеооксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 250–750 мг и желчегонным растительным препаратом (экстракт артишока) в течение 2 мес. Пациенткам с ВХБ проводилась терапия УДХК в дозе 500–2000 мг до разрешения. Биохимические лабораторные параметры в группе ВХБ оценивались через 1 и 2 недели лечения.

Результаты. Более половины пациенток с БС и ВХБ принимали препараты половых гормонов или имели беременность, наступившую после применения программ ВРТ. При ВХБ у пациенток, забеременевших после применения ВРТ, заболевание развивалось на достоверно более раннем сроке, чем у пациенток с естественно наступившей беременностью ($p < 0,001$). Применение половых гормонов оказалось взаимосвязанным с высокой частотой рецидивирования холестаза после его регресса на фоне лечения ($p < 0,001$). Пациентки с беременностью после программ ВРТ, а также принимавшие половые гормоны, имели повышенный риск развития БС. Прием препаратов половых гормонов ($p = 0,005$) у пациенток с ВХБ был ассоциирован с более частым развитием преэклампсии и необходимостью проведения кесарева сечения ($p = 0,003$). Применение программ ВРТ и гормональная терапия, а также наличие БС у пациенток с ВХБ оказались взаимосвязаны с окислительным стрессом. БС на фоне ВХБ был ассоциирован с развитием внутриутробной гипоксии плода. У беременных с БС прием прогестинов достоверно ($p = 0,004$) коррелировал с функциональными нарушениями двигательной функции желчевыводящих путей (ЖВП). При наличии БС ВХБ протекает с более выраженными нарушениями со стороны печени; при этом больные хуже отвечают на лечение УДХК. Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС оказались: применение препаратов половых гормонов во время беременности, наличие в анамнезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), больший возраст к моменту наступления беременности и зачатие после программ ВРТ.

Заключение. Применение препаратов половых гормонов и использование программ ВРТ являются дополнительными факторами, способствующими возникновению ВХБ и БС во время беременности. Беременным, принимающим препараты половых гормонов и/или имеющим беременность после программ ВРТ, целесообразно проводить лабораторный и УЗ скрининг для раннего выявления и своевременного начала лечения ВХБ и БС. Пациенткам с БС более старшего возраста, у которых беременность наступила после программ ВРТ, а также при наличии приема препаратов половых гормонов и/или имеющим СПКЯ в анамнезе могут быть необходимы более длительные или повторные курсы лечения БС.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, желчнокаменная болезнь, беременность, женские половые гормоны, эстрогены, прогестины, билиарный сладж, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Амирасланова М.М. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):55–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65>

Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women

Yulia B. Uspenskaya, Irina V. Kuznetsova, Arkady A. Sheptulin, Natalia V. Goncharenko, Andrey N. Gerasimov, Mina M. Amiraslanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Sex hormone preparations are widely used in obstetrics for the treatment of infertility and miscarriage. Possible adverse effect of sex hormone preparations during pregnancy is their potential adverse impact on the hepatobiliary system. The most common pathology of the liver and gallbladder associated with pregnancy are intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and biliary sludge (BS).

Aim. The aim of the study is to evaluate the effect of female sex hormones on the course and effectiveness of treatment of ICP and BS during pregnancy.

Materials and methods. The study included 158 pregnant women (97 patients with ICP and 61 patients with BS). Exogenous hormonal effects were the use of assisted reproductive technologies (ARTs) and in vitro fertilization (IVF) for the onset of conception and/or the use of estrogen and progesterone preparations during pregnancy. ICP was diagnosed on the basis of detection of an elevated level of bile acids (above 8 $\mu\text{mol/L}$) in the blood serum. Patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies (abdominal ultrasound, including the assessment of gallbladder motor-evacuator function initially and after 2 months of treatment, and pelvic ultrasound). Pruritus intensity associated with ICP was assessed using a 0–3 score scale. Patients with BS received treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in a dose of 250–750 mg and choleric herbal preparation (artichoke extract) for 2 months. Patients with ICP were treated with UDCA in a dose of 500–2000 mg until delivery. Biochemical laboratory parameters in the ICP group were evaluated after 1 and 2 weeks of treatment.

Results. More than half of patients with BS and ICP were taking sex hormone preparations or had a pregnancy that occurred after the application of ART programs. In patients who became pregnant after ART, the ICP developed at a significantly earlier time than in patients with a naturally occurring pregnancy ($p < 0.001$). The use of sex hormones proved to be interrelated with a high frequency of cholestasis recurrence after its regression in the course of the treatment ($p < 0.001$). Patients with pregnancy after ART programs, as well as taking sex hormones, had an increased risk of BS development. The intake of sex hormones ($p = 0.005$) in patients with ICP was associated with a more frequent development of preeclampsia and the need for caesarean section ($p = 0.003$). The use of ART programs and hormonal therapy, as well as the presence of BS in patients with ICP, were interrelated with oxidative stress. BS on the ICP background was associated with the development of intrauterine fetal hypoxia. In pregnant women with BS, the reception of progestins was significantly ($p = 0.004$) correlated with functional impairment of the motor function of the biliary tract (BT). In the presence of BS, ICP occurs with more severe liver damage, and the patients are inferior to respond to UDCA treatment. Prognostic factors in the insufficient effectiveness of BS treatment: the use of sex hormone preparations during pregnancy, the presence of the polycystic ovary syndrome (PCOS) in the anamnesis, an older age at the time of pregnancy and conception after ART.

Conclusion. The use of sex hormone preparations and ART programs are shown to be additional factors contributing to the emergence of ICP and BS during pregnancy. For the pregnant women taking sex hormone preparations and/or becoming pregnant after ART programs, it is important to conduct laboratory and ultrasound screening for early detection and timely treatment of ICP and BS. BC patients of older ages who have become pregnant after ART programs and take sex hormones preparations and/or have a PCOS in an anamnesis may need longer or repeated courses of BS treatment.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, cholelithiasis, pregnancy, female sex hormones, estrogens, progestins, biliary sludge, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization

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

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Amiraslanova M.M. Administration of Sex Hormone Preparations as a Risk Factor in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Biliary Sludge in Pregnant Women. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):55–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-55-65>

Использование терапии препаратами половых стероидных гормонов является неотъемлемой чертой современного акушерства.

Вместе с тем важно помнить, что гепатобилиарная система также служит чувствительной мишенью для препаратов женских половых гормонов. К наиболее частым заболеваниям гепатобилиарной системы во время беременности относятся внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

ЖКБ чрезвычайно распространена в развитых странах, и заболеваемость ею в последние годы неуклонно растет. Женщины детородного возраста страдают ЖКБ в 4 раза чаще по сравнению с мужчинами [1–4]. Основными определяющими факторами высокой частоты ЖКБ у молодых женщин признаны повторные беременности и роды, а также прием препаратов половых гормонов, в том числе гормональных контрацептивов [5–11]. Увеличение уровня женских половых гормонов во время беременности приводит к снижению моторной функции желчного пузыря и изменению физико-химических свойств желчи, что повышает ее литогенность и способствует кристаллизации холестерина и камнеобразованию. Билиарный сладж (БС) относят к первой (обратимой, предкаменной) стадии ЖКБ. БС развивается у 1/3 беременных и в 60 % случаев спонтанно регрессирует после родов [11, 12]. В то же время персистенция БС является субстратом для дальнейшего процесса камнеобразования. В связи с вышесказанным выявление факторов риска сохранения БС и возникновения конкрементов желчного пузыря в послеродовом периоде представляется чрезвычайно актуальным. Одним из таких факторов может служить применение половых гормонов во время беременности. Проблема формирования БС во время беременности обсуждалась в целом ряде исследований, однако возможное дополнительное влияние на данный процесс препаратов половых гормонов, применяющихся в этот период, остается недостаточно изученным [13, 14].

Внутрипеченочный холестаз беременных является самым частым ассоциированным с беременностью заболеванием печени [15]. ВХБ отличается благоприятным течением и полным самостоятельным разрешением в послеродовом периоде, но характеризуется высокой частотой осложнений со стороны плода [16]. ВХБ служит отражением своеобразной холестатической реакции печени в ответ на значительное повышение уровня половых гормонов на поздних сроках беременности, когда их продукция в плаценте возрастает в наибольшей степени [17]. Помимо беременности, подобные холестатические реакции развиваются у предрасположенных лиц при применении препаратов эстрогенов и прогестерона, например гормональных контрацептивов, или на фоне менопаузальной гормональной терапии [18]. Активное внедрение в последние годы программ вспомогательных ре-

продуктивных технологий (ВРТ), использование лекарственных средств на основе эстрогенов и прогестерона у беременных создают насыщенный гормональный фон уже на ранних сроках беременности. Работ, посвященных участию экзогенных гормональных влияний на ВХБ, в доступной литературе нет.

В связи с этим целью настоящего исследования была оценка влияния препаратов женских половых гормонов на особенности течения и эффективность лечения ВХБ и БС в период гестации.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 158 беременных пациенток (97 пациенток с ВХБ и 61 беременная пациентка с выявленными при УЗИ признаками БС). Экзогенным гормональным воздействием считалось применение программ ВРТ для достижения зачатия и/или применение препаратов эстрогенов (эстрадиол) и прогестерона (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) во время беременности. Основным диагностическим биохимическим маркером, подтверждающим ВХБ, служило обнаружение повышенной концентрации сывороточных желчных кислот (ЖК) выше 8 мкмоль/л. Пациенткам проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, включая оценку моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря исходно и через 2 мес. лечения, УЗИ малого таза). У 18 пациенток с ВХБ определялись маркеры окислительного стресса в сыворотке крови: глутатионпероксидаза (ГТП), супероксиддисмутаза (СОД). Выраженность кожного зуда при ВХБ оценивалась количественно в диапазоне от 0 до 3 баллов. Пациентки с БС получали терапию урсоедоксиголевой кислотой (УДХК) в дозе 250–750 мг и желчегонным растительным препаратом (экстракт артишока) в течение 2 мес. Пациенткам с ВХБ проводилась терапия УДХК в дозе 500–2000 мг до родоразрешения. Биохимические лабораторные параметры в группе ВХБ оценивались через 1 и 2 недели лечения.

При проведении статистического анализа 95%-ные доверительные границы (ДИ) к частоте рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различий частот определяли при помощи критерия хи-квадрат в точном решении Фишера. Достоверность различия средних определяли при помощи дисперсионного анализа, помимо этого при сравнении числовых показателей в двух группах использовались непараметрические критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова.

Связь числовых показателей друг с другом исследовали при помощи коэффициентов корреляции Пирсона и непараметрической корреляции Спирмена.

Различия считали статистически достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,001$. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — статистическая погрешность среднего (среднеквадратичное отклонение среднего по группе).

Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.

Результаты

Влияние приема препаратов половых гормонов на течение ВХБ

61 пациентка из 97 беременных с ВХБ (62,89 %; ДИ: 53,7–71,3 %) принимала терапию препаратами половых гормонов.

В таблице 1 представлены клинические характеристики и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, принимавших и не принимавших во время беременности препараты половых гормонов.

Как видно из представленных данных, у пациенток, принимавших гормональную терапию во время беременности, ВХБ развивался достоверно раньше, чем у пациенток, не получавших указанное лечение ($p_3 < 0,0001$). Возможно, по этой причине продолжительность холестаза была статистически достоверно больше у пациенток, получавших гормональную терапию.

У 70 пациенток ВХБ сопровождался кожным зудом, в 27 случаях заболевание протекало бессимптомно. При этом была обнаружена достоверная положительная корреляция между выраженностью кожного зуда и приемом гормональных препаратов. Кроме того, прием половых гормонов был ассоциирован с меньшим содержанием ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови.

Реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения была отмечена у 34 беременных (35,1 %). Примечательно, что практически во всех случаях рецидива холестаза пациентки принимали во время беременности препараты половых гормонов ($p < 0,001$). Так, из 63 беременных, у которых отсутствовал рецидив холестаза, прием гормональных препаратов отмечен лишь у 28 (44,4 % ДИ: 33,4–56,0 %). Из 34 случаев рецидива холестаза прием препаратов половых гормонов имел место у 33 пациенток (97,1 % ДИ: 89,7–99,3 %).

Прием гормональных препаратов у пациенток с ВХБ коррелировал также с более частым развитием преэклампсии и необходимостью проведения кесарева сечения. Из 36 женщин, не принимавших половые гормоны, преэклампсия развилась у 3 женщин (8,3 % ДИ: 3,1–18,7 %), из 61 женщины, получавшей гормональную терапию, преэклампсия возникла у 20 (32,8 % ДИ: 22,7–44,3 %) ($p = 0,005$). Из 36 пациенток, не получавших поло-

Таблица 1. Клинические характеристики и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ, получавших и не получавших во время беременности гормональную терапию

Table 1. Clinical characteristics and laboratory indicators of patients with ICP, hormone therapy treated and non-treated during pregnancy

Показатель Indicator	Пациентки, не получавшие гормональную терапию Patients not treated with hormone therapy (N = 36)		Пациентки, получавшие гормональную терапию Patients treated with hormone therapy (N = 61)		Достоверность различий Significance of differences		
	M	m	M	m	p_1	p_2	p_3
Срок беременности к моменту начала холестаза, недель Duration of gestation by the moment of cholestasis onset, weeks	34,39	0,68	26,85	1,13	0,000	0,000	0,000
Выраженность кожного зуда, баллов Pruritus intensity, scores	1,28	0,23	2,11	0,13	0,001	0,005	0,007
Выраженность кожного зуда через 1 неделю лечения, баллов Pruritus intensity after one week of treatment, scores	0,31	0,11	0,77	0,10	0,004	0,001	0,007
Выраженность кожного зуда через 2 недели лечения, баллов Pruritus intensity after two weeks of treatment, scores	0,11	0,09	0,28	0,08	0,172	0,045	0,628
Продолжительность ВХБ, недель ICP duration, weeks	2,06	0,29	3,42	0,33	0,024	0,005	0,048
Уровень СОД, ЕД/мл SOD level, U/mL	189,33	4,90	176,64	4,60	0,130	0,017	0,018

вые гормоны, кесарево сечение было произведено в 8 случаях (22,2 % ДИ: 12,1–36,0 %), из 61 женщины, принимавшей гормоны, выполнение кесарева сечения оказалось необходимым в 32 случаях (52,5 % ДИ: 40,8–63,9 %) ($p = 0,003$).

Влияние применения программ ВРТ на течение ВХБ

У 24 из 97 пациенток с ВХБ беременность наступила с применением ВРТ (24,7 % ДИ: 17,4–33,4 %). При этом достоверно чаще при ВХБ гормональную терапию получали те пациентки, у которых беременность наступила с применением ВРТ. Из 73 женщин с ВХБ с естественно наступившей беременностью прием гормональной терапии был отмечен в 38 случаях (52,1 % ДИ: 41,4–62,6 %). Из 24 женщин, у которых беременность наступила после применения программ ВРТ, гормональная терапия назначалась в 23 случаях (95,8 % ДИ: 85,8–99,0 %) ($p < 0,001$). Этот результат оказался ожидаемым, поскольку беременность, наступившая после ВРТ, ассоциирована с высоким риском невынашивания, в связи с чем практически всем пациенткам назначается поддерживающая гормональная терапия начиная с ранних сроков беременности [19, 20, 21, 22].

Среди пациенток с беременностью, наступившей после применения ВРТ, достоверно чаще отмечалась многоплодная беременность. Из 73 женщин с естественно наступившей беременностью многоплодная беременность была отмечена у 10 (13,7 % ДИ: 7,8–22,1 %), из 24 пациенток, которые забеременели после ВРТ, многоплодная беременность зафиксирована у 10 (41,7 % ДИ: 25,6–59,4 %) ($p = 0,025$).

У женщин с беременностью, наступившей после применения ВРТ, внутрипеченочный холестаз развивался в достоверно более ранние сроки беременности, чем у пациенток с естественно наступившим зачатием. Средний срок беременности к моменту начала ВХБ у больных после применения ВРТ со-

ставил $24,5 \pm 2,12$ недели, у больных с естественно наступившей беременностью – $31,3 \pm 0,78$ недели ($p < 0,001$). Была обнаружена обратная корреляция между числом попыток ЭКО и ВРТ до настоящей беременности и сроком гестации к моменту начала ВХБ. Коэффициент корреляции между количеством попыток ЭКО в анамнезе и сроком беременности к моменту манифестации ВХБ составил $-0,502$ ($p < 0,001$).

Была обнаружена отрицательная корреляция между применением ВРТ и уровнем ГТП У 13 пациенток с ВХБ, у которых беременность наступила с применением программ ВРТ, средний уровень ГТП составил $4420,92 \pm 186,42$ ЕД/л, а у 44 женщин с естественно наступившей беременностью – $5069,82 \pm 131,87$ ЕД/л (критерий Манна – Уитни с $p = -0,006$, Колмогорова – Смирнова – с $p = -0,009$). Учитывая эти данные, можно предположить, что применение ВРТ у пациенток с ВХБ сопровождается окислительным стрессом, о чем свидетельствует меньшее содержание ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови.

Некоторые осложнения беременности (преждевременные роды, преэклампсия) и необходимость в проведении кесарева сечения у пациенток с ВХБ достоверно чаще отмечались на фоне беременностей, наступивших после применения программ ВРТ (табл. 2). Очевидно, это связано в большей мере с особенностями течения гестационного периода при беременностях после ВРТ, для которых характерна аналогичная частота данных осложнений [23].

Влияние применения препаратов половых гормонов на развитие билиарного сладжа

Факторами риска формирования БС во время беременности оказались: отягощенная наследственность по ЖКБ (32,8 % ДИ: 22,73–44,29 %), наступление данной беременности после программ ЭКО и ВРТ (29,5 % ДИ: 19,90–40,83 %), применение препаратов прогестерона во время бере-

Таблица 2. Частота осложнений беременности и проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ с естественно наступившей беременностью и беременностью, наступившей после применения ВРТ
Table 2. Frequency of pregnancy complications and caesarean section in patients with ICP having become pregnant in a natural way and after using ART

Показатель Indicator	Пациентки с беременностью, наступившей после применения ВРТ Patients pregnant after using ART (N = 24)		Пациентки с естественно наступившей беременностью Patients pregnant in a natural way (N = 73)		P
	абс. abs.	отн. rel.	абс. abs.	отн. rel.	
Преждевременные роды Premature birth	12	50,0 % (ДИ / CI: 32,8–67,2 %)	19	26,0 % (ДИ / CI: 17,6–36,1 %)	0,028
Преэклампсия Preeclampsia	10	41,7 % (ДИ / CI: 25,6–59,4 %)	13	17,8 % (ДИ / CI: 10,9–27,0 %)	0,020
Кесарево сечение Caesarean section	17	70,8 % (ДИ / CI: 53,3–84,4 %)	23	31,5 % (ДИ / CI: 22,3–42,0 %)	0,001

менности (54,10 % ДИ: 42,45–65,40 %), функциональные расстройства желчевыводящих путей в анамнезе (40,98 % ДИ: 30,04–52,69 %), синдром поликистозных яичников [СПКЯ] (40,98 % ДИ: 9,36–26,17 %), многоплодная беременность (18,03 % ДИ: 10,60–28,09 %) и нарушение обмена липидов (гиперхолестеринемия – 68,85 % ДИ: 57,43–78,69 %, гипертриглицеридемия – 26,23 % ДИ: 17,15–37,29 %).

Более половины пациенток с БС принимали гормональную терапию, и у 1/3 беременность наступила после применения программ ВРТ.

Из рисунков 1 и 2, иллюстрирующих взаимосвязь возраста беременных с БС с наличием или отсутствием ЭКО перед наступлением беременности и применения прогестинов, следует, что больные с БС, имевшие беременность после ЭКО или принимавшие прогестины во время беременности, были достоверно старше по сравнению с пациентками с естественно наступившей беременностью и не принимавшими прогестины ($p < 0,001$). При этом заслуживающим внимания оказалось более частое применение пациентками, получавшими препараты половых гормонов, интравагинальных прогестинов по сравнению с пероральными формами (соответственно 32,79 и 21,31 %), вопреки ожиданиям меньшего нежелательного влияния прогестинов на гепатобилиарную систему при их интравагинальном приеме и отсутствии первичного прохождения через печень.

У беременных с БС были обнаружены корреляции между наличием функциональных расстройств желчевыводящих путей (гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей) и применением прогестинов во время беременности ($R = 0,366$, $p = 0,004$), в том числе интравагинальных форм ($R =$

$0,27$, $p = 0,035$), наступлением беременности после применения ВРТ ($R = 0,265$, $p = 0,039$), а также особенностями течения беременности: наличием многоплодной беременности ($R = 0,563$, $p < 0,001$), сроком беременности к моменту выявления БС ($R = -0,419$, $p = 0,001$), наличием во время беременности функциональной диспепсии ($R = 0,421$, $p = 0,001$), кишечной диспепсии ($R = 0,374$, $p = 0,003$), запоров ($R = 0,303$, $p = 0,018$).

На фоне лечения УДХК полный регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74 % ДИ: 44,06–66,94 %). Неполный регресс сладжа или отсутствие эффекта от терапии отмечены у 27 беременных (45 % ДИ: 33,67–56,76 %).

При проведении однофакторного анализа были выявлены прогностические факторы, снижающие эффективность лечения БС: наступление беременности после программ ВРТ, прием прогестинов во время беременности, более старший возраст и наличие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе.

Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после проведенного лечения в 12 случаях (44,4 % ДИ: 28,7–61,2 %) беременность возникла после использования программ ВРТ. Из 33 пациенток с полным регрессом БС применение программ ВРТ для наступления данной беременности отмечалось в 3 случаях (18,2 % ДИ: 9,0–31,9 %) ($p = 0,027$). Из 33 пациенток, принимавших прогестины, полный регресс БС был достигнут у 11 (33,33 %), а из 28 пациенток, не принимавших прогестины, полный регресс БС был отмечен у 23 (82,14 %) ($p < 0,001$). Отношение шансов полного регресса БС у пациенток, не принимавших и принимавших прогестины, составило 2,46 (доверительные границы к отношению шансов 1,48–4,11).

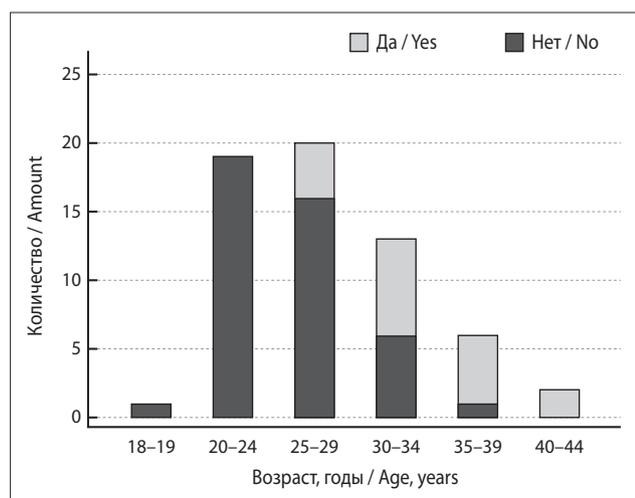


Рис. 1. Распределение больных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) ЭКО перед наступлением беременности

Fig. 1. BS patient age distribution depending on the presence (yes) or absence (no) of in vitro fertilization (IVF) before pregnancy

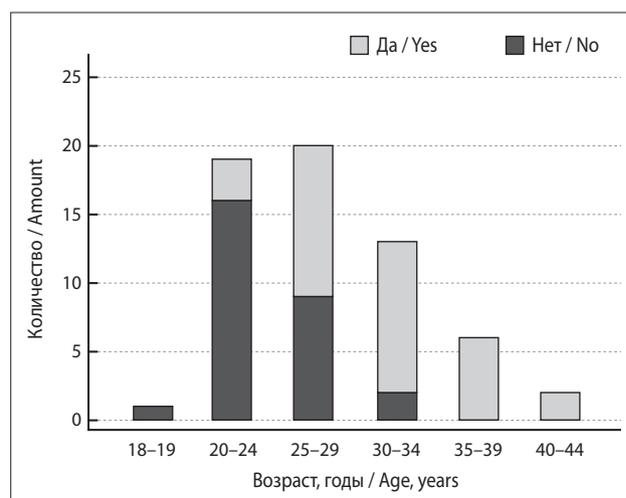


Рис. 2. Распределение беременных с БС по возрасту в зависимости от наличия (да) или отсутствия (нет) приема прогестинов

Fig. 2. Distribution of pregnant BS patients depending on age and the administration (yes) or (no) of progestins

Была обнаружена обратная корреляция между возрастом пациенток и полным регрессом БС на фоне лечения. Из 20 женщин в возрасте моложе 25 лет полный регресс БС отмечен у 17 (85,0 % ДИ: 68,3–94,3 %), из 33 женщин в возрасте 25–34 года полный регресс БС был достигнут в 15 случаях (45,5 % ДИ: 30,8–60,8 %). Из 8 женщин возрастной группы 35 лет и старше полный регресс БС отмечен у 2 (25,0 % ДИ: 8,5–52,7 %) ($R = -0,419$, $p = 0,001$).

Из 51 женщины, не имевшей СПКЯ в анамнезе, полный регресс БС был зафиксирован у 31 (60,8 % ДИ: 48,1–72,4 %), в то время как из 10 женщин с СПКЯ в анамнезе полный регресс БС был отмечен у 3 (30,0 % ДИ: 12,2–55,6 %). Различия оказались близкими к достоверным ($p = 0,075$).

Билиарный сладж на фоне ВХБ

У пациенток с ВХБ БС был выявлен в 38 случаях (70,1 % ДИ: 58,3–81,5 %). При этом БС достоверно чаще развивался среди пациенток, у которых беременность наступила с применением ЭКО и ВРТ. Из 73 женщин с естественно наступившей беременностью БС был обнаружен у 47 (64,4 % ДИ: 53,7–74,0 %), из 24 женщин с беременностью после программ ЭКО и ВРТ — у 21 (87,5 % ДИ: 73,0–95,3 %) ($p = 0,025$). Пациентки с ВХБ, имевшие БС, достоверно чаще принимали препараты половых гормонов в сравнении с пациентками, не имевшими БС. Из 29 пациенток с ВХБ, не имевших БС, половые гормоны принимали 14 (48,3 % ДИ: 32,5–64,3 %), из 68 женщин, имевших БС, — 47 (69,1 % ДИ: 58,3–78,5 %) ($p = 0,044$).

Наличие БС у пациенток с ВХБ коррелировало с риском развития внутриутробной гипоксии плода. Из 29 женщин, не имевших БС, внутриутробная гипоксия плода была выявлена в 3 случаях (10,3 % ДИ: 3,9–22,8 %), из 68 женщин, имевших БС, — в 26 (38,2 % ДИ: 28,0–49,3 %) ($p = 0,004$). Вероятным объяснением указанных различий может быть достоверно более частое развитие окислительного стресса при сочетании БС с ВХБ. Отражением окислительного стресса у пациенток с БС было снижение содержания ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГПП) в сыворотке крови, которое наряду с другими лабораторными биохимическими показателями у пациенток с ВХБ, имевших и не имевших БС, исходно и на фоне терапии УДХК представлено в табл. 3.

Как следует из приведенных данных, средний возраст пациенток с ВХБ и БС был выше, чем у больных с ВХБ, не имевших БС. У пациенток с БС, осложнившим течение ВХБ, уровень лабораторных биохимических показателей (ЖК, АЛТ, АСТ, ЩФ, прямой билирубин) исходно оказался статистически достоверно более высоким по сравнению с пациентками с ВХБ, не имевшими БС. Сходные различия в уровне ЖК, АЛТ и АСТ сохранялись через одну и две недели лечения УДХК.

Таким образом, у пациенток с ВХБ при наличии БС отмечаются более выраженные изменения биохимических показателей функции печени и меньшая эффективность терапии УДХК.

Каких-либо корреляций между предшествующим применением программ ВРТ и лабораторными биохимическими показателями у пациенток с ВХБ и БС выявлено не было.

Обсуждение

Более половины пациенток с ВХБ и БС принимали во время беременности лекарственную терапию половыми гормонами.

Полученные данные о достоверно более частом приеме препаратов половых гормонов во время беременности пациентками с ВХБ, протекавшим с кожным зудом, в сравнении с пациентками, у которых ВХБ протекал бессимптомно, дают основание предполагать, что специфические метаболиты препаратов прогестерона могут способствовать возникновению кожного зуда.

У пациенток с рассматриваемой гепатобилиарной патологией программы ВРТ с целью наступления беременности применялись достоверно чаще, чем в женской популяции в целом, где этот показатель составляет 1–2 % [24]. Частота наступления беременности после протоколов ВРТ у пациенток с ВХБ и БС была в 12 и 15 раз, а у пациенток с БС, развившимся на фоне ВХБ, — в 43 раза выше, чем в общей популяции женщин, не имеющих этих заболеваний. По-видимому, дополнительная гормональная нагрузка при проведении программ ВРТ значительно увеличивает вероятность реализации предрасположенности к развитию ВХБ и БС.

У пациенток с неоднократными попытками ЭКО и ВРТ в анамнезе ВХБ развивался на достоверно более ранних сроках беременности. Беременности после ВРТ у пациенток с ВХБ в 3,2 раза чаще были многоплодными по сравнению с женщинами с естественно наступившей беременностью. Применение программ ВРТ, в том числе повторных протоколов, и многоплодная беременность суммарно создают дополнительный повышенный фон гормональных влияний на печень.

Гормональная терапия была ассоциирована с высокой частотой рецидивирования ВХБ на фоне лечения после его регресса. Рецидивирование ВХБ по мере увеличения срока беременности и параллельного роста концентрации плацентарных гормонов было вполне ожидаемым и наблюдалось почти у половины пациенток, несмотря на проводимое лечение УДХК. Применение препаратов половых гормонов увеличивало частоту рецидивов до 97 % случаев. Эти данные указывают на необходимость контроля лабораторных маркеров ВХБ у пациенток, принимающих половые гормоны после достижения регресса холестаза на фоне лечения.

Наличие ВХБ значительно повышало риск развития БС. Так, у пациенток с ВХБ БС развивался

Таблица 3. Сравнительная характеристика лабораторных биохимических показателей у пациенток с ВХБ, имевших и не имевших БС, исходно и на фоне лечения УДХК

Table 3. Comparative characteristics of laboratory biochemical indicators in ICP patients with and without BS, prior and during the course of UDCA treatment

Показатель Indicator	Пациентки с ВХБ без билиарного сладжа ICP patients without biliary sludge (N = 29)		Пациентки с ВХБ, имевшие билиарный сладж ICP patients with biliary sludge (N = 68)		Достоверность различий Significance of differences		
	M	m	M	m	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет Age, years	27,83	1,03	30,47	0,59	0,021	0,014	0,020
ЖК, мкмоль/л, исходно BA, umol/L, primary	26,48	1,97	35,62	3,63	0,113	0,066	0,022
ЖК, мкмоль/л, через 1 неделю лечения BA, umol/L, after 1 week of treatment	17,79	1,36	28,04	3,49	0,062	0,027	0,015
ЖК, мкмоль/л, через 2 недели лечения BA, umol/L, after 2 weeks of treatment	11,45	1,21	23,40	3,67	0,038	0,018	0,003
АЛТ, Ед/л, исходно ALT, U/L, primary	50,52	3,02	75,32	6,11	0,011	0,042	0,047
АСТ, Ед/л, исходно AST, U/L, primary	37,69	2,11	53,24	3,46	0,006	0,007	0,048
АСТ Ед/л, через 1 неделю лечения AST, U/L, after 1 week of treatment	32,66	1,41	42,82	2,61	0,015	0,019	0,017
АСТ Ед/л, через 2 недели лечения AST, U/L, after 2 weeks of treatment	28,07	0,76	32,82	1,22	0,015	0,022	0,108
ЩФ Ед/л, исходно ALP, U/L, primary	158,03	13,54	207,53	20,67	0,136	0,040	0,044
Прямой билирубин, мкмоль/л, исходно Direct bilirubin, umol/L, primary	2,90	0,10	3,99	0,27	0,011	0,003	0,004
СОД Ед/мл, исходно SOD U/mL, primary	186,94	5,09	177,27	4,68	0,241	0,045	0,177
ГТП, Ед/л, исходно GPX, U/L, primary	5383,25	259,32	4741,76	114,95	0,011	0,025	0,097

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

p₁ – significance of differences between means (dispersion analysis), p₂ – Mann – Whitney criterion, p₃ – Kolmogorov – Smirnov criterion.

в 70,1 % случаев, что значительно превышает частоту его формирования у беременных в целом, у которых этот показатель составляет около 30 % [11, 25]. Полученные результаты исследования подтверждают данные литературы об ассоциации ВХБ с развитием ЖКБ [26]. При этом в наблюдаемой группе пациенток с ВХБ применение ВРТ и гормональной терапии еще более значимо повышало частоту развития БС.

Наличие БС у пациенток с ВХБ было также ассоциировано с развитием внутриутробной гипоксии плода и окислительного стресса.

Принимая во внимание высокую частоту рецидивирования ВХБ (45–70 %) при повторных беременностях [27], пациенткам, имевшим его проявления при предыдущих беременностях, для уменьшения вероятности развития осложненных и рано манифестирующих форм ВХБ рекомендуется минимизировать по возможности гормональную терапию при последующих беременностях.

Помимо доказанных факторов риска ЖКБ (дислипидемия, наличие наследственной предрасположенности, функциональные расстройства желчевыводящих путей и т.д.) в обследованной группе

пациенток дополнительными факторами, предрасполагающими к развитию БС, явились применение ВРТ, а также прием половых гормонов во время беременности. Эндогенный прогестерон уменьшает сократительную способность желчного пузыря [28]. Во время беременности на фоне прогрессивно возрастающих концентраций прогестерона снижается моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря, способствуя процессам сгущения желчи и камнеобразования [29]. Полученные в исследовании данные указывают на наличие у беременных с БС корреляции приема прогестинов ($p = 0,004$), и в особенности их интравагинальных форм ($p = 0,035$), с функциональными нарушениями моторной функции желчевыводящих путей. Кроме того, 40,98 % пациенток уже исходно до беременности имели функциональные расстройства желчного пузыря. Следовательно, использование препаратов прогестерона, и в особенности его интравагинальных форм, вносит дополнительный вклад в нарушение сократительной функции желчного пузыря, свойственное периоду гестации.

Прогностическими факторами снижения эффективности лечения БС являются применение препаратов половых гормонов во время беременности, наличие в анамнезе СПКЯ, более старший возраст и наступление беременности после программ ВРТ. Возможно, в этих случаях показаны более продолжительные курсы лечения БС.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что применение программ ВРТ и прием препаратов половых гормонов во время беременности вносят дополнительный вклад в формирование ассоциированной с беременностью гепатобилиарной патологии. Течение ВХБ и БС на фоне экзогенного гормонального влияния характеризуется их ранней манифестацией, замедленным и менее

выраженным ответом на лекарственную терапию УДХК, склонностью к рецидивированию после регресса на фоне лечения и более частым развитием некоторых осложнений со стороны плода.

Выводы

Применение препаратов половых гормонов и использование программ ВРТ являются дополнительными факторами, способствующими реализации предрасположенности к ВХБ и БС во время беременности. При ВХБ у пациенток с беременностью, наступившей после применения ВРТ, заболевание развивается на достоверно более раннем сроке, чем у пациенток с естественно наступившей беременностью.

Применение препаратов половых гормонов у пациенток с ВХБ способствует большей выраженности кожного зуда, более высокой частоте рецидивирования заболевания на фоне лечения, большей частоте развития преэклампсии и обуславливает более частую необходимость проведения кесарева сечения.

ВХБ ассоциирован с более высокой частотой развития БС. Риск формирования БС возрастает в случаях предшествующего применения ВРТ, а также при приеме препаратов половых гормонов. БС, сочетающийся с ВХБ, характеризуется развитием окислительного стресса, высоким риском развития внутриутробной гипоксии плода, меньшей эффективностью терапии УДХК.

Беременным, принимающим препараты половых гормонов и имеющим беременность после использования программ ВРТ, целесообразно проводить лабораторный и УЗ-скрининг для раннего выявления и своевременного начала лечения ВХБ и БС.

Литература / References

1. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. 416 с. [Ivanchenkova R.A. Chronic diseases of bile ducts. Moscow: Atmosphere, 2006. 416 p. (In Rus.)].
2. *Acalovschi M.* Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J.* 2001;77:221–9.
3. *Friedman G.D., Kannel W.B., Dawber T.R.* The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* 1966;19:273–92.
4. *Thijs C., Knipschild P., Leffers P.* Pregnancy and gallstone disease: an empiric demonstration of the importance of specification of risk periods. *Am J Epidemiol.* 1991;134:186–95.
5. *Everson G.T., McKinley C., Kern F., Jr.* Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest.* 1991;87:237–46.
6. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet.* 1973;1:1399–404.
7. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med.* 1974;290:15–9.
8. The Coronary Drug Project Research Group. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism. Experience in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med.* 1977;296:1185–90.
9. *Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J., Greenland P., LaCroix A.Z., Limacher M.C., Larson J.C.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA.* 2005;293:330–9.
10. *Honore L.H.* Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med.* 1980;25:187–90.
11. *Thijs C., Knipschild P.* Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1993;83:1113–20.
12. *Honore L.H.* Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving

- estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med.* 1980;25:187–90.
13. *Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Orlando A., Tine F., Grasso R., et al.* Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med.* 1993;119:116–20.
 14. *Galyani Moghaddam T., Fakheri H., Abdi R., Khosh Bavar Rostami F., Bari Z.* The incidence and outcome of pregnancy-related biliary sludge/stones and potential risk factors. *Arch Iran Med.* 2013 Jan;16(1):12–6.
 15. *Geenes V., Williamson C.* Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jul;29(5):612–24.
 16. *Floreani A., Carderi I., Paternoster D., Soardo G., Azzaroli F., Esposito W., et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 1 2006;23(11):1649–53.
 17. *Williamson C., Geenes V.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120–33.
 18. *Williamson C., Hems L.M., Goulis D.G., Walker I., Chambers J., Donaldson O., Swiet M., Johnston D.G.* Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111:676–81.
 19. *Cavoretto P., Candiani M., Giorgione V., Inversetti A., Abu-Saba M.M., Tiberio F., Sigismondi C., Farina A.* IVF/ICSI treatment and the risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Nov 7. DOI: 10.1002/uog.18930
 20. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 592 с. [Assisted reproductive technologies. Eds. V.I. Kulakov, B.V. Leonova, L.N. Kuzmichev. Moscow: Medical Information Agency; 2005. 592 p. (In Rus.)].
 21. *Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татарникова Л.В.* Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет.* 2015;9:84–90 [Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Medical Council.* 2015;9:84–90 (In Rus.)].
 22. *Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б.* Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2016;12:88–94 [Zamakhovskaya L.Y., Rudakova E.B., Trubnikova O.B. Risk factors and prevention of early pregnancy losses after in vitro fertilization. *Medical Council.* 2016;12:88–94 (In Rus.)].
 23. *Сидельникова В.М., Леонов Б.В., Ходжаева З.С., Стрельченко М.Б.* Особенности гестационного процесса после ЭКО + ПЭ. *Проблемы беременности.* 2000;2:26–30 [Sidelnikova V.M., Leonov B.V., Khodzhaeva Z.S., Strelchenko M.B. Peculiarities of gestation process after IVF + ET. *Problems of pregnancy.* 2000;2:26–30 (In Rus.)].
 24. *Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И.* Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;5:15–25 [Keshishian E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The health status of children born after in vitro fertilization. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;5:15–25 (In Rus.)].
 25. *Honore L.H.* Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med.* 1980;25:187–90.
 26. *Marschall H.U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J.F., Stephansson O.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology.* 2013 Oct;58(4):1385–91.
 27. *Hay J.E.* Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008 Mar;47(3):1067–76.
 28. *Ryan J.P.* Effect of pregnancy on gallbladder contractility in the guinea pig. *Gastroenterology.* 1984 Sep;87(3):674–8.
 29. *de Bari O., Wang T.Y., Liu M., Paik C.N., Portincasa P., Wang D.Q.* Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol.* 2014 Nov-Dec;13(6):728–45.

Сведения об авторах

Успенская Юлия Борисовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: jusp@mail.ru;
1199991, г. Москва, ул. Ела, д. 2, стр. 1.

Кузнецова Ирина Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ms_smith@list.ru,
119991, г. Москва, ул. Еланского, д. 2.

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

Information about the authors

Yulia B. Uspenskaya* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: jusp@mail.ru.

Irina V. Kuznetsova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Scientific Research Department of Woman's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: ms_smith@list.ru.

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: arkalshep@gmail.com.

Гончаренко Наталья Владимировна — заведующая отделением акушерского патологии беременности № 2 клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: natalgoncharenko7@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Герасимов Андрей Николаевич — доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Медико-профилактического факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: andr-gerasim@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Амирасланова Мина Маликовна — врач отделения акушерского патологии беременности № 2 клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mika197506@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Natalia V. Goncharenko — Head of the Department of the Obstetrical Pathology of Pregnancy No. 2, Obstetrics and Gynecology Clinic named after V.F. Snegirev, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: natalgoncharenko7@yandex.ru.

Andrey N. Gerasimov — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Statistics, Faculty of Medico-Prophylaxis, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: andr-gerasim@yandex.ru.

Mina M. Amiraslanova — Physician, Department of the Obstetrical Pathology of Pregnancy No. 2, Obstetrics and Gynecology Clinic named after V.F. Snegirev, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: mika197506@rambler.ru.

Поступила: 01.01.2018
Received: 01.01.2018

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75>



Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования

И.Ю. Пирогова^{1,2}, С.В. Яковлева¹, Т.В. Неуймина¹, С.П. Синицын²,
В.С. Чулков², Т.Н. Шамаева²

¹ ООО Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность назначения препарата Бициклол пациентам НАЖБП (исследование «ЦИГУН») с помощью мониторинга лабораторных данных и неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени.

Материалы и методы. В исследование включено 93 пациента НАЖБП, средний возраст 44 (38–49) года, имеющих стадию фиброза и стеатоза печени более 1-й по данным фибросканирования («Фиброскан 502 TOUCH» с программным обеспечением CAP). Пациенты случайным образом рандомизированы на 2 группы: 1) основная группа — 67 пациентов получала препарат Бициклол по 75 мг/сут 24 недели в сочетании с аэробными нагрузками и средиземноморской диетой; 2) группа сравнения (26 пациентов) — только аэробные нагрузки и средиземноморскую диету 24 недели.

Результаты исследования. На фоне терапии Бициклолом отмечено снижение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ на 30 % и более, гликированного гемоглобина (–10 %) и НОМА-индекса (–24 %), холестерина (–12 %), ЛПНП (–19 %), триглицеридов (–31 %), коэффициента атерогенности (–22 %), снижение стадии фиброза на 1 стадию у 30 пациентов (44 %), регресс стеатоза на 1 стадию отмечен у 57 пациентов (85 %). Стеатоз печени 4-й стадии после терапии Бициклолом не выявлен. Число пациентов, имеющих невыраженный стеатоз (менее 2-й стадии), увеличилось в 2 раза ($p < 0,001$). В группе без медикаментозной терапии достоверных изменений не выявлено.

Выводы. Терапия Бициклолом при НАЖБП сопровождается положительной динамикой маркеров активности воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра, что позволяет предположить положительную динамику стадий фиброза и стеатоза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, стеатоз печени, Бициклол

Конфликт интересов. Исследование «Цигун» проведено при поддержке ООО «BSC BIOSCIENCE».

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С., Шамаева Т.Н. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75>

Efficacy and Safety of Bicyclol Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Cohort Study

Irina Yu. Pirogova^{1,2}, Sofia V. Yakovleva¹, Tatyana V. Neuymina¹, Sergey P. Sinitsyn²,
Vasily S. Chulkov², Tatiana N. Shamaeva²

¹ «Lotos» Medical Centre, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. This study is aimed at evaluating the efficacy and safety of Bicyclol administration in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) («ZIGUN» research) by monitoring laboratory data and non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis and steatosis.

Materials and methods. The study included 93 patients with NAFLD with the average age of 44 (38–49) years, having the stage of liver fibrosis and steatosis greater than the 1st according to FibroScan (FibroScan 502 TOUCH with

БИЦИКЛОЛ®

Оригинальный препарат для патогенетической
терапии заболеваний печени.



- Неалкогольный стеатогепатит
- Хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный
- Хронический алкогольный гепатит
- Хронический вирусный гепатит В
- Хронический вирусный гепатит С

Сокращенная инструкция по применению лекарственного препарата БИЦИКЛОЛ®

Регистрационный номер: ЛП - 003144. **Химическое название:** метил[5'-(гидроксиметил)-7,7'-диметокси-4,4'-би-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат].

Состав: 1 таблетка содержит: Активное вещество – бициклол - 25 мг. Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный (65,0 мг), сахароза (40,0 мг), карбоксиметилкрахмал натрия (10,0 мг), магния стеарат (1,0 мг), клейстер крахмальный 10% (25,0 мг, в пересчете на сухое вещество – 2,5 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротекторное средство. **Код АТХ:** А05В.

Фармакологические свойства: *Фармакодинамика.* Действующее вещество препарата Бициклол по химической структуре является лигнаном.

Применение препарата Бициклол способствует снижению повышенной активности печеночных трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием Бициклола в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО- α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Бициклол угнетает окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. Бициклол также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО- α и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению поврежденных ядра и ДНК гепатоцитов.

Показания к применению. Хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, сопровождающиеся повышением активности печеночных трансаминаз, у пациентов с неэффективностью ранее проведенных курсов противовирусной терапии или отсутствием мотивации на проведение противовирусной терапии или с наличием известной гиперчувствительности к препаратам стандартной противовирусной терапии. Неалкогольный стеатогепатит, хронический алкогольный гепатит, хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный (в составе комплексной терапии).

Способ применения и дозы. Внутрь. По 25 – 50 мг 3 раза в день после еды. Курс лечения 12 недель. По рекомендации врача курс лечения (с использованием дозы 25 мг 3 раза в день) может быть продлен до 6 месяцев. Полная информация представлена в инструкции для медицинского применения от 18.08.2015. Изменения внесены 08.08.2017.

Представительство Бэйцзин Юнион
Фармасьютикал Фэктори в РФ

ОАО «Бофарм», индекс 123182,
г. Москва, а/я 4

тел.: +7 495 155 23 25
www.bicyclol.com

VI Ежегодная конференция "Алкоголь, алкоголизм и последствия"

29 сентября
2018



РОПИП® Российское общество
по изучению печени

www.rsls.ru

CAP software). Patients were randomized into 2 groups: 1) the main group comprised 67 patients receiving 75 mg/day of Bicyclol for 24 weeks in combination with aerobic exercise and Mediterranean diet; 2) the comparison group (26 patients) prescribed of only aerobic exercise and Mediterranean diet for 24 weeks.

Results. During Bicyclol treatment, a decrease in the following indicators was observed: ALT, AST, GGT, CRP by 30 % or more, glycated hemoglobin (–10 %) and HOMA-index (–24 %), cholesterol (–12 %), LDL (–19 %), triglycerides (–31 %), atherogenic coefficient (–22 %). A decrease to the 1st stage of fibrosis was observed in 30 patients (44 %), steatosis regression to the 1st stage was noted in 57 patients (85 %). Liver steatosis of the 4th stage was not revealed after treatment with Bicyclol. The number of patients with indolent steatosis (less than 2nd stage) increased 2 times ($p < 0.001$). No significant changes were found in the group without drug therapy.

Conclusions. Bicyclol therapy in NAFLD is accompanied by positive dynamics of inflammation activity markers, insulin resistance and lipid spectrum, which suggests a positive dynamics of the stages of liver fibrosis and steatosis.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, liver steatosis, Bicyclol

Conflict of interest. «ZIGUN» research was supported by BSC BIOSCIENCE Ltd.

For citation: Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neuymina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S., Shamaeva T.N. Efficacy and Safety of Bicyclol Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Cohort Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) имеет различные клинические формы — от стеатоза печени и стеатогепатита до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, — различающиеся по тяжести, спектру осложнений, и прогнозу заболевания [1]. По мере прогрессирования НАЖБП (рост стадии фиброза) возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД-II) параллельно с риском прогрессирования печеночной недостаточности [1, 2]. Сегодня НАЖБП расценивается как печеночный компонент метаболического синдрома (МС) [1, 2].

Несомненно, первым шагом в лечении пациентов НАЖБП следует считать модификацию образа жизни. Фармакотерапия должна назначаться пациентам с умеренным и тяжелым фиброзом (> 1 стадии). Ранее выявление пациентов НАЖБП, имеющих тяжелый фиброз печени, актуально для клинической практики, учитывая отсутствие четких клинических показаний к биопсии печени у данной категории пациентов, широкое внедрение неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени при НАЖБП как для первичной диагностики, так и для оценки результатов лечения. Лечение также показано пациентам с менее тяжелой стадией фиброза, но с высоким риском его прогрессирования (при СД-II, МС, устойчивом увеличении АЛТ и некровоспалительной реакцией в ткани печени) [2]. Исследование инициировано с целью изучения эффективности и безопасности нового препарата Бициклोल у пациентов НАЖБП.

Бициклोल (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-бис(метилendioкси)-2,2'-метоксикарбонилбифенил) — гепатопротектор, применяемый в Китае для лечения пациентов с различными заболеваниями печени [2, 3–16]. Экспериментальные исследования, проведенные на нескольких моделях повреждения печени, показали, что Бициклोल играет важную роль в устранении свободных радикалов, в предотвращении перекисного окисления липидов и в защите мембран клеток печени и митохондрий [3, 4]. Регуляторная функция Бициклола заключа-

ется в регуляции экспрессии и активности ядерного фактора каппа В (NF-κB), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-18 (IL-18), трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и других факторов [5, 6], а также образования реактивных форм кислорода (ROS) и оксида азота (NO), что повышает уровни естественных антиоксидантов (глутатион), уменьшает воспаление, а также оксидативные и нитрификационные повреждения, ингибируя апоптоз клеток печени и таким образом стабилизируя мембраны гепатоцитов, улучшая функции митохондрий и защищая структуру и функции ДНК ядер гепатоцитов [7, 8] и обеспечивая противовоспалительное и гепатопротекторное действие. Бициклोल способен индуцировать глутатион и экспрессию глутатиона и глутатион-S-трансферазы, а также ингибировать накопление липидов в печени. Некоторые предварительные клинические испытания показали, что Бициклोल эффективен в отношении улучшения функциональных показателей печени и гистологических показателей у пациентов с НАЖБП [9]. Ye Li и др. исследовали влияние Бициклола при экспериментально вызванном фиброзе печени. Они обнаружили, что Бициклोल может значительно подавлять повышение уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина, гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа и ФНО-α в сыворотке крови больших мышей с хроническим фиброзом печени [10].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность назначения препарата Бициклोल пациентам НАЖБП (исследование «ЦИГУН») с помощью мониторинга лабораторных тестов и неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени. В задачи исследования вошли изучение маркеров активности воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра до и после курса терапии и их вклад в формирование фиброза и стеатоза печени, неинвазивная оценка стадии фиброза и стеатоза на фиброскане (FibroScan 502 TOUCH с программным обеспечением CAP).

Материалы и методы. В исследование «Изучение влияния препарата БиЦИклол на реГресс фиброза и стеатоза печени У больных НАЖБП (ЦИГУН)» включено 93 пациента (мужчин 50, женщин 43). Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее оценку клинических синдромов и качества жизни (опросник SF-36), исключение алкогольного поражения печени по опроснику AUDIT (результат менее 8 баллов), определение показателей липидного спектра, углеводного обмена, инсулинорезистентности, активности воспалительного процесса в печени (уровень АЛТ, АСТ, СРБ) и синдрома холестаза. Кроме того, исключены аутоиммунные, холестатические заболевания печени, лекарственный гепатит и болезнь Вильсона — Коновалова. Оценка стадии фиброза и степени стеатоза проведена на аппарате «Фиброскан 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. Методика позволяет одновременно неинвазивно определять стадию фиброза и стеатоза в точке проведения исследования. Чувствительность и специфичность метода составляют около 90 % (по сравнению с биопсией печени) [11]. Оценка стадии фиброза проведена параллельно с использованием сывороточного теста неинвазивной диагностики фиброза печени при НАЖБП — NADFL fibrosis score ($-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$), позволяющим выявить тяжелый фиброз печени при значении более 0,675 у пациентов НАЖБП. Участие в исследовании предложено пациентам, имеющим следующие критерии включения: ИМТ > 25 кг/кв. м, стеатоз печени по данным УЗИ печени, синдром цитолиза $\geq 1,5$ нормы, фиброз и стеатоз печени > 1 стадии. Пациенты рандомизированы случайным образом на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, стадии фиброза и стеатоза: 1) основная группа — 67 пациентов — получала препарат Бициклол (Beijing Union Pharmaceutical Factory, КНР) 75 мг/сут в сочетании с аэробными нагрузками 30–60 минут в день и средиземноморским типом питания — 24 недели; 2) группа сравнения — 26 пациентов — выполняла рекомендации по средиземноморскому типу питания и аэробные нагрузки также 24 недели. Через 12 и 24 недели от начала терапии проведена оценка всех изучаемых показателей. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics19.

Результаты исследования

Общая характеристика группы пациентов приведена в табл. 1. Пациенты, вошедшие в группу, — преимущественно мужчины среднего возраста, имели избыток массы тела или ожирение — меди-

ана ИМТ составила 30 кг/кв. м. Две трети пациентов имели компоненты МС в 1-й линии родства, более половины отмечают прием пищи менее 3 раз в день (отсутствие завтрака, поздний ужин) и гиподинамию. У 60 % пациентов наблюдалось нарушение углеводного обмена: СД-II или НГН. Две трети пациентов имели гипертоническую болезнь, дислипидемию (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), патологию билиарного тракта (по данным УЗИ — холецистит в 53 % и ЖКБ в 11 % случаев). Два и более компонентов метаболического синдрома имели две трети пациентов. Среднее значение эластичности печени составило $Me = 7,5$ кПа, что соответствует 2-й стадии фиброза печени. Проведено сравнение этих данных с результатом диагностики тяжелого фиброза (3 и 4 стадии) по шкале NADFL fibrosis score: фибросканирование выявило тяжелый фиброз в 14 % случаев, NADFL fibrosis score — в 12 % случаев. Стадия стеатоза — $Me = 312$ dB — при этом соответствовала 2–3 стадии. Шкалы для неинвазивной диагностики стеатоза, основанной на стандартных лабораторных показателях и клинических данных, в доступной литературе не найдено.

Интересным представляются взаимосвязи маркеров инсулинорезистентности, воспаления, липидного спектра и эластичности печени и стадии стеатоза, определенные неинвазивным методом. Проведен корреляционный анализ (табл. 2), согласно которому с эластичностью ткани печени (кПа) положительно коррелировали ($r \geq 0,3$) уровень АСТ, инсулина, ИМТ и его отклонение от нормы. Этим наглядно иллюстрируется вклад ожирения и инсулинорезистентности в развитие НАЖБП и ее прогрессирование. Соотношение АСТ/АЛТ известно как коэффициент де Ритиса, увеличение которого указывает на увеличение стадии фиброза, кроме того, именно это соотношение введено в известную NAFLD Score Formula, по которой можно неинвазивно определить наличие тяжелого фиброза при НАЖБП.

Стадия стеатоза печени (dB/m) положительно коррелировала с уровнем лейкоцитов, СРБ, холестерина, коэффициента атерогенности, триглицеридов, ИМТ и его отклонением от нормы; отрицательная корреляция — с уровнем ЛПВП. Есть точка зрения, что ожирение, являющееся воспалительным заболеванием [12], сопровождается лейкоцитозом [13]. Как известно, моноциты/макрофаги, в большом количестве мигрирующие и заселяющие жировую ткань при ожирении, являются главными клетками, секретирующими целый спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов с адипоцитами, в том числе интерлейкин-1 β , -6 и фактор некроза опухоли α в жировой ткани, образуя функциональные комплексы, и таким образом играют кардинальную роль в патогенезе ожирения и СД-II. Увеличение уровня СРБ можно объяснить этими же причинами. Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия,

Таблица 1. Общая характеристика группы пациентов ($n = 183$)Table 1. General characteristics of patients ($n = 183$)

Параметр	Абсолютное количество / %
Мужчины	101 (55 %)
Женщины	82 (45 %)
Возраст (лет) (Ме 25–75 P)	44 (38–49)
ИМТ кг/кв. м (Ме 25–75 P)	30 (28–34)
Окружность талии, см (Ме 25–75 P)	97 (92–104)
Компоненты метаболического синдрома в 1-й линии родства	112 (61 %)
Гиподинамия	142 (77 %)
Прием пищи менее 3 раз в день (отсутствие завтраков)	118 (64 %)
Сахарный диабет	18 (14 %)
Нарушение гликемии натощак (НГН)	54 (42 %)
Гипертоническая болезнь	118 (64 %)
Дислипидемия	116 (63 %)
Холецистит	98 (53 %)
ЖКБ	20 (11 %)
Параметр	Результат (Ме 25–75 P)
АЛТ, норма до 40 ед/л (Ме 25–75 P)	69 (62–77)
АСТ, норма до 40 ед/л (Ме 25–75 P)	73 (68–79)
ГГТ, норма до 50 ед/л (Ме 25–75 P)	76 (41 %)
СРБ, норма до 3 ед (Ме 25–75 P)	4,6 (4,1–5,0)
Гликемия, норма до 6 ммоль/л (Ме 25–75 P)	6,0 (5,6–6,4)
НОМА-индекс, норма до 2,7	3,7 (3,4–4,2)
Холестерин, ммоль/л (Ме 25–75 P)	6,3 (5,8–6,7)
Триглицериды, ммоль/л (Ме 25–75 P)	2,1 (1,8–2,4)
ЛПНП, ммоль/л (Ме 25–75 P)	3,8 (3,4–4,2)
ЛПВП, ммоль/л (Ме 25–75 P)	1,2 (0,8–1,4)
Коэффициент атерогенности	3,9 (3,5–4,3)
Фибросканирование печени:	
Эластичность — фиброз печени, норма до 5,8 кПа	7,5 (7,1–7,9)
Стеатоз печени, норма до 200 dB	310 (286–342)

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа стадии фиброза и стеатоза печени с параметрами активности воспаления, инсулинорезистентности, дислипидемии

Table 2. Correlation analysis of liver fibrosis and steatosis with the inflammation activity markers, insulin resistance and dyslipidemia

Параметры структуры печени при НАЖБП	Показатели, имеющие коэффициент корреляции $r \geq 0,3$
Эластичность печени — фиброз, Кпа	Уровень АСТ, инсулина, ИМТ и его отклонение от нормы, стадия стеатоза печени
Стеатоз печени, dB	Уровень лейкоцитов, СРБ, холестерина, ЛПВП, коэффициента атерогенности, триглицеридов, ИМТ и его отклонение от нормы

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа для диагностики стеатоза печени второй и более стадии у пациентов НАЖБП (Fibrosteatotest®)

Table 3. Discriminant analysis of the diagnostics of liver steatosis of the 2nd and higher stages in NAFLD patients (Fibrosteatotest®)

Параметры, определяющие стеатоз печени ≥ 2 стадии	Весовые коэффициенты дискриминантной функции
Возраст (лет)	0,046
Наличие сахарного диабета	-1,905
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$	0,948
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	0,134
Уровень альбумина, г/дл	1,043
Уровень СРБ, ед	0,148
Уровень креатинина, ммоль/л	-0,022
Вес (кг)	0,061
(Константа)	-15,612

Таблица 4. Результаты дискриминантного анализа для диагностики фиброза второй и более стадии у пациентов НАЖБП (Fibrosteatotest®)

Table 4. Discriminant analysis of diagnosing liver fibrosis of the 2nd and higher stages in NAFLD patients (Fibrosteatotest®)

Параметры, определяющие фиброз печени ≥ 2 стадии	Весовые коэффициенты дискриминантной функции
Наличие ИБС	-2,400
Уровень АСТ, ед/л	0,026
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	-0,210
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	0,316
Уровень общего белка, г/л	-0,105
Уровень креатинина, ммоль/л	0,016
Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л	0,329
(Константа)	4,187

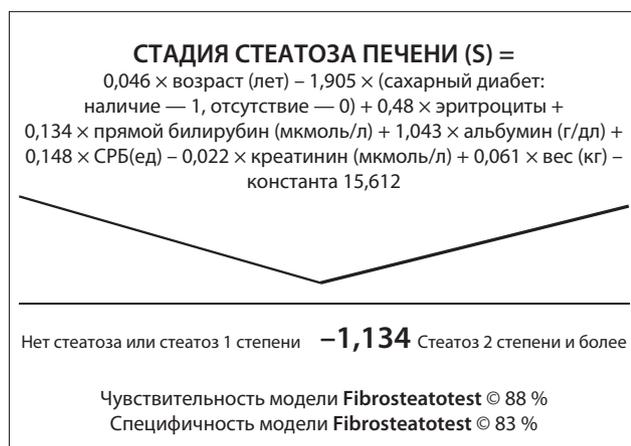


Рис. 1. Дискриминантное уравнение диагностики стеатоза печени второй и более стадии

Fig. 1. Discriminant equation for the diagnosing liver steatosis of the 2nd and higher stages

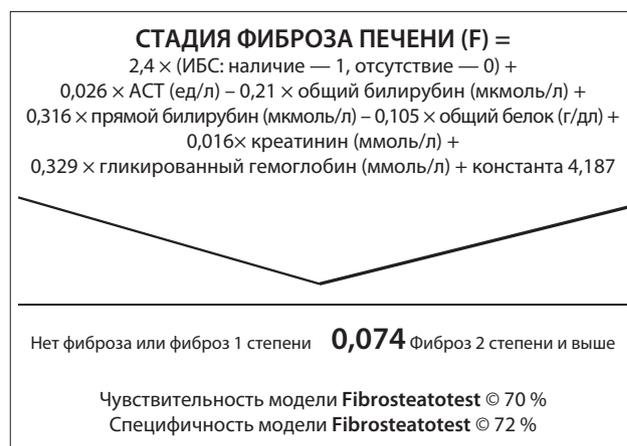


Рис. 2. Дискриминантное уравнение диагностики фиброза печени второй и более стадии

Fig. 2. Discriminant equation for the diagnosing liver fibrosis of the 2nd and higher stages

снижение уровня ЛПВП, увеличение коэффициента атерогенности) является одним из ключевых факторов развития НАЖБП. ИМТ и его отклонение от нормы, связанное с избытком именно жировой ткани (определяется импедансным анализом), несомненно, также должно коррелировать со стадией стеатоза.

Анализ динамики клинической картины заболевания проведен совместно с динамикой качества жизни по шкале SF-36. Это позволяет оценить влияние физического состояния на общее состояние пациента. Результаты представлены в табл. 5 и на рис. 3. По этим данным видно, что уменьшение телесной боли (регресс болевого синдрома в правом подреберье, диспепсии) привело к улучшению физического функционирования и общего здоровья, повышению жизнеспособности и эмоционального состояния. На фоне 24-недельного приема Бициклола отмечен регресс астенического синдрома. При этом увеличались показатели социального функционирования, уменьшение частоты маскированных депрессий улучшило показатели психического здоровья. Необходимо отметить, что на фоне модификации образа жизни пациенты снизили вес ($Me = 3 (2-6) \%$) от начального веса, что несколько улучшило их показатели по шкале SF-36, но значимо не отличалось от начальных данных.

Динамика маркеров воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра крови отражена в табл. 6. За время лечения препаратом Бициклол отмечено снижение активности воспалительного процесса в печени: уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ снизился на 30 % ($p < 0,001$), в группе сравнения достоверных различий не получено. Регресс маркеров активности воспалительного процесса в печени наблюдался через месяц от начала терапии и достигнутые уровни после отмены препарата. Отмечена также положительная динамика показателей инсулинорезистентности — гликированного гемоглобина (-10 %) и НОМА-индекса (-24 %), что

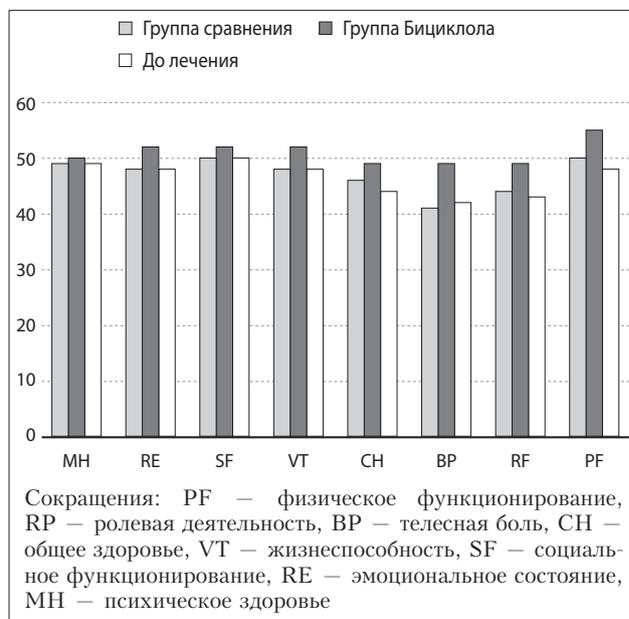


Рис. 3. Рост средних значений показателей шкалы SF-36 на фоне приема Бициклола

Fig. 3. Increase in the mean values of the SF-36 scale in the course of Bicyclol administration

является профилактикой развития сахарного диабета у пациентов с НАЖБП на фоне избыточного веса. Несмотря на некоторое снижение веса у пациентов, достоверных различий по этим показателям в группе сравнения не получено. Дислипидемия является одним из важных факторов развития и прогрессирования НАЖБП. Поэтому тенденция к нормализации уровня холестерина (-12 %), ЛПНП (-19 %), триглицеридов (-31 %), коэффициента атерогенности (-22 %) явилось важным результатом проведенного лечения. Как было сказано выше, коррекция дислипидемии уменьшает риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов НАЖБП. Результаты группы сравнения также не показали значимой динамики в этом случае (-5 %).

Таблица 5. Средние значения показателей шкалы SF-36 до лечения и после лечения в основной группе (на фоне приема Бициклола) и в группе сравнения

Table 5. Mean values of the SF-36 scale before and after treatment in the main (Bicyclol administration) and comparison groups

Средние значения Me 25–75 %	PF	RP	BP	CH	VT	SF	RE	MH
Все пациенты до лечения	48 (43–55)	43 (35–50)	41 (38–52)	44 (40–52)	48 (43–59)	50 (44–53)	48 (32–54)	49 (41–53)
Основная группа после лечения Бициклолом	55 (45–57)	49 (37–60)	49 (42–60)	49 (44–57)	52 (48–59)	52 (43–55)	52 (36–60)	50 (43–58)
Группа сравнения после лечения	50 (44–53)	44 (36–51)	41 (38–52)	46 (40–52)	48 (43–59)	50 (44–53)	48 (32–54)	49 (41–53)

Сокращения: PF — физическое функционирование, RP — ролевая деятельность, BP — телесная боль, CH — общее здоровье, VT — жизнеспособность, SF — социальное функционирование, RE — эмоциональное состояние, MH — психическое здоровье.

Таблица 6. Динамика изучаемых лабораторных данных на фоне терапии Бициклолом и в группе сравнения (динамика дана в процентах от средних значений — Ме)

Table 6. Dynamics of the laboratory data under study in the course of Bicyclol administration in the comparison group. The dynamics is given in percent from mean values, Me

Параметр	Основная группа Бициклол 12 недель Ме, %	Основная группа Бициклол 24 недели Ме, %	P t-критерий Уилкоксона	Группа сравнения 12 недель Ме, %	Группа сравнения 24 недели Ме, %	P t-критерий Уилкоксона
АЛТ	-23	-37	0,001	-5	-6	> 0,05
АСТ	-19	-29	0,001	-4	-5	> 0,05
ГГТП	-21	-36	0,001	-6	-6	> 0,05
СРБ	-18	-30	0,001	-5	-5	> 0,05
Гликированный гемоглобин	-3	-5	0,05	0	0	> 0,05
НОМА-индекс	-10	-24	0,001	-5	-10	> 0,05
Холестерин	-8	-12	0,001	-3	-5	> 0,05
Триглицериды	-14	-31	0,001	-7	-7	p < 0,05
ЛПНП	-11	-19	0,001	-4	-5	> 0,05
ЛПВП	+9	+11	0,05	0	0	> 0,05
Коэффициент атерогенности	-19	-22	0,001	-6	-6	> 0,05

Известно, что положительная динамика лабораторных показателей не всегда отражает изменения в ткани печени на фоне терапии. Восстановление структуры обуславливает восстановление функции печени и является самым важным фактором, определяющим прогноз пациента НАЖБП. Поэтому оценка стадии фиброза и стеатоза печени неинвазивными методами были также проведены в исследовании Цигун. На фоне лечения препаратом Бициклол доказана динамика регресса стеатоза и фиброза печени по данным фибросканирования (рис. 4 и 5). В группе пациентов, прошедших курс лечения Бициклолом, отмечается улучшение эластичности ткани печени (Ме с 7,5 до 6,7 кПа), стадия фиброза уменьшилась на 1 стадию у 30 пациентов (44 %). У 65 % пациентов после проведенного лечения выявлен легкий фиброз (0-я и 1-я стадия), до терапии этот показатель составлял 38 %. В сопоставлении с результатами NADFL fibrosis score также прослеживается положительная динамика — тяжелый фиброз после лечения определяется у 6 % пациентов основной группы (снижение в 2 раза), в группе сравнения динамика не определяется. Как видно из приведенных данных, в группе сравнения динамики стадии фиброза не отмечено. В группе пациентов, получавших Бициклол, произошло снижение амплитуды ультразвукового сигнала в печени — Controll Attenuation Parameter-CAP, — отражающего стадию стеатоза (dB/m). Среднее значение показателя по группе — Ме — снизилось с 312 до 246 dB/m, в результате регресса стеатоза на 1 стадию отмечен у 57 пациентов (85 %). Стеатоз печени 4-й стадии после терапии Бициклолом не выявлен (в отличие

от группы сравнения), число пациентов, имеющих невыраженный стеатоз (менее 2-й стадии), увеличилось в 2 раза. В группе сравнения снижение стеатоза на 1 стадию отмечено у 12 % пациентов.

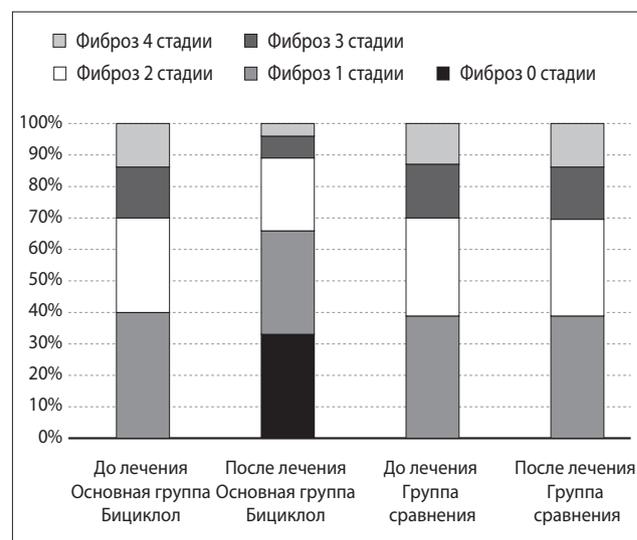


Рис. 4. Динамика стадии фиброза в основной группе после лечения Бициклолом и в группе сравнения. В группе пациентов, получавших Бициклол, отмечается снижение стадии фиброза на 1 стадию у 30 пациентов (44 %). В группе сравнения значимой динамики не отмечено

Fig. 4. Dynamics of fibrosis stages in the main group after Bicyclol treatment and in the comparison group. A decrease to the 1st stage of fibrosis is observed in 30 patients (44 %). No significant dynamics is observed for the comparison group

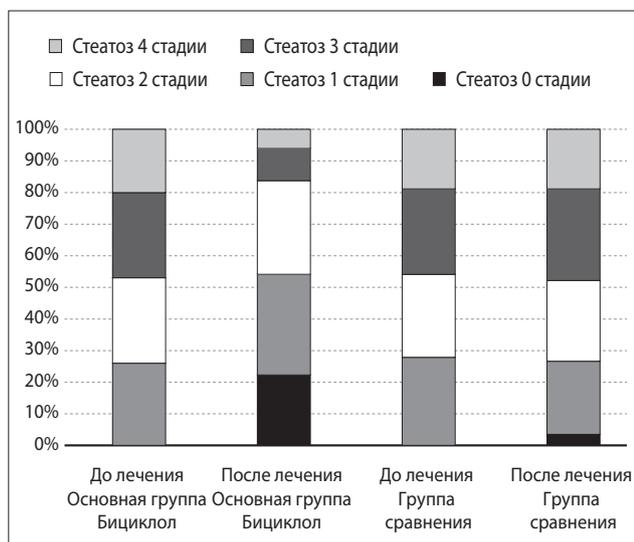


Рис. 5. Динамика стадии стеатоза в основной группе после лечения Бициклолом и в группе сравнения. В группе пациентов, получавших Бициклол, отмечается снижение стадии стеатоза на 1 стадию у 57 пациентов (85 %). В группе сравнения значимой динамики не отмечено

Fig. 5. Dynamics of steatosis stages in the main group after Bicyclol treatment and in the comparison group. A decrease in the 1st stage of steatosis is observed in 57 patients (85 %). No significant dynamics is observed for the comparison group

Важным результатом лечения явилось отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов. Желудочная диспепсия (непостоянные боли в эпигастрии) отмечена у 2 пациентов на фоне лечения Бициклолом, лечение было продолжено на фоне соблюдения назначенной диеты в течение 24 недель.

Обсуждение результатов

Изменение рациона питания и образа жизни (гиподинамия), увеличение потребления углеводов и жиров, алкоголя привело к широкому распространению НАЖБП. Общеизвестно, что ранняя диагностика и лечение могут предотвратить прогрессирование хронического заболевания печени. Применение стандартных схем обследования пациента, включающих показатели активности воспалительного процесса в печени, инсулинорезистентности, липидного спектра крови, общеклинических данных, позволяет вести эффективный мониторинг НАЖБП. Неслучайно именно эти показатели вошли в сывороточные тесты неинвазивной диагностики фиброза печени, такие как NADFL fibrosis score FibroTest, FibroMeter и другие. В нашем исследовании корреляционный анализ стадии фиброза и стеатоза, определенных путем фибросканирования, также доказал информативность этих доступных для определения показателей. Применение фиброска-

нирования эффективно в диагностике как фиброза, так и стеатоза печени при соблюдении методических норм, используя модель фиброскана «Фиброскан 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. Неинвазивная диагностика фиброза направлена на раннее выявление фиброза у пациентов, имеющих факторы риска прогрессирования заболевания: возраст > 50 лет, сахарный диабет 2 типа (СД-II), МС, назначение терапии с последующей оценкой ее эффективности [2].

В медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет стандартного препарата, эффективного для всех категорий пациентов. Бициклол, как было показано выше, блокируя провоспалительные факторы [14], обладает противовоспалительным действием, направленным как на системные воспалительные эффекты при ожирении, так и локально в печени, блокируя оксидативный стресс. Способность подавлять развитие стеатоза и вторичного повреждения печени, вызванного приемом пищи с высоким содержанием липидов, предупреждает липотоксичность. Исследования по эффективности применения Бициклола при НАЖБП продолжаются на различных популяциях пациентов как в виде монотерапии, так и в сочетании с программами снижения веса, с препаратами, влияющими на инсулинорезистентность, а также прямым сравнением эффективности с другими гепатопротекторами.

Согласно клиническим рекомендациям, принятым в разных странах, лечение НАЖБП должно начинаться со снижения массы тела, комбинированного применения препаратов для профилактики и лечения воспаления в ткани печени, некроза и фиброза [15, 16]. Yun Xu и др. [17] выбрали 93 пациента с НАЖБП, получавших Бициклол перорально с одновременным проведением программы по снижению массы тела в качестве начального этапа терапии. До и после лечения была проведена оценка функции печени, одновременно проводился количественный анализ показателей жировой инфильтрации печени с помощью 3D метода КТ печени. После 24 недель лечения результаты показали, что уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и триглицеридов значительно снизились, а индекс жировой инфильтрации (MFI) значительно сократился. Все пациенты в группе лечения показали лучшие результаты по сравнению с контрольной группой. Можно сделать вывод о том, что механизм гепатопротекторного действия Бициклола связан со стабилизацией клеточных мембран, ускорением восстановления поврежденных клеток и предотвращением перекисного окисления липидов гепатоцитов [17].

В другом исследовании участвовало 65 пациентов с диагнозом НАЖБП. Больные также были рандомизированы в две группы — опытную ($n = 36$), которая получала Бициклол в таблетках по 50 мг

(по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 недель), затем по 25 мг (1 таблетка 3 раза в сутки в течение 12 недель), и контрольную ($n = 29$), пациенты которой получали силимарин по 4 таблетки 3 раза в сутки в течение 24 недель [18]. Проведенное исследование продемонстрировало, что Бициклол не только объективно улучшал печеночную функцию при НАСГ, но также способствовал понижению уровня липемии, уменьшал степень жировой дистрофии печени. Общая (суммарная) эффективность в группе Бициклола была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). В ходе исследования при приеме Бициклола не было зарегистрировано никаких побочных эффектов. В итоге, учитывая выраженный гепатопротекторный, антиоксидантный эффекты, способность понижать уровень липемии и уменьшать воспалительное повреждение печени, а также хорошую переносимость при длительном применении, можно сделать вывод о высокой эффективности Бициклола в терапии пациентов со стеатозом печени.

В исследовании О.Я. Бабака и соавт. [19] обследовано 52 пациента с впервые установленным диагнозом НАЖБП. В первую группу вошли 20 пациентов с НАЖБП, которые получали базовую терапию препаратами УДХК и метформином, во вторую — 32 пациента с НАЖБП, которые в дополнение к базовой терапии получали Бициклол в дозе 150 мг/сут. Продолжительность терапии — 12 недель. Результаты 12-недельного применения Бициклола в составе комплексной терапии: установлено его влияние на динамику цитолитического синдрома у больных НАЖБП, а также продемонстрирована достаточная клиническая эффективность. Применение препарата в течение 12 недель как дополнение к базовой терапии пациентов с НАЖБП и синдромом цитолиза сопровождалось статистически значимым снижением активности трансаминаз в крови. Выявленная положительная динамика исследуемых биохимических маркеров позволила сделать вывод об улучшении функционального состояния печени у пациентов данной категории, что, вероятно, обусловлено гепатопротективными свойствами препарата.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2016;26(2):24–42 [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., et al.* Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2016;26(2):24–42 (In Rus.)].
2. *Семенистая М.Ч., Цзяньгао Ф., Величенко О.В., Кузнецова Е.А., Павлов Ч.С.* Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике. Рос журн гастроэн-

В нашем исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, мы ставили основной целью изучить эффективность и безопасность Бициклола, мониторируя показатели липидного обмена, инсулинорезистентности, активности воспаления. Лечение препаратом Бициклол в течение 12 недель позволило уже добиться снижения уровня изучаемых показателей, при продолжении терапии до 24 недель получен значимый клинический эффект, который был изучен с использованием шкалы SF-36. Уменьшение телесной боли (регресс болевого синдрома в правом подреберье, диспепсии) привело к улучшению физического функционирования и общего здоровья, повышению жизнеспособности и эмоционального состояния. Оценка эффективности Бициклола после 24-недельного курса терапии позволила снизить в среднем на 30 % уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ. У 68 % пациентов произошла нормализация этих показателей. Отмечена положительная динамика показателей инсулинорезистентности (снижение НОМА-индекса на 24 %) без значимого снижения ИМТ. Тенденция к нормализации показателей липидного спектра крови: уровня холестерина (–12 %), ЛПНП (–19 %), триглицеридов (–31 %) явилась важным результатом проведенного лечения. Динамика стадии фиброза, оцененного с помощью NADFL fibrosis score и «Фиброскана 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP и стеатоза печени — подтвердила эффективность лечения пациентов.

Заключение

Полученные данные позволяют констатировать эффективность Бициклола в лечении пациентов НАЖБП и его безопасность при длительном приеме. Это согласуется с результатами других исследований и полученным на сегодняшний день опытом применения препарата. Учитывая отсутствие значимых побочных явлений и результативность в лечении пациентов НАЖБП, Бициклол может быть рекомендован в широкой амбулаторной практике.

- рол., гепатол., колопроктол. 2017;27(6):63–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70 [*Semenistaya M.Ch., Jian-Gao Fan, Velichenko O.B., Kuznetsova Ye.A., Pavlov Ch.S.* Non-alcoholic fatty liver disease: comparative assessment of diagnostic and treatment approaches in the Russian Federation and People's Republic of China. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017;27(6):63–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70 (In Rus.)].
3. *Liu G.T., Li Y., Wei H.L., et al.* Mechanism of protective action of bicyclol against CCl₄-induced liver injury in mice. Liver Int. 2005;25:872–9.
 4. *Wang H., Li Y.* Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice. Eur J Pharmacol. 2006;534:194–201.
 5. *Li M., Liu G.T.* Inhibitory effect of bicyclol on iNOS expression and NF- κ B activation degradation in macrophages induced by lipopolysaccharides. Chinese Pharmacological Bulletin. 2006;22(12):1438–43.

6. *Li Y., Dai G.Y., Li Y., et al.* The effect of bicyclol on paracetamol-induced hepatic energy metabolism and mitochondrial dysfunction in mice. *Pharmaceutical Journal*. 2001;36:723–6.
7. *Zhao D.M., Liu G.T.* Protection by bicyclol against concanavalin a-induced hepatocyte nuclear DNA injury in rats. *Chinese Medical Journal*. 2001;81:844–8.
8. *Li M., Liu G.T.* Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF-alpha release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1775–9.
9. *Yun Xu, Xiaogang Wen, Zhenyu Wang, et al.* The effect analysis of Bicyclol tablets in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver*. 2006;11:339–41.
10. *Li Y., Liu G.T.* Protective effect of bicyclol on experimental hepatic fibrosis and its molecular mechanism. *Chinese Medical Journal*. 2004;84:2096–101.
11. *Shi K.Q. et al.* Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;29(6):1149–58.
12. *Donath M.Y., Dalmás É., Sauter N.S., Böni-Schnetzler M.* Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell. Metab*. 2013;17(6):860–72.
13. *Panagiotaos D.B., Pitsavos C., Yamakoulia M., et al.* The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):308–15.
14. *Liu G.T.* The antiviral and hepatoprotective effect of bicyclol and its mechanism of action. *Chinese Journal of New Drugs*. 2001;10(5):325–27.
15. *Thoma C., Day C.P., Trenell M.I.* Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:255–66.
16. *NAFLD: Practical recommendation.* *J Hepatol*. 2015;63:174–82.
17. *Xu Y., Wen X.G., Wang Z.Y., et al.* Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary non-alcoholic fatty liver diseases. *Journal of Zhengzhou University (Medical)*. 2005;40(5):905–7.
18. *Zhu Yue.* Treatment of nonalcoholic steatohepatitis drug Bicyclol. *Science Technology and Engineering*. 2006;09.
19. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А.* Влияние Бициклола на динамику цитолитического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Сучасна Гастроентерологія*. 2013;4(72):18–22 [*Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Sytnik K.A.* Bicyclol effect on the cytolithic syndrome dynamics in patients with non-alcoholic fat liver disease. *Modern gastroenterology*. 2013;4(72):18–22 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Пирогова Ирина Юрьевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии, ООО Медицинский центр «Лотос».

Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Яковлева София Васильевна — заведующая отделением терапии, ООО Медицинский центр «Лотос».

Контактная информация: yakovlevas7479@yandex.ru; 454007, г. Челябинск, ул. Ленина, д. 17.

Неуймина Татьяна Валерьевна — врач-гастроэнтеролог, ООО Медицинский центр «Лотос».

Контактная информация: neuyminat@bk.ru; 454007, г. Челябинск, ул. Ленина, д. 17.

Синицын Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sinitsinsp@lenta.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vschulkov@rambler.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Шамаева Татьяна Николаевна — доцент кафедры математики, медицинской информатики и статистики, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shamtan@rambler.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Information about the authors

Irina Yu. Pirogova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Center for Gastroenterology and Hepatology of the «Lotos» Medical Centre.

Contact information: irina_pirogova@inbox.ru.

Sofia V. Yakovleva — Head of the Department of Therapy, «Lotos» Medical Centre.

Contact information: yakovlevas7479@yandex.ru.

Tatyana V. Neuymina — Gastroenterologist, «Lotos» Medical Centre.

Contact information: neuyminat@bk.ru.

Sergey P. Sinitsyn — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: sinitsinsp@lenta.ru.

Vasily S. Chulkov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: vschulkov@rambler.ru.

Tatiana N. Shamaeva — Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics and Statistics, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: shamtan@rambler.ru.

Поступила: 21.05.2018

Received: 21.05.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Трансплантация печени в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы в отсутствие цирроза печени

О.Д. Олисов, М.С. Новрузбеков, И.Е. Галанкина, Л.Н. Зими́на,
В.А. Гуляев, Л.В. Донова, М.Ш. Хубутия

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва, Российская Федерация

Цель: оценить эффективность трансплантации печени в лечении нерезектабельной ГЦК, развившейся в отсутствие фонового заболевания печени.

Материал и методы. 6 пациентам с нерезектабельной ГЦК выполнена ОТП. Отдаленные результаты сравнили с пациентами, перенесшими резекции печени по поводу ГЦК на поздней стадии.

Результаты. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одна из наиболее распространенных форм рака, встречающаяся в подавляющем большинстве случаев у пациентов с циррозом печени и вирусным гепатитом. Лишь в 10 % наблюдений ГЦК развивается в нецирротической печени, как правило, у молодых и соматически сохранных пациентов. 1-, 3-, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость в группе трансплантированных больных были достоверно выше, чем в контрольной группе.

Вывод. Трансплантация печени показана пациентам с нерезектабельной ГЦК в отсутствие предсуществующего цирроза печени и внепеченочного распространения. Большой размер опухоли и макрососудистая инвазия не должны являться противопоказанием к ОТП у таких пациентов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, нерезектабельная гепатоцеллюлярная карцинома в нецирротической печени, анаболические стероиды

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Галанкина И.Е., Зими́на Л.Н., Гуляев В.А., Донова Л.В., Хубутия М.Ш. Трансплантация печени в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы в отсутствие цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):76–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-76-83>

Liver Transplantation in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Liver Cirrhosis

Oleg D. Olisov, Murad S. Novruzbekov, Irina E. Galankina, Larisa N. Zimina, Vladimir A. Gulyaev, Lyubov V. Donova, Mogeli Sh. Khubutiya

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of the study is to determine the effectiveness of liver transplantation (LT) in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) occurred in normal liver.

Material and methods. 6 patients with unresectable HCC underwent orthotopic liver transplantation (OLT). The long-term OLT results were compared with survival results of liver resection in patients with late stage HCC.

Results. Hepatocellular carcinoma is one of the most common types of cancer, which occurs mainly in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis. Only about 10 % of HCC develops in non-cirrhotic liver among young and somatically healthy patients. 1-, 3-, 5-year recurrence-free and overall survival in LT group was significantly better than in the control group.

Conclusion. LT is indicated for patients with unresectable HCC in non-cirrhotic liver and its extrahepatic localization. A large tumor size and macrovascular invasion should not be a contraindication for LT in such patients.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, unresectable hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver, anabolic steroids

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

For citation: Olisov O.D., Novruzbekov M.S., Galankina I.E., Zimina L.N., Gulyaev V.A., Donova L.V., Khubutiya M.Sh. Liver Transplantation in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):76–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-76-83>

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. ГЦК занимает шестое место в структуре онкоэпидемиологии и третье место как причина летальности в исходе онкологического заболевания [1–2]. Наиболее характерным для возникновения ГЦК является наличие фонового диффузного заболевания печени — цирроза или гепатита. Согласно мировой статистике, до 90 % ГЦК выявляются на фоне цирроза, около 25 % всех трансплантаций печени выполняются в связи с ГЦК [3–5].

Возникновение гепатоцеллюлярного рака в отсутствие фонового заболевания печени следует отнести к редким наблюдениям, частота которых не превышает 10 %. При резектабельной опухоли радикальные резекции печени являются методом выбора в лечении этой категории больных [6]. Вместе с тем следует отметить, что онкологический процесс у таких пациентов зачастую диагностируется на поздней стадии, когда проведение радикальной резекции печени не представляется возможным. Единственным возможным радикальным методом лечения в подобной ситуации является ортотопическая трансплантация печени (ОТП).

Цель работы: оценить эффективность ОТП в лечении больных с нерезектабельной ГЦК, развившейся в нормальной паренхиме печени.

Материал и методы

В период с января 2007 по апрель 2017 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выполнено

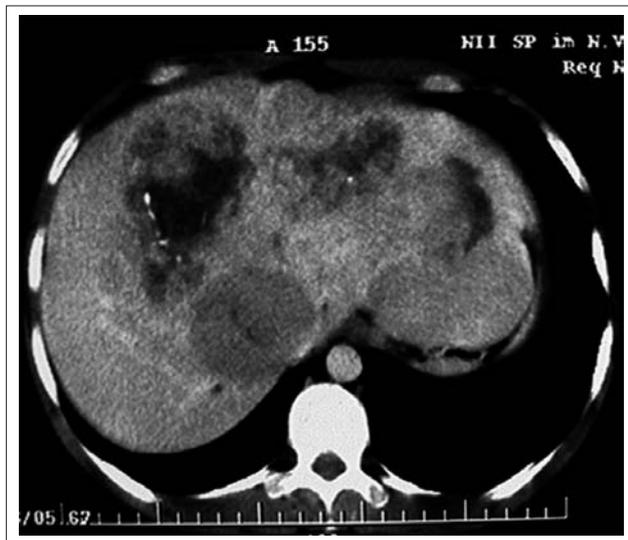


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография. В обеих долях печени определяются множественные опухолевые узлы, некоторые из них с признаками деструкции

Fig. 1. Spiral computed tomography. Multiple tumor nodes are defined in both hepatic lobes, with some having the signs of destruction

6 ОТП у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся в отсутствие какого-либо фонового заболевания печени. Эти пациенты составили I группу наблюдения. Все 6 пациентов были тщательно обследованы, включая компьютерную томографию груди и брюшной полости с болюсным внутривенным контрастным усилением, позитронно-эмиссионную томографию и радиоизотопное исследование скелета. После исключения вторичного характера поражения печени и внепеченочного распространения пациенты были внесены в лист ожидания и оперированы. Трансплантацию печени выполняли с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены, операцию дополняли лимфаденэктомией из гепатодуоденальной связки. Эксплантированная печень реципиента исследовалась группой морфологов с определением дифференцировки опухоли, количества и размера опухолевых узлов, наличия контакта с магистральными сосудами печени. Послеоперационный мониторинг в обязательном порядке включал проведение МСКТ груди и живота, сцинтиграфии костей скелета с периодичностью раз в 6 месяцев, а также проведение УЗИ в динамике с периодичностью 1 раз в 3 месяца.

II группу наблюдения ($n = 6$) составили пациенты, перенесшие резекции печени в связи с ГЦК, развившейся в отсутствие цирроза. Лишь в одном наблюдении в данной группе имела место хроническая HBV-инфекция, однако отсутствовал цирроз. В 5 из 6 наблюдений во II группе оперативные вмешательства позиционировались как радикальные,



Рис. 2. Макропрепарат удаленной печени того же реципиента: масса печени — 4,1 кг, на разрезе определяется субтотальное опухолевое поражение с вовлечением внутрипеченочных сосудистых структур. Срок наблюдения — 11,4 года, рецидив через 10 лет после ОТП

Fig. 2. Macropreparation of excised liver from the same recipient with a mass of 4.1 kg. Subtotal tumor lesion is observed on the section with the involvement of intrahepatic vascular structures. Observation time is 11.4 years, recurrence occurred after 10 years after the OLT

в одном — как циторедуктивное. 3 больных из этой группы оперированы в нашем центре, трое — в других лечебных учреждениях, имеющих приоритетную онкологическую направленность как основной вид деятельности¹.

Стадирование ГЦК осуществляли в соответствии с TNM-классификацией (7 издание). Полученные

¹ В данных трех наблюдениях пациенты были направлены из онкологических учреждений в качестве кандидатов на пересадку печени, однако в ходе обследования были выявлены противопоказания к ОТП.



Рис. 3. Спиральная компьютерная томография. Гепатомегалия, мультифокальное билобарное опухолевое поражение печени с участками распада

Fig. 3. Spiral computed tomography. Hepatomegaly, multifocal bilobar liver tumor lesion with degradation areas



Рис. 4. Интраоперационная фотография. Эксплантированная печень реципиента массой 7,6 кг с множественными опухолевыми узлами. Срок наблюдения 5,5 лет, безрецидивное течение

Fig.4. Intra-operational photograph. Explanted liver of a recipient with a mass of 7.6 kg with multiple tumor nodes. Observation time is 5.5 years, no recurrence

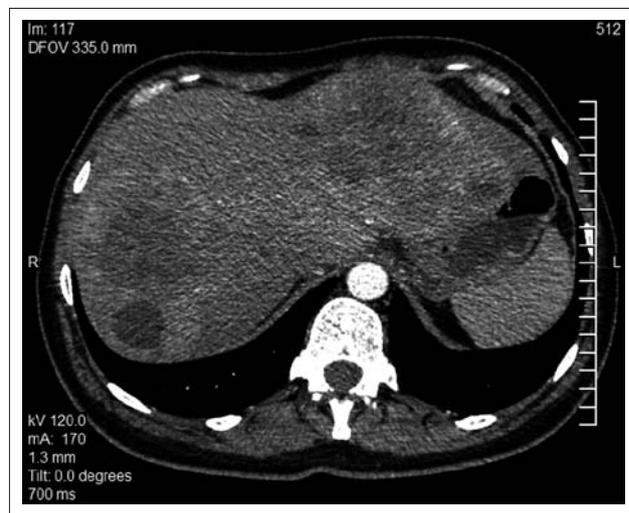
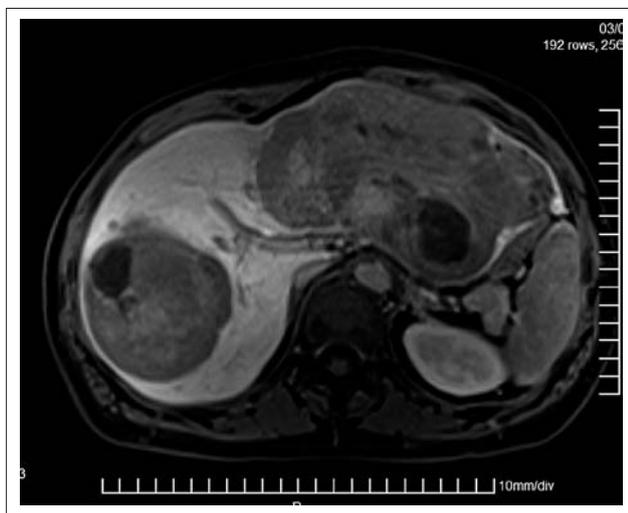


Рис. 5 и 6. Магнитнорезонансная и спиральная компьютерная томография. В обеих долях печени определяются несколько крупных опухолевых узлов. Срок наблюдения 10 месяцев, безрецидивное течение

Figs. 5 and 6. Magnet resonance and spiral computed tomography. Several large tumor nodes are defined in the both hepatic lobes. Observation time is 10 months, no recurrence

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений
Table 1. Characterization of clinical observations

Параметр Parameter	Группа I Group I (n = 6)	Группа II Group II (n = 6)
Пол / Gender		
Мужчины / Men	5	2
Женщины / Women	1	4
Возраст Age	34 ± 2,7 года (от 23 до 39 лет) 34 ± 2.7 years (from 23 to 39 years)	32,5 ± 4,4 года (от 23 до 50 лет) 32.5 ± 4.4 years (from 23 to 50 years)
Предполагаемая причина ГЦК / Putative cause of HCC		
Прием анаболических стероидов Anabolic steroid administration	3	—
Прием эстрогенов Estrogen administration	1	1
Хроническое заболевание печени / гепатит Chronic liver disease / hepatitis	—	1
Причина не установлена Cause not defined	2	4
Стадия опухолевого процесса / Stage of tumor process		
IIIa	1	4
IIIb	4	1
IVa	1	—
IVb	—	1
Билобарное поражение / Bilobar lesion	6	4
Количество узлов (медиана) Number of nodes (median)	5	2,5
Размер узлов (медиана) Size of nodes (median)	4 см (от 0,6 до 22 см) 4 cm (from 0.6 to 22 cm)	4,5 см (от 1,2 до 15 см) 4.5 cm (from 1.2 to 15 cm)
Вовлечение регионарных лимфатических узлов Involvement of regional lymphatic nodes	1	1
Макроваскулярная инвазия Macrovascular invasion	4	2
Гистологическая форма ГЦК / Histological form of HCC		
Фиброламеллярная ГЦК / Fibrolamellar HCC	1	2
Высокодифференцированный рак Well-differentiated cancer	1	1
Умереннодифференцированный рак Moderately differentiated cancer	—	—
Низкодифференцированный рак Poor differentiated cancer	4	2
Уровень альфа-фетопroteина / Alpha-fetoprotein level		
Повышен Increased	—	1
Локализация рецидива / Recurrence localization		
Печень / Liver	—	6
Легкие / Lungs	—	1
Кости / Bones	—	—
Лимфатические узлы средостения, диафрагма Mediastinal lymphatic nodes, diaphragm	1	—

Результаты

В I группе больных сроки наблюдения варьировали от 10 до 132 месяцев (50 ± 18 месяцев). Рецидив отмечен у одного больного — спустя 10 лет после трансплантации в средостении выявлен метастатически измененный лимфатический узел, который был удален путем видеоторакоскопического вмешательства. Еще через 1,5 года у этого же больного выявлено солитарное метастатическое поражение правого купола диафрагмы, потребовавшее резекции диафрагмы. В остальных 5 наблюдениях к настоящему моменту данных за рецидив не получено. Таким образом, в группе трансплантированных больных частота рецидива ГЦР составила 16,6 % (1 из 6). Показатель безрецидивной выживаемости в I группе составил $3,9 \pm 1,3$ года, медиана — 3,4 года.

В группе больных, перенесших резекцию печени, у всех пациентов отмечен рецидив ГЦК. Показатель безрецидивной выживаемости составил $2,3 \pm 0,8$ года, медиана — 1,2 года. Различия в группах были статистически достоверными (рис. 7).

Средний показатель общей выживаемости в I группе составил 50 ± 18 месяцев, медиана — 40,9 месяца. Все пациенты из данной группы к настоящему моменту живы. В группе больных, перенесших резекцию печени, общая продолжительность жизни составила 24 ± 14 месяцев, медиана — 28,7 месяца. Из 6 оперированных больных в данной группе к настоящему моменту живы 2 пациента, одному из них выполнена третья по счету резекция печени². Таким образом, 3-летняя

² Данный больной не мог рассматриваться в качестве кандидата на ОТП в связи с наличием внепеченочного распространения ГЦК (прорастание печеночной артерии, метастазы в регионарные лимфатические узлы).

выживаемость в данной группе составила 33 %. Продолжительность жизни в группах статистически достоверно различалась (рис. 8).

Обсуждение

Возникновение ГЦК устойчиво ассоциируется с наличием предсуществующего заболевания печени. В лечении ГЦК у пациентов с циррозом трансплантация печени является оптимальным методом, обеспечивая хорошие показатели безрецидивной и общей 5-летней выживаемости при том условии, что распространенность опухолевого процесса соответствует так называемым «Миланским» или «Калифорнийским» критериям [7–9].

Этиология возникновения ГЦК в нецирротической печени изучена недостаточно. Рядом авторов выявлены определенные параллели между приемом анаболических стероидов и эстрогенов в канцерогенезе печеночно-клеточного рака [10–15]. Также отдельно выделяют фиброламеллярный вариант ГЦК, возникающей, как правило, у молодых пациентов и характеризующийся меньшими темпами роста относительно других форм ГЦК. Анализ нашей работы позволяет предположить, что у 5 (41,6 %) из 12 пациентов прием андрогенов и эстрогенов мог послужить причиной развития ГЦК.

В лечении пациентов с ГЦК, развившейся в нормальной паренхиме печени, оптимальным методом считается радикальная резекция. К факторам, позволяющим прогнозировать хорошие отдаленные результаты, следует отнести наличие инкапсулированной опухоли, ограниченной по размерам (не более 5 см), интактной по отношению к крупным со-

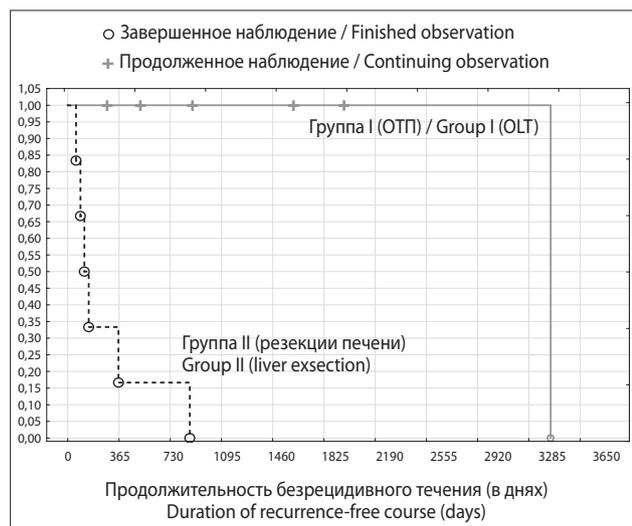


Рис. 7. Продолжительность безрецидивного течения у больных с ГЦК в зависимости от вида оперативного лечения, $p = 0,0003$

Fig. 7. Duration of recurrence-free course in HCC patients depending on the operational treatment approach, $p = 0.0003$

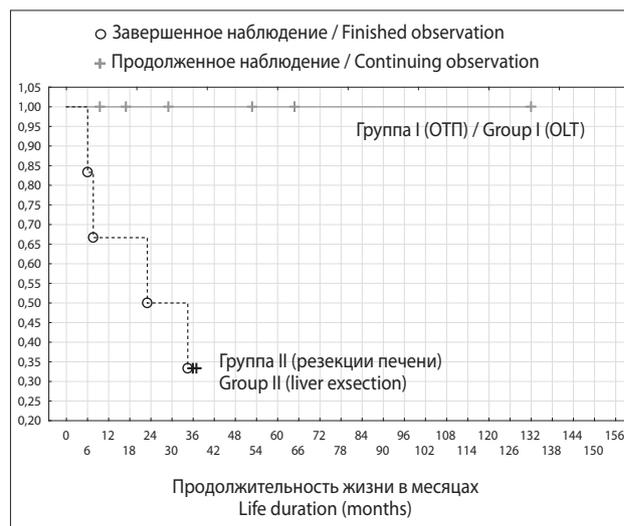


Рис. 8. Общая продолжительность жизни у больных с ГЦК в зависимости от вида оперативного лечения, $p = 0,037$

Fig. 8. Total life duration in HCC patients depending on the operational treatment approach, $p = 0.037$

судам печени, а также отсутствие внепеченочного распространения. При соблюдении данных условий общая 5-летняя выживаемость составляет 60–70 %. Успех результатов оперативного вмешательства во многом определяется наличием сохранных функциональных резервов печени, позволяющих выполнить обширные радикальные анатомические резекции [1, 2, 16].

Вместе с тем необходимо отметить, что нередко ГЦК, развившаяся в отсутствие фонового заболевания печени, диагностируется на поздних стадиях, когда объем внутрипеченочного поражения и анатомические взаимоотношения опухоли и магистральных сосудов печени не оставляют шансов на проведение радикальной резекции. Согласно Европейскому опыту лечения пациентов с нерезектабельным ГЦК (в отсутствие фонового заболевания печени), медиана размеров опухоли составляет 8,0 см, а объем поражения печени носит мультифокальный и билобарный характер. Без хирургического лечения прогноз жизни у таких пациентов неутешительный: медиана выживаемости составляет 30–40 недель, 5 лет живут менее 3 % [15]. В отсутствие внепеченочного распространения трансплантация — единственный шанс, позволяющий спасти жизнь больных с нерезектабельной ГЦК.

Трансплантация печени у пациентов с нерезектабельной ГЦК (в отсутствие фонового заболевания печени) не является общепринятым методом лечения. Суммарный опыт ведущих трансплантационных клиник Европы, накопленный к 2012 г., насчитывал 105 операций. Общая 5-летняя выживаемость после ОТП в данной популяции реципиентов составила 50 % [15, 17]. Ранее мы публиковали результаты лечения двух больных с нерезектабельной ГЦК [18]. Аналогичное сообщение было сделано специалистами Высшей медицинской школы Ганновера, выполнившими пересадку печени у пациента с андроген-индуцированной нерезектабельной ГЦК [19]. К настоящему времени наш опыт составляет 6 наблюдений ОТП при нерезектабельной ГЦК в отсутствие фонового диффузного заболевания печени. Сравнение в двух группах ГЦК показало очевидное преимущество ОТП перед резекцией печени с позиции отдаленных результатов: к моменту публикации данной работы все трансплантированные пациенты живы. Следует отметить, что в 4 (66,7 %) из 6 наблюдений в I группе больных имела место морфологически доказанная макроваскулярная инвазия. При этом более 5 лет прожили 2 пациента (33 %), 4,5 года — 1 пациент (16,6 %), более 1 года — 2 пациента (33,3 %). Срок наблюдения за 1 больной в настоящее время составляет 10 месяцев, данных за наличие рецидива нет. Таким образом, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили как минимум 50 %, в то время как в группе больных, перенесших резекцию печени, у 5 из 6 пациентов отмечен рецидив в течение первого послеоперационного года. Рецидив в группе трансплантированных пациентов отмечен

в 1 наблюдении у пациента с метастазом в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки, выявленном в ходе морфологического исследования эксплантированной печени. Продолжительность безрецидивной и общей выживаемости в данном наблюдении составила 9,4 и 11 лет соответственно, этот пациент, как уже было отмечено, к настоящему времени жив.

По ряду причин больные с нерезектабельной ГЦК крайне редко рассматриваются в качестве кандидатов на ОТП. Первая причина — обширность внутриорганного поражения и несоответствие общепринятым онкологическим рекомендациям, строго регламентирующим допустимость выполнения ОТП при ГЦК («Миланские» или «Калифорнийские» критерии). Вторая — необходимость пожизненного применения иммуносупрессивных препаратов, что может являться провокационной составляющей раннего рецидива ГЦК. Наконец, еще одной причиной (по нашему личному мнению), играющей немаловажную роль в судьбе этих пациентов, является недостаточная информированность медицинского сообщества о потенциальной возможности трансплантации печени в лечении нерезектабельной ГЦК.

В свете изложенного хотелось бы отметить, что прогностическая система, известная как «Миланские критерии», оптимальна в селекции пациентов, страдающих ГЦК на фоне цирроза, однако не рекомендуется в качестве прогностической модели в отношении пациентов с нерезектабельной ГЦК, развившейся в нормальной паренхиме печени [7, 15]. Суммируя Европейский опыт, к критериям, определяющим допустимость ОТП при ГЦК, развившейся в нормальной паренхиме печени, следует отнести:

- наличие нерезектабельной опухоли;
- отсутствие макроваскулярной инвазии;
- отсутствие внепеченочного распространения, в том числе в регионарные лимфатические узлы.

В отсутствие внепеченочного распространения пересадка печени может быть выполнена пациентам с рецидивом ГЦК в культе печени, ранее перенесшим резекцию, при условии, что срок безрецидивного течения составляет более 12 месяцев [17].

К дополнительным критериям можно отнести ограниченность опухолевого поражения 4 узлами, наибольший из которых не превышает 5 см, относительно низкий уровень альфа-фетопротеина (менее 100 Ме/мл) [16].

Несмотря на то что в нашем материале имело место превышение рекомендуемых критериев (макроваскулярная инвазия, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов), полученные нами результаты пересадки печени у пациентов с нерезектабельной ГЦК представляются обнадеживающими — редко когда удается достичь таких показателей общей и безрецидивной выживаемости в висцеральной онкохирургии у пациентов, оперированных на столь поздней стадии. Неудов-

летворительные отдаленные результаты резекций печени в нашем материале могут объясняться совокупностью факторов риска, таких как поздняя стадия ГЦК, билобарное поражение, макроваскулярная инвазия и наличие внепеченочного распространения в одном наблюдении.

Ориентируясь на полученные нами позитивные результаты ОТП, мы можем рекомендовать транс-

плантацию пациентам, страдающим нерезектабельной формой ГЦК в отсутствие фонового заболевания печени. На наш взгляд, макроваскулярная инвазия не должна являться противопоказанием к трансплантации, так как иных методов лечения, позволяющих рассчитывать на сколь-нибудь приемлемый отдаленный результат у таких пациентов, в настоящее время нет.

Литература / References

1. *Kakodkar R., Soin A.S.* Liver Transplantation for HCC: A Review. *Indian J. Surg.* 2012;74(1):100–17. DOI: 10.1007/s12262-011-0387-2
2. *Arnaoutakis D.J., Mavros M.N., Shen F., Alexandrescu S., Firoozmand A., Popescu I., Weiss M., Wolfgang C.L., Choti M.A., Pawlik T.M.* Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic Liver: A Multi-Institutional Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21(1):147–54. DOI: 10.1245/s10434-013-3211-3
3. *Khan A.S., Fowler K.J., Chapman W.C.* Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(41):15007–17. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15007
4. *Bruix J., Sherman M.* Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020–2. DOI: 10.1002/hep.24199
5. *Byam J., Renz J., Millis M.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013;2(1):22–30. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2012.11.03
6. *Trojan J., Zangos S., Schnitzbauer A.A.* Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2016: Standards and Developments. *Visc. Med.* 2016;32(2):116–20. DOI: 10.1159/000445730
7. *Clavien P.A., Lesurtel M., Bossuyt P.M., Gores G.J., Langer B., Perrier A.* Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11–e22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9
8. *Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(11):693–9. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104
9. *Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bachetti P., Venook A., Ascher N.L., Roberts J.P.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394–403. DOI: 10.1053/jhep.2001.24563
10. *Hardt A., Stippel D., Odenthal M., Hölscher A.H., Dienes H.P., Drebber U.* Development of Hepatocellular carcinoma associated with anabolic androgenic steroid abuse in a young bodybuilder: a case report. *Case Rep. Pathol.* 2012;2012:195607. DOI: 10.1155/2012/195607
11. *Creagh T.M., Rubin A., Evans D.J.* Hepatic tumors induced by anabolic steroids in an athlete. *J. Clin. Pathol.* 1988;41:441–3. DOI: 10.1136/jcp.41.4.441
12. *Martin N.M., Abu Dayyeh B.K., Chung R.T.* Anabolic steroid abuse causing recurrent hepatic adenomas and hemorrhage. *World J. Gastroenterology.* 2008;14(28):4573–5.
13. *Socas L., Zumbado M., Perez-Luzardo O., Ramos A., Pérez C., Hernández J.R., Boada L.D.* Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and review of the literature. *Br. J. Sports Med.* 2005;39(5):e27. DOI: 10.1136/bjsm.2004.013599
14. *Klava A., Super P., Aldridge M., Horner J., Guilou P.* Body builder's liver. *Case reports. J. R. Soc. Med.* 1994;87(1):43–4.
15. *Mergental H., Porte R.J.* Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. *Transpl. Int.* 2010;23(7):662–7. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01076.x
16. *Decaens T., Laurent A., Luciani A.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic livers regardless of the number and size of tumours?. *J. Hepatol.* 2012;57(2):235–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.001
17. *Mergental H., Adam R., Ericzon B.G., Kalicinski P., Mühlbacher F., Höckerstedt K., et al.* Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J. Hepatol.* 2012;57(2): 297–305. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.022
18. *Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Дриаев В.Т., Магомедов К.М., Чугунов А.О.* Трансплантация печени при андрогениндуцированном гепатоцеллюлярном раке: описание двух наблюдений. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014;1:125–134 [*Khubutiya M.Sh., Novruzbekov M.S., Olisov O.D., Gulyaev V.A., Driaev V.T., Magomedov K.M., Chugunov A.O.* Liver transplantation in androgen-induced hepatocellular carcinoma: a report of two clinical cases. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2014;1:125–129 (In Russ.)].
19. *Solbach P., Potthoff A., Raatschen H.J., Soudah B., Lehmann U., Schneider A., Gebel M.J., Manns M.P., Vogel A.* Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:60. DOI: 10.1186/s12876-015-0288-0

Сведения об авторах

Олисов Олег Даниелович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
Контактная информация: Dr.Olisov@gmail.com;
129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3, стр. 5.

Новрузбеков Мурад Сафтарович — кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Галанкина Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделом патологической анатомии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Зимина Лариса Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения патоморфологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Гуляев Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Донова Любовь Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Хубутия Могели Шалвович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Information about the authors

Oleg D. Olisov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
Contact information: Dr.Olisov@gmail.com.

Murad S. Novruzbekov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Irina E. Galankina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Larisa N. Zimina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Vladimir A. Gulyaev — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of kidney and pancreas transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Lyubov V. Donova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Mogeli Sh. Khubutiya — Dr. Sci. (Med.), Professor, RAS Academician, President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Поступила: 24.04.2018
Received: 24.04.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота

Р.В. Масленников¹, Ю.В. Евсютина²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить современные данные о связи неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с нарушением метаболизма желчных кислот (ЖК) и изменением состава кишечной микробиоты.

Основные положения. НАЖБП сопровождается изменением состава кишечной микробиоты: увеличивается доля таксонов, деконъюгирующих ЖК, и снижается процент таксонов, превращающих первичные ЖК во вторичные. Также увеличивается количество бактерий, образующих липополисахарид (ЛПС), который, поступая с кровью воротной вены в печень, способствует развитию в ней воспаления и инсулинорезистентности. Нарушение метаболизма желчных кислот через влияние на рецепторы FXR и TGR5 также приводит к инсулинорезистентности и стеатозу печени. Пробиотики и агонисты FXR — перспективные препараты для лечения НАЖБП.

Заключение. При НАЖБП наблюдается изменение состава кишечной микробиоты, которое способствует развитию воспаления в печени и нарушает метаболизм желчных кислот, приводя к инсулинорезистентности.

Ключевые слова: кишечная микробиота, желчные кислоты, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):84–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90>

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota

Roman V. Maslennikov¹, Yulia V. Evsyutina²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Aim. The aim of the review is to present current data on the relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with the metabolic disorders of bile acids (BA) and changes in the composition of the intestinal microbiota.

Background. NAFLD is accompanied by a change in the intestinal microbiotic composition: the proportion of taxa deconjugating BAs increases, while the proportion of taxa converting primary BAs to secondary ones decreases. The number of bacteria forming lipopolysaccharide (LPS) also increases. LPS, entering the liver with the portal vein blood, promotes the development of its inflammation and insulin resistance. The disturbance of bile acid metabolism through the effect on the FXR and TGR5 receptors also leads to insulin resistance and liver steatosis. FXR probiotics and agonists are promising drugs for the NAFLD treatment.

Conclusion. In the course of NAFLD, a change in the composition of the intestinal microbiota is observed, which contributes to the development of inflammation in the liver and disrupts the metabolism of bile acids, leading to insulin resistance.

Keywords: intestinal microbiota, bile acids, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis

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

For citation: Maslennikov R.V., Evsyutina Yu.V. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):84–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — заболевание, в основе которого лежит избыточное отложение липидов в гепатоцитах. Оно является самым распространенным заболеванием печени в мире [1]. У большинства больных НАЖБП клинически не проявляется, однако у части из них развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который может далее прогрессировать в цирроз печени [2]. Как правило, НАЖБП сочетается с гиперлипидемией, ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа.

Модели НАЖБП

Точная этиология и патогенез НАЖБП на настоящий момент не установлены. Было предложено несколько моделей на животных, в которых воспроизводится данное заболевание. Так, при потреблении грызунами большого количества жиров наблюдается отложение липидов в печени, развивается инсулинорезистентность, но не НАСГ.

Недостаточное потребление метионина и холина приводит к снижению количества липидов в крови, стеатозу печени, развитию стеатогепатита, но не к инсулинорезистентности [3–4]. Следует отметить, что гепатоциты выделяют липиды в кровь в составе липопротеинов очень низкой плотности, для образования которых необходим лецитин. В состав лецитина входит холин, который при его недостаточном поступлении с пищей может образовываться из серина при участии незаменимой аминокислоты метионина и фермента фосфатидилэтанолламин N-метилтрансферазы. Этот фермент кодируется геном PEMT (PhosphatidylEthanolamine N-MethylTransferase), мутации которого предрасполагают к развитию НАЖБП [5]. При дефиците холина и метионина снижается выведение липидов из гепатоцитов в кровь, что приводит к стеатозу печени. Поскольку основную роль в развитии инсулинорезистентности отводят свободным жирным кислотам, содержание которых в крови при такой диете меняется незначительно, то и инсулинорезистентность не развивается.

Также известно, что диета, богатая фруктозой, приводит к стеатозу печени без развития ожирения, инсулинорезистентности и гиперлипидемии [6].

Кишечная микробиота человека в норме

Совокупность бактерий, населяющих кишечник человека, составляет кишечную микробиоту. Наиболее современным и информативным методом оценки состава кишечной микробиоты является метагеномное исследование кала. Данный метод позволяет определить совокупный геном кишечной микробиоты — кишечный микробиом [7]. В норме в составе кишечного микробиома преобладают строгие анаэробы (класс *Clostridia* из типа *Firmicutes* и тип *Bacteroidetes*), в то время как факультативные анаэробы (класс *Bacilli* из типа *Firmicutes* и тип *Proteobacteria*) представлены в незначительном количестве [8–10].

Кишечная микробиота и НАЖБП

Для изучения влияния кишечной микробиоты на различные функции организма в норме и патологии используются животные-гнотобионты — выращенные и живущие в стерильных условиях. Так, было показано, что гнотобионты хуже набирают вес, чем обычные мыши, но после трансплантации кишечной микробиоты от обычных мышей разница в весе не отмечается [11, 12]. При трансплантации мышам-гнотобионтам кишечной микробиоты от мышей с избыточным весом увеличение их веса было более выраженным, чем у тех, кому пересадили микробиоту от мышей с нормальной массой тела [13]. После того как мышам, у которых в ответ на диету с высоким содержанием жира, не развивались метаболические нарушения и стеатоз печени, была пересажена кишечная микробиота от мышей, у которых в этом случае развилась НАЖБП, у них также развилась НАЖБП [14].

У человека связь между состоянием кишечной микробиоты и НАЖБП впервые была продемонстрирована в 1982 году, когда у лиц, у которых из пищеварения был исключен желудок, был выявлен стеатоз печени, регрессировавший после назначения метронидазола [15]. Это может быть объяснено тем, что поступающие из ротовой полости микроорганизмы в норме гибнут под влиянием соляной кислоты желудка, чего в данном случае не происходит, и в тонкой кишке развивается избыточный бактериальный рост (ИБР). Интересно отметить, что у больных НАСГ ИБР встречается чаще, чем в среднем в популяции [16].

Согласно результатам исследования S. Michail и соавт., у детей с НАЖБП в кишечном микробиоме повышается доля *Gammaproteobacteria* и *Prevotella*, в кале увеличивается концентрация этанола, в то время как концентрация ацетата, формиата и валериата снижается, а содержание бутирата и пропионата практически не изменяется. Помимо этого, у них наблюдается повышение окисления метана до углекислого газа, метаболизма галактозы и образования жирных кислот и менее активно — метаболизма аминокислот [17]. По данным другого исследования, у взрослых с ожирением и НАЖБП в кишечном микробиоме повышена доля *Pasteurellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae* и некоторых родов *Lachnospiraceae* (*Dorea*, *Robinsoniella* и *Roseburia*) и снижен процент *Ruminococcaceae* и *Porphyromonadaceae*, а в кале этих пациентов отмечено повышенное содержание органических летучих веществ, являющихся продуктами метаболизма кишечной микробиоты [18].

Интересно, что переход на диету с низким содержанием холина сопровождается развитием НАЖБП у лиц с низкой долей в кишечном микробиоме *Gammaproteobacteria* и высокой — *Erysipelotrichia* [19].

Больные НАСГ и лица с ожирением, но без НАСГ, по сравнению со здоровыми лицами имеют в кишечном микробиоме более высокое количество *Bacteroidetes*

(в частности, *Prevotellaceae*, но не *Bacteroidaceae*) и *Proteobacteria* (в частности, *Enterobacteriaceae*) и более низкое — *Firmicutes* (в частности, *Lachnospiraceae* с *Blautia*, *Ruminococcaceae* с *Faecalibacterium*) и *Actinobacteria* (в частности, *Bifidobacteriaceae*), причем *Proteobacteria* (в частности, *Enterobacteriaceae*) были единственным таксоном, доля которого значимо различалась между больными НАСГ и больными с ожирением, но без НАСГ [8]. При этом только у больных НАСГ концентрация этанола в крови была выше, чем у здоровых людей [8]. При развитии НАСГ доли типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* значимо не изменяются, однако происходят изменения внутри типа *Bacteroidetes*: доля *Prevotellaceae* снижается, а доля *Bacteroidaceae* возрастает [20]. Аналогичные изменения происходят и при развитии фиброза печени у больных НАЖБП [20].

Механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие НАЖБП

Количество одного из основных белков плотных контактов кишечного эпителия ZO-1 у больных НАЖБП снижено, что приводит к повышению его проницаемости [21]. При развитии у мышей экспериментального колита (путем введения в кишечник додецилсульфата натрия) увеличивается концентрация ЛПС (липополисахарид) в крови, причем у тех из них, кто получал богатую липидами диету, — в большей степени. У мышей, в пище которых было высокое содержание липидов, развивается стеатоз печени, у тех же из них, кому был смоделирован еще и экспериментальный колит, развивается НАСГ и фиброз печени [22].

Кишечная микробиота является источником эндогенного ЛПС, который, взаимодействуя с TLR4 (Toll-like receptor) клеток Купфера, приводит к развитию воспалительной реакции. Кормление мышей пищей с высоким содержанием липидов приводит к повышению уровня ЛПС в крови. При этом было показано, что пищевые липиды повышают всасывание не только эндогенного, но и экзогенного ЛПС, вероятно, влияя на проницаемость кишечного эпителия. Мыши, которые находятся на обычной диете, но получают ЛПС парентерально, характеризуются более высоким уровнем гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, повышенной концентрацией инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, чем мыши, находящиеся на той же диете, которым вместо ЛПС вводили физиологический раствор. Также первая группа животных больше прибавляет в весе (причем как за счет подкожной, так и висцеральной жировой ткани), их печень имеет большую массу и содержит больше триглицеридов. Однако у мышей с нефункционирующим CD14, который отвечает за распознавание ЛПС и воспалительный ответ на него, подобных изменений не наблюдается. Также у этих мышей не развиваются вызванные инфузией ЛПС нарушения обмена глюкозы, и на диете с высоким содержанием липидов они прибавляют

в весе меньше, чем обычные. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении массы печени и уровня триглицеридов в ней. Образование провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухолей альфа) в печени возрастает как у мышей, получавших диету с высоким содержанием липидов, так и у мышей, которым вводили ЛПС [23].

Концентрация ЛПС в крови выше у мышей, получавших недостаточное количество холина и метионина с пищей. Также у них выше концентрация в печени триглицеридов и TLR4, который вместе с CD14 необходим для распознавания ЛПС и развития иммунного ответа на него. При гистологическом анализе препарата печени у таких животных была выявлена картина стеатогепатита. Стеатоз и инфильтрация печени нейтрофилами и макрофагами были значительно менее выраженными у мышей с неработающим геном TLR4. Причем у этих мышей в печени была повышена экспрессия активатора катаболизма жирных кислот PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha), что может объяснить слабое развитие стеатоза печени [24].

Больные НАЖБП имеют повышенную концентрацию ЛПС в крови, причем тяжесть эндотоксемии коррелирует с тяжестью инсулинорезистентности. Разница в содержании ЛПС в крови у больных стеатозом печени, НАСГ и циррозом печени в исходе НАСГ была незначима. Уровень ЛПС в крови у лиц, получавших ингибитор липазы орлистат, был ниже, как и активность АЛТ в крови [25].

Обращает на себя внимание, что при ожирении концентрация карбоновых («жирных») кислот с короткой углеродной цепью в кале выше, чем у лиц с нормальной массой тела [26].

Желчные кислоты и НАЖБП

Первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) образуются в печени из холестерина, причем основным ферментом, регулирующим этот процесс, является холестерин-7-альфа-гидроксилаза. Холевая кислота при этом образуется из хенодезоксихолевой в результате действия фермента стерол-12-альфа-гидроксилазы. Затем первичные желчные кислоты связываются (конъюгируются) с аминокислотами (глицин, таурин) и активно выделяются гепатоцитами в желчь. Попав в кишечник, желчные кислоты (ЖК) осуществляют свои пищеварительные функции и в терминальном отделе подвздошной кишки реабсорбируются при участии белка ASBT (Apical Sodium-dependent Bile acid coTransporter — апикальный котранспортер натрия и желчных кислот). Данный переносчик более сильно связывает конъюгированные ЖК и не взаимодействует с ЖК, не имеющими гидроксильную группу в положении 7 или 12 (например, с литохолевой кислотой).

Общее содержание ЖК в кале у лиц с НАСГ выше за счет первичных ЖК (преимущественно

неконъюгированных), в то время как концентрация вторичных ЖК практически не изменяется. Данные результаты могут свидетельствовать у пользу того, что у больных НАСГ в кишечной микрофлоре снижается активность бактерий, дегидроксилирующих ЖК (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и другие), превращая их тем самым из первичных во вторичные, и увеличивается активность бактерий, деконъюгирующих их (*Lactobacillales* и другие). Концентрация неконъюгированных ЖК в кале коррелирует со степенью стеатоза, баллонной дистрофии и фиброза в печени, активностью АЛТ и АСТ и концентрацией триглицеридов в крови больных НАСГ. У больных НАСГ также отмечается повышение образования ЖК в печени [27].

В плазме крови больных НАСГ увеличена концентрация конъюгированных первичных и неконъюгированных вторичных ЖК, причем общее количество первичных ЖК также увеличивается, в то время как вторичных снижается. При этом среди первичных ЖК повышается концентрация преимущественно холевой кислоты. У больных с фиброзом печени в результате НАСГ в крови возрастает уровень конъюгированной холевой кислоты и снижается уровень вторичных ЖК [28].

Рецепторы желчных кислот, обмен углеводов и липидов

ЖК являются лигандами для FXR (Farsenoid X receptor — фарнезоидный рецептор X). Причем деконъюгированные ЖК являются более сильными агонистами, чем конъюгированные. Среди желчных кислот, доминирующих в тканях человека, самым сильным агонистом FXR является хенодезоксихолевая кислота, затем следуют дезоксихолевая, литохолевая и холевая кислоты. Активация этого рецептора приводит к снижению образования ЖК (особенно холевой) в печени и усиленному синтезу ферментов, конъюгирующих их, что увеличивает их выведение с желчью. Также уменьшается липо- и глюконеогенез [29] и усиливается гликогенез [30].

Важно отметить, что активность FXR при НАСГ снижена [28]. Мыши, у которых FXR не функционирует, показывают сниженный ответ на инсулин. При этом у мышей, которые генетически предрасположены к ожирению или развитию сахарного диабета, применение GW4064 (искусственного агониста FXR) увеличивает чувствительность тканей к инсулину [30].

Мыши с нефункционирующим FXR имеют повышенное содержание холестерина и триглицеридов в крови и печени [30]. Это легко объяснить, так как активация FXR ингибирует систему белка SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c — регулируемый стеролами белок, связывающийся с ДНК) [31], стимулирующего синтез ЖК и холестерина, и активирует PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) [32–33], отвечающего за захват и катаболизм жирных кислот. Таким образом, активация FXR приводит к сниже-

нию образования и усилению катаболизма триглицеридов и свободных жирных кислот. Кроме того, активация FXR уменьшает образование белка — ингибитора липопротеинлипазы (апоСIII) и увеличивает образование белка — активатора липопротеинлипазы (апоСII), а также белков, ответственных за захват гепатоцитами ЛПОНП и их остаточных частиц из кровотока. Все это приводит к снижению концентрации триглицеридов в крови [32].

Активация FXR в энтероцитах приводит к выделению в портальный кровоток FGF19 (fibroblast growth factor 19 — фактор роста фибробластов 19), который, взаимодействуя с рецептором FGFR4 на поверхности гепатоцитов, уменьшает образование в печени первичных желчных кислот (через снижение экспрессии холестерин-7-альфа-гидроксилазы), особенно холевой кислоты (через снижение экспрессии стерол-12-альфа-гидроксилазы). Активация FXR в самих гепатоцитах приводит к такому же эффекту, помимо этого происходит усиление образования переносчиков, активно удаляющих ЖК из гепатоцитов в желчные каналы (BSEP — Bile salt export pump; экспортер солей желчных кислот). Кроме того, FGF19 в гепатоцитах уменьшает образование жирных кислот и усиливает их окисление [32, 34].

FXR оказывает также влияние и на обмен холестерина. Активация FXR сопровождается снижением использования холестерина для образования желчных кислот, что приводит к увеличению его концентрации в гепатоцитах, блокируя образование рецепторов к ЛПНП и увеличивая образование рецепторов к ЛПВП. Также происходит усиленное образование сквенджер-рецепторов и снижается образование апоAI — основного белка ЛПВП [32, 33, 35, 36].

Важно отметить, что ЖК также являются агонистами TGR5 (Transmembrane G protein-coupled receptor 5 — трансмембранный рецептор, ассоциированный с G-белком 5). При активации этого рецептора в тканях усиливается ответ на инсулин и повышается дейодирование тироксина, переводящее его в более активный трийодтиронин, что усиливает потребление энергии мышцами и бурой жировой тканью. TGR5 активирует в эпителии тонкой кишки L-клетки, образующие GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 — глюкагоноподобный пептид 1), который стимулирует образование и секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, а также предотвращает апоптоз и усиливает их пролиферацию. Кроме того, GLP-1 подавляет чувство голода. Необходимо отметить, что активация TGR5 угнетает воспалительный ответ макрофагов на ЛПС и их миграцию в ткань печени. Сильнейшими агонистами данного рецептора являются вторичные ЖК (особенно литохолевая кислота), а самым слабым — холевая кислота [29]. В печени данный рецептор представлен на клетках Купфера, эндотелиоцитах синусоидов и эпителии желчных канальцев, но не на гепатоцитах.

Дисбиоз, нарушение обмена желчных кислот и НАЖБП

На основании имеющихся данных можно предположить следующую модель развития НАЖБП.

«Западная диета», которая характеризуется потреблением большого количества жиров и легко усвояемых углеводов, приводит к изменениям в составе кишечной микробиоты, а именно: увеличивается доля бактерий, деконъюгирующих ЖК, и снижается доля бактерий, переводящих первичные ЖК во вторичные. Помимо этого, увеличивается доля бактерий, образующих ЛПС. Данные изменения в метаболизме ЖК приводят к тому, что нарушается их реабсорбция, так как белок — переносчик ЖК в эпителии кишечника более тропен к конъюгированным ЖК. Этому также способствует развитие ИБР — экспансии бактерий в проксимальные отделы тонкой кишки. Концентрация ЖК в просвете кишечника увеличивается, причем растет концентрация более токсичных неконъюгированных ЖК, что усиливает детергентное действие содержимого кишечника на его эпителий, повышая его проницаемость. Жирные кислоты, образующиеся после гидролиза пищевых жиров, также обладают детергентными свойствами и повышают проницаемость кишечного эпителия. Все это приводит к увеличению концентрации в крови воротной системы ЛПС, который, взаимодействуя с клетками Купфера, стимулирует последние к секреции ФНО-альфа и других провоспалительных цитокинов. ФНО-альфа, действуя на свой рецептор на поверхности гепатоцитов и других клеток, угнетает ответ на инсулин [37] и, возможно, подавляет активность FXR. Последнее по принципу отрицательной обратной связи активирует образование желчных кислот (ЖК), особенно холевой кислоты. Изменение состава желчных кислот в организме, а именно увеличение доли холевой кислоты — слабого агониста FXR и TGR5, приводит к еще большему снижению активности FXR и TGR5, что вызывает увеличение синтеза в печени жирных кислот и снижение их катаболизма. В итоге развивается стеатоз печени. Усиленное поступление в печень ЛПС из кишечника приводит к развитию в ней воспаления на фоне ее стеатоза — стеатогепатита.

Кишечная микробиота как мишень в лечении НАЖБП

Длительное применение невсасывающихся антибиотиков предотвращало развитие стеатоза печени у мышей, которые получали диету с избытком фруктозы [38].

В клинических исследованиях было показано положительное влияние на НАСГ пробиотиков на основе *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, которое выразилось в снижении активности АЛТ в крови [39–40].

Добавление комплексного пробиотика VSL#3 мышам, которые получали богатую жирами диету, снижало активность АЛТ в крови, выраженность стеатоза и воспалительной инфильтрации в печени, а также активность сигнальных путей ФНО-

альфа и NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [41]. Эффективность данного пробиотика была показана при лечении детей с ожирением и НАСГ [42].

Результаты нескольких метаанализов свидетельствуют, что прием пробиотиков при НАЖБП приводит к снижению повышенной активности аминотрансфераз и концентрации ФНО-альфа в крови, увеличению чувствительности тканей к инсулину, снижению концентрации в крови общего холестерина и триглицеридов, повышению уровня холестерина ЛПВП, но не оказывает влияния на индекс массы тела [43–44].

FXR как терапевтическая мишень в лечении НАСГ

Обетихолевая кислота — недавно разработанный полусинтетический сильный агонист FXR [45]. В 2016 году были обнародованы результаты мультицентрового исследования данного препарата в терапии НАСГ у лиц без цирроза печени. 283 больных с гистологически подтвержденным НАСГ ($NAS \geq 4$) были рандомизированы в 2 группы. Больные из первой группы на протяжении 72 недель получали обетихолевую кислоту (25 мг/сут), из второй — плацебо. Гистологическое улучшение было зарегистрировано у 45 % пациентов первой группы и у 21 % — второй ($p < 0,001$). НАСГ был излечен у 22 % больных из первой группы и у 13 % — из второй ($p = 0,08$). Снижение выраженности фиброза отмечалось у 35 и 19 % больных соответственно ($p = 0,004$). Также в первой группе пациентов наблюдалось статистически значимое снижение активности аминотрансфераз в крови и индекса массы тела ($-0,7$ vs. $+0,1$ кг/м², $p = 0,010$). Однако у пациентов первой группы в начале терапии было зафиксировано обратимое невысокое, но все же значимое увеличение концентрации холестерина ЛПНП в крови и снижение — холестерина ЛПВП. Основным побочным эффектом терапии обетихолевой кислоты являлся зуд, который наблюдался у 23 % больных, и в нескольких случаях по этой причине пришлось прекратить прием препарата [46]. Безопасность и эффективность данного препарата при длительном приеме еще не установлена.

В настоящее время клинические исследования проходят не имеющий структурной гомологии с ЖК агонист FXR GS-9674 [47] и смешанный агонист FXR и TGR5 INT-767 [48].

Заключение

НАЖБП — широко распространенное заболевание, имеющее высокое социально-экономическое значение и далеко не всегда поддающееся терапии. Последние данные показывают, что в патогенезе НАЖБП большую роль играет кишечная микробиота и изменение метаболизма желчных кислот. Данные объекты становятся точками приложения для новых групп препаратов, что позволит улучшить ситуацию с лечением данного заболевания.

Литература / References

1. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y, Henry L., Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
2. *Rinella M.E.* Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–73.
3. *Smallwood T., Allayee H., Bennett B.J.* Choline metabolites: gene by diet interactions. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(1):33–9.
4. *Al rajabi A., Castro G.S., Da silva R.P., et al.* Choline supplementation protects against liver damage by normalizing cholesterol metabolism in Pemt/Ldlr knockout mice fed a high-fat diet. *J Nutr*. 2014;144(3):252–7.
5. *Song J., Da costa K.A., Fischer L.M., et al.* Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J*. 2005;19(10):1266–71.
6. *Collison K.S., Saleh S.M., Bakheet R.H., et al.* Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2003–13.
7. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-liggett C.M., Knight R., Gordon J.I.* The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–10.
8. *Zhu L., Baker S.S., Gill C., et al.* Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601–9.
9. *Bajaj J.S. et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60:940–7.
10. *Chen Y., Yang F., Lu H., et al.* Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562–72.
11. *Bäckhed F., Ding H., Wang T., et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15718–23.
12. *Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(3):979–84.
13. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–31.
14. *Le Roy T., Llopis M., Lepage P., et al.* Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62(12):1787–94.
15. *Drenick E.J., Fislser J., Johnson D.* Hepatic steatosis after intestinal bypass – prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1982;82(3):535–48.
16. *Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., Mccarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G.* The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206–11.
17. *Michail S., Lin M., Frey M.R., et al.* Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(2):1–9.
18. *Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M., et al.* Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):868–75.e1–3.
19. *Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A.* Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*. 2011;140(3):976–86.
20. *Boursier J., Mueller O., Barret M., et al.* The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–75.
21. *Miele L., Valenza V., La torre G., et al.* Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–87.
22. *Gäbele E., Dostert K., Hofmann C., et al.* DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol*. 2011;55(6):1391–9.
23. *Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–72.
24. *Rivera C.A., Adegboyega P., Van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M., Wallace M.* Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2007;47(4):571–9.
25. *Harte A.L., Da Silva N.F., Creely S.J., et al.* Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:15.
26. *Schwartz A., Taras D., Schäfer K., et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):190–5.
27. *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.
28. *Puri P., Daita K., Joyce A., et al.* The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology*. 2017.
29. *Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L.* Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:55–67.
30. *Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F.J., Willson T.M., et al.* Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:1006–11.
31. *Watanabe M., Houten S.M., Wang L., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., Heyman R.A., Moore D.D., et al.* Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113:1408–18.
32. *Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M.* Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2016;36:69–86.
33. *Carr R.M., Reid A.E.* FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:500–16.
34. *Jahn D., Rau M., Hermanns H.M., Geier A.* Mechanisms of enterohepatic fibroblast growth factor 15/19 signaling in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:625–35.
35. *Mazuy C., Helleboid A., Staels B., Lefebvre P.* Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:1631–50.
36. *Chao F., Gong W., Zheng Y., Li Y., Huang G., Gao M., Li J., et al.* Upregulation of scavenger receptor class B type I expression by activation of FXR in hepatocyte. *Atherosclerosis*. 2010;213:443–8.
37. *Tilg H., Moschen A.R., Roden M.* NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):32–42.
38. *Bergheim I., Weber S., Vos M., et al.* Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol*. 2008;48(6):983–92.
39. *Loguercio C., De Simone T., Federico A., et al.* Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage?. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2144–6.
40. *Li Z., Yang S., Lin H., et al.* Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37(2):343–50.
41. *Kirpich I.A., Marsano L.S., McClain C.J.* Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015;48:923–30.
42. *Alisi A., Bedogni G., Baviera G., Giorgio V., Porro E., Paris C., et al.* Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1276–85.
43. *Gao X., Zhu Y., Wen Y., Liu G., Wan C.* Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*. 2016;46(12):1226–33.
44. *Ma Y.Y., Li L., Yu C.H., Shen Z., Chen L.H., Li Y.M.* Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6911–8.

45. Porez G., Prawitt J., Gross B., et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012;53:1723–37.
46. 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.
47. Gege C., Kinzel O., Steeneck C., et al. Knocking on FXR's door: the «hammerhead»-structure series of FXR agonists-amphiphilic isoxazoles with potent in vitro and in vivo activities. *Curr Top Med Chem.* 2014;14:2143–58.
48. McMahan R.H., Wang X.X., Cheng L.L., et al. Bile acid receptor activation modulates hepatic monocyte activity and improves nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 2013;288:11761–70.

Сведения об авторах

Масленников Роман Вячеславович* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
1199991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Евсютина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uselina@mail.ru;
101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Information about the authors

Roman V. Maslennikov* — Ph.D. researcher of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: mmmm00@yandex.ru.

Yulia V. Evsyutina — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Centre of Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: uselina@mail.ru.

Поступила: 26.12.17

Received: 26.12.17

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции

А.В. Кононов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Российская Федерация

Цель обзора. Систематизировать принципы интерпретации морфологических и молекулярно-клеточных признаков, лежащих в основе биопсийной диагностики хронического гастрита, с позиций персонифицированной профилактики рака желудка.

Основные положения. Представлена хроника канцерпревенции как эволюция взглядов о возможности клинической интерпретации структурных изменений слизистой оболочки желудка: ранних предраковых изменений (воспаление, метаплазия, атрофия) и выраженных предраковых изменений (интраэпителиальная неоплазия/дисплазия). Обсуждены протоколы взятия гастробиоптатов и их нарушения, принципы формулировки патологоанатомического заключения (Модифицированная Сиднейская система, OLGA-system) и персонифицированный прогноз риска рака желудка. Молекулярная классификация рака желудка рассмотрена с позиций каскада канцерогенеза и гистологической классификации (ВОЗ-2010). Концептуально обозначены новые молекулярные и клеточные мишени для препарата висмута трикалия дицитрата и практические шаги его применения в профилактике рака желудка при хроническом воспалении слизистой оболочки различной этиологии.

Заключение. Биопсийная диагностика хронического гастрита в сочетании с оценкой структуры генов (генетический полиморфизм) и эпигеномных механизмов (микроРНК) позволяет ранжировать риск рака желудка у конкретного пациента даже при ранних предраковых изменениях слизистой оболочки желудка. Активность гастрита (инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами) любой этиологии является теоретическим обоснованием применения фармакопрепарата висмута трикалия дицитрата для защиты генома стволовых клеток эпителия желудка в качестве вторичной профилактики рака желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, этиологические формы, предраковые изменения, молекулярная классификация рака желудка, висмута трикалия дицитрат

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Астеллас Фарма».

Для цитирования: Кононов А.В. Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):91–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-91-101>

The Role of the Pathoanatomical Diagnosis «Chronic Gastritis» in the System of Personified Cancer Prevention

Alexey V. Kononov

Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation

Aim. The aim of the review is to systematize the principles of interpretation of morphological and molecular-cellular signs underlying the biopsy diagnosis of chronic gastritis from the standpoint of personified prevention of gastric cancer.

Background. The chronicle of cancer prevention is presented as an evolution of views on the possibility of clinical interpretation of structural changes in the gastric mucosa such as early (inflammation, metaplasia, atrophy) and pronounced (intraepithelial neoplasia/dysplasia) precancerous changes. The protocols of taking gastric bioplates and their violations, the principles of formulating the pathoanatomical conclusion (Updated Sydney system, OLGA system) and a personalized forecast of the risk of gastric cancer are discussed. Molecular classification of gastric cancer is considered from the standpoint of carcinogenesis cascade and WHO 2010 histological classification. New molecular and cellular targets for the preparation of bismuth tripotassium dicitrate and practical steps of its use in the

prevention of gastric cancer in chronic inflammation of the mucosa of various etiologies are conceptually described.
Conclusion. Biopsy diagnosis of chronic gastritis combined with the evaluation of gene structure (genetic polymorphism) and epigenomic mechanisms (microRNA) allows the risk of gastric cancer to be ranked in a particular patient even with early precancerous changes in the gastric mucosa. The activity of gastritis (infiltration of the mucosa with neutrophilic leukocytes) of any etiology is the theoretical justification for the use of bismuth tripotassium dicitrate pharmacological preparation to protect the genome of stem cells of the gastric epithelium as a secondary prevention of gastric cancer.

Keywords: chronic gastritis, etiological forms, precancerous changes, molecular classification of gastric cancer, bismuth tripotassium dicitrate

Conflict of interest. The article was published with the support of the «Astellas Pharma» company.

For citation: Kononov A.V. The Role of the Pathoanatomical Diagnosis «Chronic Gastritis» in the System of Personified Cancer Prevention. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):91–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-91-101>

Современная концепция профилактики рака желудка сложилась в течение последних 37 лет, если вести отсчет с момента публикации основополагающей статьи В. Morson и L. Sobin [1], в которой было сформулировано представление об эпителиальной дисплазии слизистой оболочки желудка как облигатном предраке. Затем, почти одновременно с открытием *H. pylori*, знаменитый американский патолог Р. Correa выстроил последовательность изменений слизистой оболочки желудка от хронического воспаления через изменения клеточного обновления в виде кишечной метаплазии и атрофии к эпителиальной дисплазии (сегодня – интраэпителиальная неоплазия) и инвазивному раку желудка так называемого кишечного типа – аденокарциноме [2]. Разумеется, эти представления возникли не на пустом месте. Достаточно вспомнить блестящие исследования советского патологоанатома В.Г. Гаршина о воспалительных разрастаниях эпителия желудка и их отношении к проблеме рака [3] или сейчас несправедливо забытые работы Г.Е. Конечного, в которых хронический гастрит прямо обозначен фоном, на котором развивается рак желудка [4]. Однако увлечение научной общественности только что открытым микробом *H. pylori*, причисленным, кстати, в 1994 году Международным агентством по изучению рака ВОЗ к канцерогенам первой группы [5], привело к тому, что именно в идентификации и эрадикации *H. pylori* стали видеть главное направление канцерпревенции. И на определенном этапе это было вполне оправданно. Именно на модели *H. pylori*-инфекции была разработана современная классификация хронического гастрита – Модифицированная Сиднейская система, а впоследствии и система OLGA-system (operative link op gastritis assessment), позволившая ранжировать риск развития рака у конкретного пациента [6, 7]. На основании патологоанатомической оценки атрофии слизистой оболочки в 5 гастробиоптатах, взятых по жестко установленной схеме из тела и антрального отдела желудка, сформулирована количественно обоснованная парадигма: чем выше атрофия слизистой оболочки (стадия хронического гастрита), тем больше риск возникновения рака

желудка кишечного типа. Например, при максимально выраженной атрофии (стадия III–IV) риск рака желудка в 5–6 раз выше, чем в популяции.

Эпидемиологические исследования и проспективные клинические наблюдения в последнее десятилетие подтвердили в целом и каскад Р. Correa, и акцент в предикции рака на атрофии слизистой оболочки желудка как «стартовой площадке» канцерогенеза [8]. Но при этом несправедливо были забыты хронические гастриты/гастропатии, не ассоциированные с *H. pylori*. В «этиологическое равновесие» привел систему канцерпревенции Киотский консенсус [9]. На симпозиуме в Киото была представлена современная этиологическая палитра гастритов (см. таблицу), которая легла в основу

Таблица. Классификация гастрита в проекте Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра [29]

Table. Classification of gastritis in the draft of the 11th Revision of the International Classification of Diseases [29]

<i>Helicobacter pylori</i> -индуцированный гастрит
Лекарственно-индуцированный гастрит
Аутоиммунный гастрит
Гастрит, вызванный специфическими (определенными) причинами: – Лимфоцитарный гастрит. – Болезнь Менетрие. – Аллергический гастрит. – Гастрит при билиарном рефлюксе. – Эозинофильный гастрит.
Инфекционный гастрит (кроме <i>H. pylori</i>): – Флегмона желудка. – Бактериальный гастрит. – Вирусный гастрит. – Микотический гастрит. – Паразитарный гастрит.
Гастрит в проявлениях других заболеваний
Гастрит, вызванный внешними причинами
Гастрит со специфическими эндоскопическими или патоморфологическими проявлениями (этиология неспецифична)
Другие гастриты (без дополнительных указаний)

этого же раздела Международной классификации болезней 11-го пересмотра. И самое важное здесь даже не в том, что наряду с известными этиологическими формами гастрита (хеликобактерный, аутоиммунный, лекарственный, вызванный билиарным рефлюксом) в классификацию введены такие, например, категории: «гастрит со специфическими эндоскопическими или патоморфологическими проявлениями (этиология неспецифична)», «вирусный гастрит», «микотический гастрит». Важно другое: идентифицируя этиологию воспаления, а это важнейшая задача патологоанатома при исследовании гастробиоптатов, патологоанатом этим уже определяет онкологические риски, ассоциированные с этиологией хронического воспаления. Например, *H. pylori*-ассоциированный гастрит — риск аденокарциномы, аутоиммунный гастрит — нейроэндокринной карциномы, EBV-ассоциированный гастрит — EBV-положительный рак желудка (аденокарцинома или недифференцированный, диффузный рак).

Стандарт патологоанатомического исследования гастробиоптатов

Протоколы эндоскопического исследования и взятия биоптатов слизистой оболочки желудка по протоколам Модифицированной Сиднейской системы и OLGA-system практически идентичны и предполагают набор биоптатов из 5 точек: малая и большая кривизна антрального отдела, угол желудка, малая и большая кривизна тела желудка [6, 7]. Протокол мониторинга предопухолевых изменений желудка (MAPS — management of precancerous conditions and lesions in the stomach), принятый в Евросоюзе с 2011 года, включает 4 точки по большой и малой кривизне антрального отдела и тела желудка и до 4 биоптатов из эндоскопически измененного участка слизистой оболочки [10]. Авторы Маастрихтского консенсуса V полагают возможным ограничиться 4 точками: антральный отдел — большая и малая кривизна на 2 см проксимальнее пилорического канала, тело желудка — большая и малая кривизна на 8 см дистальнее желудочно-пищеводного соединения. Биопсию угла желудка (5-я точка) можно не производить, если в этой зоне нет эндоскопически определяемых изменений [11].

Каждый биоптат должен быть маркирован по месту взятия и помещен в отдельный флакон.

Направление на гистопатологическое (патологоанатомическое) исследование биопсийного материала должно содержать эндоскопическую картину и клинические данные, которые с точки зрения клинициста необходимы патологоанатому для адекватной интерпретации обнаруженных структурных изменений. Пять микроскопических признаков модифицированной Сиднейской системы должны быть описаны в каждом фрагменте слизистой оболочки желудка и ранжированы по визуально-аналоговой шкале: нет признака, выражен слабо, умеренно,

значительно. Оценивать плотность колонизации *H. pylori* по этим параметрам бесполезно ввиду крайней ее вариабельности.

Формулировка патологоанатомического диагноза включает этиологическую гипотезу гастрита: *H. pylori*-ассоциированный, аутоиммунный, лекарственно-индуцированный, комбинированный, смешанный. Именно для оформления патологоанатомом этиологической гипотезы и необходима клиническая информация, предоставленная в направлении на гистопатологическое (патологоанатомическое) исследование, например, о применении пациентом НПВС или о наличии сывороточных антител к антигенам париетальных клеток.

Персонализированный прогноз риска развития рака желудка по системе OLGA выглядит принципиально следующим образом: стадия 0 — риска нет, стадия III–IV — риск в 6 раз выше, чем в популяции. Обозначенные риски определяют последующую кратность эндоскопического исследования с обязательной диагностикой биопсийного материала, полученного по приведенным выше протоколам. Например, установлена III–IV стадия хронического гастрита — эндоскопия с биопсией показана ежегодно, стадия 0 и отсутствует *H. pylori* — наблюдение не требуется.

Эта с виду стройная система мониторинга разбивается о неожиданное, но трудно преодолимое препятствие — систематическое нарушение протокола взятия биоптатов. Исключительно ярко иллюстрируют ситуацию два исследования, выполненные в России и США. В российском исследовании был проведен пересмотр 21 156 гистологических препаратов из материала гастробиопсий 9312 пациентов на предмет возможности персонализированной оценки риска возникновения рака желудка по системе OLGA. Только 375 диагностических случаев (4,03 %) оказались пригодными для этой цели [12]. Не менее впечатляющие результаты получили R. M. Genta и соавт. [13], оценившие 400 738 гастробиоптатов на предмет их соответствия требованиям Модифицированной Сиднейской системы и установившие, что этим требованиям соответствуют только 3,9 % эндоскопических биопсий.

Подобные исследования, вероятно, легли в основу осторожных рекомендаций Киотского консенсуса. Клинический вопрос 14, раздел 3 «Диагноз гастрита»: «Системы градуированной оценки, такие как OLGA и OLGIM, пригодны для стратификации риска развития рака желудка у пациента?» Положение 14 А: «Риск рака желудка коррелирует с выраженностью и распространенностью атрофии слизистой оболочки желудка. Степень рекомендации — сильная, уровень рекомендации высокий, уровень консенсуса 94,7 %». По-иному выглядит ответ на главный вопрос: точно ли определяют риск возникновения рака желудка у конкретного пациента системы OLGA или OLGIM? Положение 14 Б: «Гистологические системы OLGA/OLGIM позволяют ранжировать риски возникновения рака желудка»,

при этом степень рекомендаций эксперты оставили сильной, а вот уровень доказательности обозначили низким при 97,3%-ном согласии [9].

В качестве альтернативы OLGА-system недавно предложен показатель, называемый CGI (corpus-predominant gastritis index) — индекс преобладания (изменений) в теле желудка. Индекс рассчитывается довольно просто: он представляет собой отношение выраженности воспалительных характеристик — активность (нейтрофильные лейкоциты) + воспаление (моноклеарная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки), определяемых по Модифицированной Сиднейской системе в теле желудка, к тем же параметрам в антральном отделе. Авторы полагают, что предиктивная ценность CGI выше и проявляется раньше, чем III–IV стадия OLGА.

Воспаление как категория раннего предракового изменения слизистой оболочки желудка

Уже на момент объявления *H. pylori* канцерогеном первой группы было понятно, что не только и не столько метаболиты бактерии, сколько цитокины запускаемого *H. pylori* воспаления, а также активные формы кислорода, возникающие в зоне воспаления при гибели нейтрофильных лейкоцитов посредством «кислородного взрыва», определяют тот мутагенный потенциал, который и реализуется в соответствии с парадигмой Р. Correa у 2 из 100 инфицированных *H. pylori* субъектов на 5–6-м десятилетии жизни в виде рака кишечного типа, то есть аденокарциномы [14]. Подобные размышления привели к пониманию того, что при генетически закрепленном высоком уровне воспалительного ответа «цитокиновый ливень» в слизистой оболочке желудка будет ускорять течение каскада Корреа. Развитие рака желудка наиболее вероятно именно у таких пациентов, и именно они войдут в те 2 % инфицированных, у которых каскад канцерогенеза дойдет до финальной точки. Этим рассуждениям была посвящена основополагающая статья английского гастроэнтеролога и молекулярного генетика Е.М. El-Omar [15]. В ней впервые продемонстрировано, что нуклеотидные замены в установленных точках генов воспалительных цитокинов определяют высокий уровень воспалительного ответа, и продемонстрирована удивительно точная ассоциация между таким полиморфными аллелями гена интерлейкина-1, ключевой молекулы в цитокиновом ответе организма на повреждение, и развитием рака желудка. В многочисленных исследованиях, а затем и мета-анализах, которым дала импульс статья Е.М. El-Omar и соавт., была показана этнозависимость подобных генетических полиморфизмов, наличие как физиологически проявляющихся, так и «молчащих» комбинаций полиморфных аллелей [16]. Например, для популяции юга Западной Сибири «провоспалительная» комбинация, содержащая не менее 3 полиморфных

аллелей, представляла собой: +3953Т и -511 гена IL-1 β , -1082А гена IL-10, -308А гена TNF- α и IL-1RN*2 [17, 18]. Воспалительный ответ, проявляющийся плотным моноклеарным воспалительным инфильтратом собственной пластинки слизистой оболочки, соответствовал у таких пациентов степени III–IV по системе OLGА, то есть самой высокой выраженности воспалительной инфильтрации. Естественно было бы предположить, что именно эта комбинация полиморфных аллелей будет обнаружена и у пациентов с уже состоявшимся раком желудка кишечного типа (аденокарциномой). На выборке 82 пациентов, оперированных по поводу рака желудка кишечного типа, «провоспалительный генотип» был обнаружен только у 40 пациентов [19]. Это значит, что предложенная предиктивная система работает с точностью 50 % — маловпечатляющий результат.

Повысить предиктивность позволило бы выявление ассоциаций эпигеномных механизмов регуляции воспаления в сочетании с имеющимся набором полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов. Из известных эпигеномных механизмов регуляции воспаления (метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, сплайсинг, микроРНК) нами была выбрана микроРНК. Ее выделяли из залитых в парафин образцов слизистой оболочки желудка, резецированных по поводу аденокарциномы. Исследовали экспрессию 12 микроРНК в образцах, выделенных из опухоли и слизистой оболочки желудка на отдалении от опухоли (хронический атрофический гастрит). Удалось обнаружить 2 молекулы (микроРНК-21 и микроРНК-223), концентрация которых в эпителии желудка при хроническом гастрите (вне опухоли) и в аденокарциноме достоверно не отличалась [20]. Разумеется, полученные данные нуждаются в проверке в хорошо организованных мультицентровых исследованиях. Однако гипотетическую схему мониторинга популяции на предмет предикции рака желудка можно уже сегодня представить следующим образом (рис. 1). Субъектами повышенного внимания могли бы стать лица 30 лет с симптомами диспепсии и инфицированные *H. pylori*. Группы, подлежащие мониторингу, можно выделить по наличию у пациентов полиморфных аллелей генов воспалительных цитокинов и aberrантной экспрессии микроРНК. При сочетании «провоспалительного генотипа» и эпигеномного статуса, определяющих опухолевый риск, необходима фиброгастроскопия с биопсией и оценкой стадии по системе OLGА. Отсутствие атрофии или наличие только стадий I–II позволяет исключить пациентов из регулярного мониторинга предопухолевых изменений. Обнаружение стадий III–IV в сочетании с «провоспалительным генотипом» и соответствующим эпигеномным статусом требуют регулярного мониторинга. Сочетание стадий III–IV и интраэпителиальной неоплазии диктует специальную программу наблюдения [21].

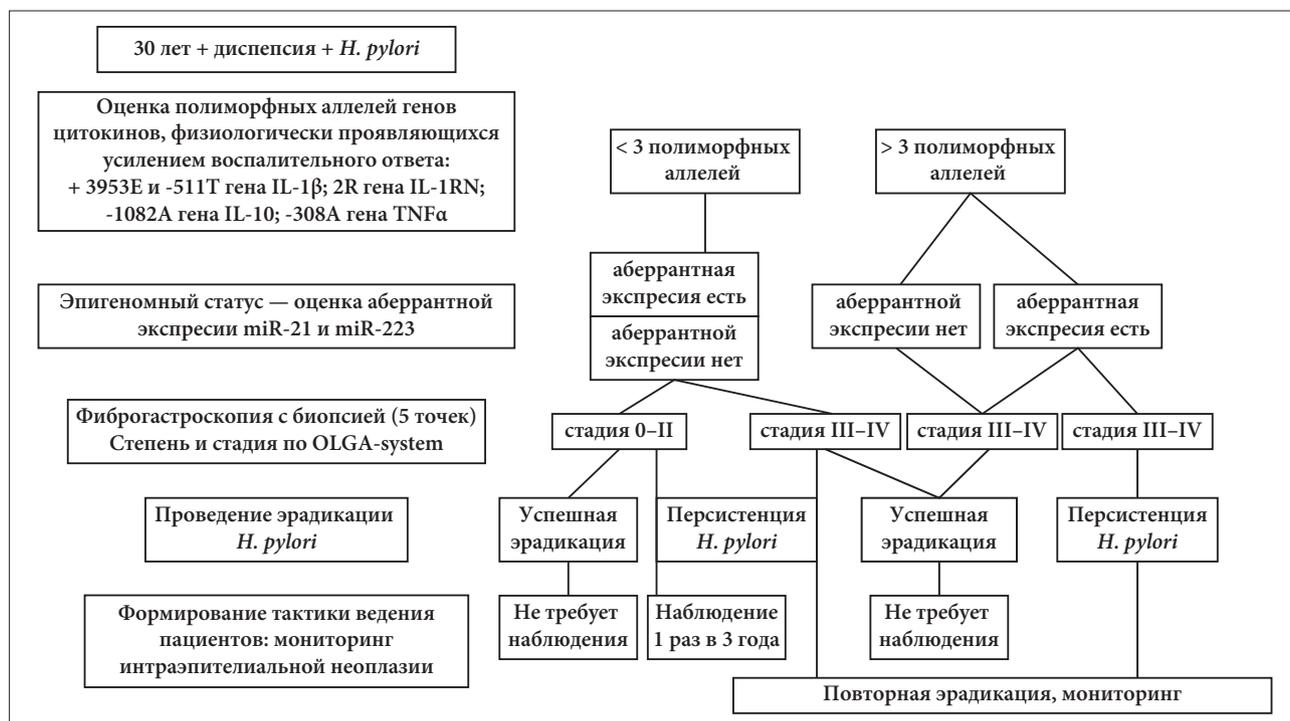


Рис. 1. Предикция рака желудка: молекулярно-генетические, эпигеномные предикторы и патологоанатомический мониторинг

Fig. 1. Prediction of gastric cancer: molecular-genetic and epigenomic predictors and pathoanatomical monitoring

Ранние и выраженные предопухоловые изменения слизистой оболочки желудка: трудности распознавания и интерпретации

Этапом, следующим за персистирующей воспалительной инфильтрацией (хроническое воспаление), в каскаде Корреа является атрофия слизистой оболочки желудка, которая отражает вызванные воспалительными цитокинами нарушения клеточного обновления.

Атрофия. Казалось бы, распознавание такого простого структурного феномена, каким является атрофия, не должно вызывать затруднений патологоанатома, формулирующего заключение по материалу гастробиопсий. Но оказалось, что это не совсем так. Насколько нам удалось установить из анализа публикаций, наиболее серьезно воспроизводимость разными патологоанатомами-экспертами градации атрофии была изучена при апробации OLGA-system [22]. И эксперты демонстрировали не высокое, а только хорошее согласие. Аналогичный результат получен и в наших исследованиях, к участию в которых были привлечены ведущие отечественные патологоанатомы, повседневно занимающиеся биопсийной диагностикой патологии желудка. Анализ критерия согласия экспертов (каппа-статистика) продемонстрировал результат, сопоставимый с аналогичным показателем западных патологов [23]. Следовательно, существует определенный субъективизм в идентификации уровней атрофии слизистой оболочки, и это снижает предиктивную ценность OLGA-system.

(Вспомним формулировки Киотского консенсуса, уже обсужденные).

Из сложившейся ситуации существует 2 выхода. Первый состоит в объединении понятия «атрофия» и «кишечная метаплазия» в «метапластическую атрофию». Термин этот был предложен авторами OLGA-system [7, 24] и вполне удовлетворил клиницистов [25, 26]. Действительно, если в желудочной железе часть специализированных клеток замещена кишечным эпителием, но объем железы не уменьшился, это все равно атрофия. Ведь железа уже не функционирует в полном объеме — это метапластическая атрофия. В материалах Маастрихтского консенсуса V сформулировано утверждение, что атрофия слизистой оболочки после успешной эрадикации *H. pylori* и элиминации клеток воспалительного инфильтрата может подвергаться обратному развитию, если не сочетается с кишечной метаплазией. Кишечная метаплазия сохраняется в течение всей жизни субъекта [11].

Вторым выходом является квалификация атрофии слизистой оболочки только по наличию кишечной метаплазии в соответствии с тезисом: «Есть метаплазия — есть атрофия». На этом выстроен вариант предиктивной системы, получившей название OLGIM (operative link on gastritic intestinal metaplasia). Эксперты, работающие в рамках OLGIM, демонстрируют существенное увеличение критерия согласия [11]. Хотя есть и возражения: при таком подходе патолог упускает атрофию без метапластических изменений эпителия и тем

самым может искусственно занижать стадию хронического гастрита, а следовательно, и риск возникновения рака желудка у пациента.

Кишечная метаплазия. Классическое определение метаплазии сегодня уточнено: метаплазия — процесс, в результате которого стволовая или прогениторная клетка одной ткани становится предшественником другой. Принципиально понятны причины и механизмы возникновения клеток, имеющих кишечный фенотип, в слизистой оболочке желудка. Прежде всего это цитокины, вырабатываемые воспалительными клетками, инфильтрирующими слизистую оболочку. Меньшее значение имеет повышение рН содержимого просвета желудка, абсолютная атрофия его слизистой оболочки или зоны репаративной регенерации, например в краях язвенного дефекта.

Ведущим молекулярным механизмом является активация гена кишечной дифференцировки *cdx2*, что сопровождается появлением в желудочной эпителиальной клетке белка CDX2. Этот белок можно обнаружить даже в тех клетках, которые еще сохраняют желудочный фенотип. Его продукция исчезает при успешной эрадикации *H. pylori*. Стволовые и/или прогениторные клетки, дающие начало метаплазированному эпителию в желудке, не формируют пролиферирующего клона. Это обстоятельство исключает метаплазированную клетку из кандидатов в прекурсоры раковой. Опухолевая клетка должна обладать двумя особыми свойствами: иммортализацией («бессмертием») и способностью к клональной пролиферации. Скорее всего, кишечная метаплазия — процесс, который сам не приводит к канцерогенезу, но развивается параллельно и представляет тупиковое направление в нарушенном клеточном обновлении желудка. Хотя не все так однозначно. Особый вид метаплазии, развивающейся в теле желудка, — пилорическая метаплазия, — полагают, имеет альтернативные сценарии развития: трансформация в кишечную метаплазию или малигнизация. Более того, есть описание наблюдения, где у одного пациента была прослежена трансформация пилорической метаплазии в рак. Впрочем, по мнению D. Graham, который и цитирует публикацию наблюдения, это еще не доказывает опухолевый потенциал пилорической метаплазии [27].

Отсутствие клональной пролиферации метаплазированной клетки является биологической основой обратного развития кишечной метаплазии в условиях редукции факторов, активирующих ген *cdx2*, прежде всего — вследствие элиминации воспалительного инфильтрата. В проспективном исследовании (10-летнее наблюдение) почти 1000 пациентов, из которых одни имели успешную эрадикацию *H. pylori*, другие отказались от эрадикационной терапии, было установлено обратное развитие атрофии и кишечной метаплазии к концу исследования у пациентов без колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* и, разумеется,

в отсутствие воспаления слизистой оболочки желудка [28].

Существуют экспериментальные исследования, в которых редукцию кишечной метаплазии вызывали противоопухолевые препараты (тамоксифен, олапариб, простогландин E₂), клеточной мишенью которых служили прогениторные клетки, молекулярной мишенью — блокада сигнальных путей клеточной репарации и синтеза белка. Осложнениями такой терапии были холестаза, лекарственный гепатит, рак эндометрия, колоректальный рак [27].

Интраэпителиальная неоплазия. Предпоследний этап каскада Корреа, когда клеточное обновление слизистой оболочки в отдельных участках необратимо изменено. Интраэпителиальная неоплазия — опухолевая трансформация клеток, обусловленная изменениями генома, проявляющаяся клональной пролиферацией и нарушениями гистеоархитектоники, но без инвазивного роста [29]. Процесс не имеет обратного развития и эволюционирует от интраэпителиальной неоплазии низкой степени к интраэпителиальной неоплазии высокой степени и инвазивному раку — аденокарциноме в ее различных гистологических типах.

В заключении патологоанатома по материалам эндоскопической биопсии, в которых обнаружена интраэпителиальная неоплазия, должна быть отражена не только ее градация (низкая, высокая степень), но и обязательно место расположения. Именно поэтому так важна маркировка образцов слизистой оболочки и принцип: один образец — один флакон с обязательным указанием топографии полученного образца.

Четких регламентаций в оценке риска возникновения рака желудка у пациента с 0–IV стадией хронического гастрита и наличием интраэпителиальной неоплазии высокой/низкой степени не существует. Но вполне понятно, что приоритет в интерпретации патологоанатомического заключения отдают интраэпителиальной неоплазии. Например, сочетание выраженной атрофии (стадия IV) и интраэпителиальной неоплазии высокой степени — свидетельство высокого риска возникновения рака желудка [30]. Больше того, вполне вероятно, что рак уже сформировался. По этому поводу есть замечательное исследование, выполненное на материале мукозальных резекций и предшествовавших им эндоскопических биопсий. Продемонстрировано, что при наличии в эндоскопических биоптатах, например интраэпителиальной неоплазии низкой степени, в резецированной эндоскопически слизистой оболочке из этого участка могут находиться очаги интраэпителиальной неоплазии высокой степени и даже инвазивный рак [31]. С этих позиций ранжирование риска развития рака желудка вполне может отражать следующие рассуждения: гастрит в стадии I–II и интраэпителиальная неоплазия низкой степени — риск возникновения рака есть, но неопределенный по времени. Интраэпителиальная неоплазия высокой степени и любая

стадия хронического гастрита — риск возникновения рака высокий, но, когда он разовьется у пациента, тоже точно предсказать невозможно. Отсюда и рекомендации мониторинга с обязательной биопсией (до 4 фрагментов из эндоскопически измененного участка) в течение 6–12 месяцев. Интраэпителиальная неоплазия высокой степени требует мукозальной резекции сразу после постановки диагноза по материалу эндоскопической биопсии. Составители Европейских рекомендаций мониторинга предраковых изменений в желудке (MAPS) пошли дальше и предлагают сразу выполнять мукозальную резекцию того участка слизистой оболочки желудка, где при эндоскопической биопсии обнаружена интраэпителиальная неоплазия даже низкой степени [10].

Казалось бы, проблема мониторинга предраковых изменений в желудке решена. Но это иллюзия. Дело в том, что ранжирование степени интраэпителиальной неоплазии представляется патологам достаточно субъективным. С этим столкнулись составители Венской классификации неоплазий, когда патологи высокой квалификации демонстрировали совершенно различные суждения по одному и тому же биопсийному материалу [32]. Мы провели аналогичный анализ мнений российских патологоанатомов, являющихся признанными специалистами биопсийной диагностики. Российским патологоанатомам была предложена коллекция микропрепаратов с морфологической картиной от неопределенной неоплазии (например, репаративные изменения слизистой оболочки) до инвазивной аденокарциномы. Оценка согласия патологоанатомов, которые в подобных исследованиях называются экспертами, показала низкую согласованность заключений: коэффициент согласия (каппа Коэна) был не более 0,2. Это квалифицируется как плохое согласие. Если иметь в виду, что абсолютное согласие (каппа = 1,0) в реальности вряд ли достижимо, то все-таки каппа 0,2 — очень низкий показатель. Применение других вариантов каппа-статистики позволило выяснить, что умеренное согласие (каппа = 0,47) эксперты демонстрируют в воспроизведении диагнозов «интраэпителиальная неоплазия высокой степени», «неинвазивная карцинома», «инвазивный рак». Казалось бы, и очень хорошо. Но это на первый взгляд. Дело в том, что низкое согласие экспертов при оценке коллекции препаратов в целом обусловлено отсутствием согласованности в воспроизведении заключений по ранним (неопределенная неоплазия) предраковым изменениям, а также при оценке интраэпителиальной неоплазии низкой степени. То есть категории, несущие ранний предиктивный потенциал, были оценены исключительно вариablyно. Это ставит под сомнение систему предикции рака желудка и возможности его ранней вторичной профилактики [33].

Разработанная в последние 5 лет молекулярная классификация рака желудка (рис. 2) предъявляет достаточно высокие требования к патологоана-

томической диагностике именно ранних предраковых изменений, в частности лежащих в основе этиологической гипотезы патологоанатомического диагноза «хронический гастрит». Например, EBV-ассоциированный гастрит реализуется в EBV-положительный рак желудка, который фенотипически может проявляться недифференцированным раком («диффузным» по P.A. Lauren) или аденокарциномой. Одним из важнейших морфологических признаков EBV-положительного рака является массивная лимфоидная инфильтрация стромы. Уже сегодня понятно, что пациенты с выделенными молекулярными типами рака желудка по-разному отвечают на противоопухолевую терапию и имеют разный прогноз [34–38].

Молекулярные и клеточные мишени вторичной профилактики рака желудка

По сегодняшним представлениям рак возникает в результате накопления онкогенных мутаций стволовыми или прогениторными клетками, которые располагаются в шеечном отделе и в основании желудочных желез. Мутации в созревающих клетках не так опасны. В итоге они завершают жизненный цикл апоптозом на вершине желудочных валиков. Опасность представляют мутагены, действующие именно на стволовые клетки. К таким мутагенам относят активные формы кислорода, возникающие при распаде нейтрофильных лейкоцитов в результате «кислородного взрыва», обязательно следующего за фагоцитозом. Активные формы кислорода инициируют процесс перекисного окисления липидов на мембранах соседних клеток, вызывая образование новых реактогенных молекул кислорода и свободных радикалов, которые проникают через ядерную мембрану и повреждают ДНК, вызывая в ней двунитевые разрывы. Повреждения серьезные, но не летальные. Клетка способна репарировать такую ДНК. Но репарация сопровождается мутациями.

Теперь обратимся к хроническому воспалению слизистой оболочки желудка, при котором появление нейтрофильных лейкоцитов определяют как активность гастрита. Следовательно, эпизод активности гастрита несет явную опасность: разрушение мембран клеток продуктами свободно-радикального окисления и протеолитическими ферментами лизосом, оказавшимися внеклеточно при гибели нейтрофильных лейкоцитов. Но существует и скрытая угроза — мутации в стволовых клетках. Повторяющиеся эпизоды активности гастрита приводят к увеличению числа мутантных аллелей и реализуют принцип «двойного удара» [39]. Ген, имеющий один мутантный аллель, может выполнять свою функцию, но «второй удар» мутагена, вызывающий мутацию во втором аллеле, приводит к утрате геном своей функции или даже превращению его в онкоген. Все описанные события происходят со стволовыми клетками слизистой оболочки желудка.

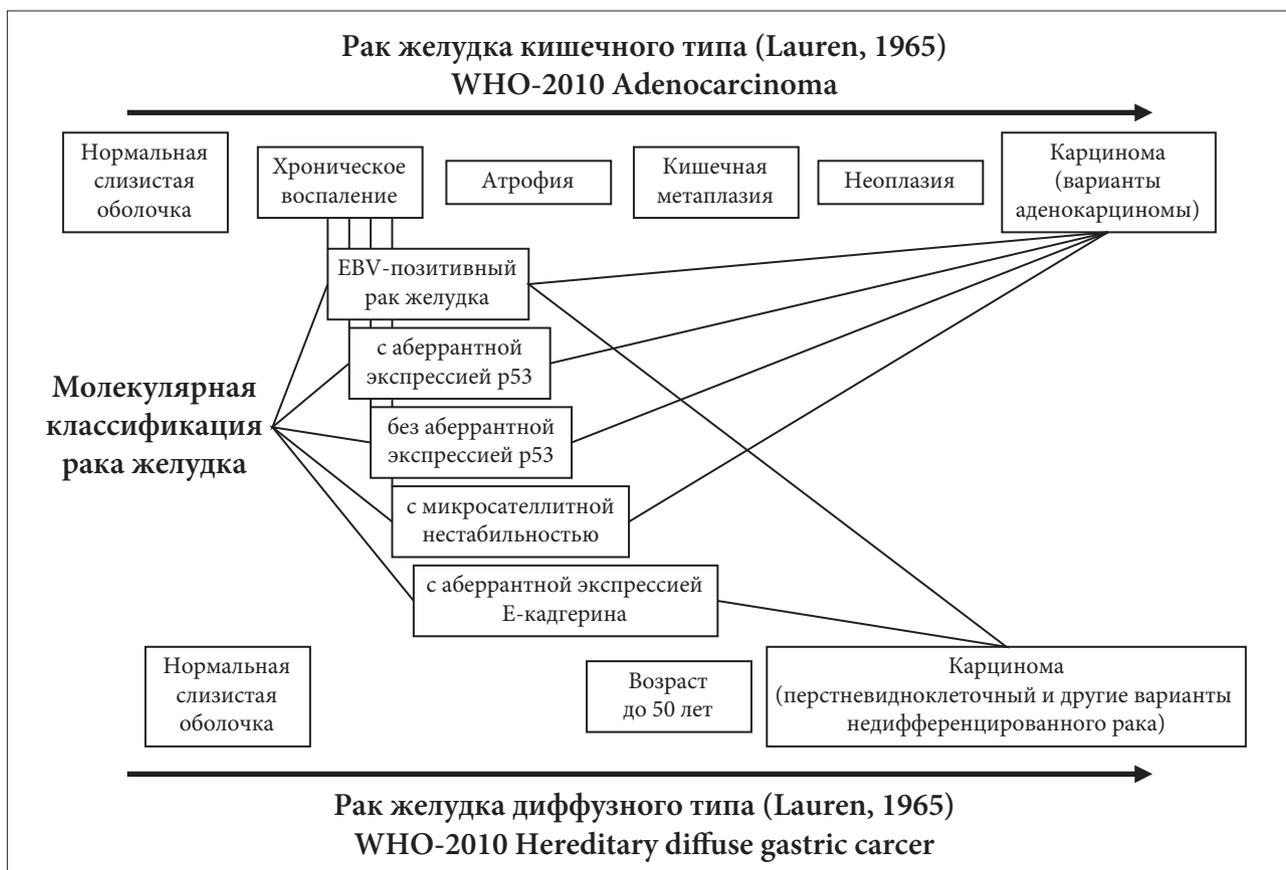


Рис. 2. Молекулярная классификация рака желудка в соотношении с формами рака желудка ВОЗ-2010 [29]

Fig. 2. Molecular classification of gastric cancer in relation to the forms of gastric cancer according to WHO 2010 [29]

Но этого мало. Активные формы кислорода из распавшихся нейтрофильных лейкоцитов — не единственный мутаген. Мутагены в избытке содержатся в просвете желудка. В неизменной слизистой оболочке стволовые клетки укрыты слоем пристеночной и просветной слизи, располагаясь в шеечном отделе и основании желудочных желез. Но с нарастанием атрофии желез граница расположения стволовых клеток сдвигается к боковым поверхностям желудочных ямок, и клетки становятся доступными агрессивным воздействиям среды просвета желудка.

Возникает естественная мысль «укрыть» стволовые клетки, защитить их геном от внешних воздействий и активных форм кислорода при «кислородном взрыве» в нейтрофильных лейкоцитах, представляющих воздействия внутренние. И такая возможность существует. В последние 10 лет активно изучают новые свойства хорошо известного препарата — комплексного соединения — висмута трикалия дицитрата.

Изначально предложенный в качестве защитной пленки, укрывающей дефекты слизистой оболочки желудка, коллоидный раствор висмута трикалия дицитрата обволакивает все складки микрорельефа слизистой оболочки. Но этого мало, в культуральных исследованиях показано, что ионы висмута способны связывать активные формы кислорода,

предупреждая нарушение мембран и ДНК клетки желудка. Таким образом, зона поверхностной локализации стволовых клеток при атрофическом гастрите оказывается защищенной даже от «внутренних мутагенов» — активных форм кислорода при приеме висмута трикалия дицитрата в соответствии с рекомендациями РГА [40]. Нам удалось продемонстрировать защиту ДНК стволовых клеток желудка этим препаратом на уровне организма. Оценивая кумулятивный эффект применения фармакопрепарата на материале повторных биопсий, взятых из 5 фиксированных точек слизистой оболочки желудка, у пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori*, получавших препарат висмута трикалия дицитрат в течение 4 недель после окончания эрадикационной терапии, удалось показать достоверное снижение числа клеток с поврежденной ДНК в генеративных зонах желез [41]. И показанием к применению фармакопрепарата, теоретически рассуждая, является не только защита слизистой оболочки желудка в постэрадикационный период, но и любой эпизод активности хронического гастрита.

Несмотря на то что в Модифицированной Сиднейской системе гистопатологический признак «активность гастрита», как и другие три микроскопических признака (воспаление, атрофия, кишечная метаплазия), экстраполируется в отно-

шении любой этиологической формы гастрита, в сознании медицинской общности прочно закрепился феномен активности именно за *H. pylori*-ассоциированным гастритом. И этому заблуждению, которое превратилось из научного факта в нарратив, затем в предание и, наконец, в квазинаучную аксиому, есть объяснение. Ситуация с активностью *H. pylori*-ассоциированного гастрита обстоит следующим образом. J.R. Warren обратил внимание именно на то обстоятельство, что интенсивность колонизации слизистой оболочки желудка спирально изогнутыми бактериями удивительным образом совпадает с интенсивностью ее инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами. Что было не вполне понятно. Грамотрицательный микроб *H. pylori* не является хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов, следовательно, в отличие от «пиогенной» грамположительной флоры, не способен сам рекрутировать нейтрофильные лейкоциты в ткани. Ассоциация: *H. pylori* — нейтрофильный лейкоцит (а впоследствии «активность» гастрита) — случайность? Оказалось, что нет. *H. pylori* вводит в цитозоль желудочного эпителия CagA-протеин. Этот белок, пройдя ряд метаболических превращений, попадает в ядро и вызывает образование нового продукта транскрипции. Клетка желудочного эпителия начинает вырабатывать цитокин, и не какой-нибудь, а интерлейкин-8, являющийся мощным хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов.

Но хемоаттрактанты другой природы и в других обстоятельствах появляются при воспалении различной этиологии, обуславливая «активность» гастрита. Например, аутоиммунный гастрит, в котором элиминация париетальных клеток осуществляется по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности, сопровождается периодическим появлением в инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов, реагирующих хемотаксически на продукты некроза (перфорин-зависимый киллинг) париетальной клетки. Для НПВС-гастропатии (лекарственный гастрит по терминологии Киотского консенсуса) наличие нейтрофильных лейкоцитов вовсе не характерно, но если появляется, то отражает некроз эпителия при образовании язвенно-эрозивных дефектов — острая воспалительная реакция на повреждение. (Хотя в этом случае необходимо исключить присоединившуюся коло-

низацию *H. pylori*.) По механизму реакции на повреждение возникает лейкоцитарная инфильтрация при рефлюксном гастрите, и понятно, что эта инфильтрация транзиторна. Гастрит, вызванный *Actinomyces israelii*, характеризуется интенсивным рекрутированием нейтрофильных лейкоцитов под действием цитокинов (интерлейкин-8) макрофагов, окружающих колонию бактерий. Герпетический гастрит проявляется периодической инфильтрацией слизистой оболочки желудка нейтрофильными лейкоцитами в ответ на гибель эпителиальных клеток — прямое цитопатическое действие вируса. И этот список можно продолжать, характеризуя «активность» любой этиологической формы хронического гастрита. Следовательно, необходимость защиты слизистой оболочки желудка возникает при хроническом гастрите всегда.

Висмута трикалия дицитрат обеспечивает не только образование пленки над зоной дефекта эпителия, но и защиту генома стволовых и прогениторных клеток. Так реализуется «двойной эффект» препарата висмута, упреждающий «двойной удар», наносимый активными формами кислорода — молекулярной мишени профилактики рака желудка.

Заключение

Патологоанатомическая диагностика хронического гастрита с использованием классификационной и предиктивной гистопатологических систем (Модифицированная Сиднейская система, OLGASystem) в сочетании с оценкой полиморфизма генов воспалительных цитокинов и эпигеномных механизмов регуляции воспаления в биопсийных образцах слизистой оболочки желудка принципиально позволяет персонифицированно ранжировать риск возникновения рака желудка. Эта возможность должна быть реализована уже при ранних предраковых изменениях слизистой оболочки желудка. Регистрируемая в патологоанатомическом заключении активность гастрита, причем любой его этиологической формы, является показанием к применению висмута трикалия дицитрата для фармакологической защиты генома стволовой клетки эпителия желудка. Последнее обстоятельство следует расценивать как вторичную профилактику выраженных предраковых изменений слизистой оболочки и рака желудка в исходе хронического гастрита.

Литература / References

1. Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E., Johansen A., Nagayo T., Serck-Hanssen A.A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol.* 1980;33(8):711–21.
2. Correa P. A human model of gastric cancerogenesis. *Cancer Res.* 1988;48(13):3554–60.
3. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. М.: Медгиз; 1939. 140 с. [Garshin V.G. Inflammation overgrowth of the epithelium, its biological significance and attitude to the problem of cancer. М.: Medgiz; 1939. 140 p. (In Rus.)].
4. Konjetzny G.E. The superficial cancer of the gastric mucosa. *Am J Dig Dis.* 1953;20(4):91–6.
5. Infection with *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks hum. 1994;61:177–240.
6. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161–81.
7. Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E.M., Fiocca R., Geboes K., Genta R.M., Graham D.Y., Hattori T., Malfertheiner P., Nakajima S., Sipponen P., Sung J., Weinstein W., Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–8.
8. Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Joo J., Choi I.J. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter.* 2017;22(6):e12442.
9. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67.
10. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C., Marcos-Pinto R., Monteiro-Soares M., O'Connor A., et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012;44(1):7494.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30.
12. Шиманская А.Г. Морфологические методы и экспертный подход при верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике атрофического гастрита. Молодой ученый. 2012;4(39):496–505. [Shimanskaya A.G. Morphological methods and expert approach in verifying atrophy of the gastric mucosa in biopsy diagnosis of atrophic gastritis. *Molodoy uchenyi.* 2012;4(39):496–505 (In Rus.)].
13. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):424–31.
14. Venerito M., Vasapoli R., Rokkas T., Delchier J.C., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*, gastric cancer and other gastrointestinal malignancies. *Helicobacter.* 2017;22(Suppl 1):e12413.
15. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398–402.
16. Persson C., Canedo P., Machado J.C., El-Omar E.M., Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol.* 2011;173(3):259–70.
17. Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Филипенко М.Л. Полиморфизм гена IL-1β, антагониста его рецепторов и генотип воспалительной реакции слизистой оболочки желудка при хеликобактерной инфекции. *Молек мед.* 2010;1:42–5 [Kononov A.V., Pomorgailo E.G., Filipenko M.L. Polymorphism of the IL-1β gene, its receptors antagonist and the genotype of the inflammatory reaction of the gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Molek med.* 2010;1:42–5 (In Rus.)].
18. Кононов А.В., Поморгайло Е.Г., Потрохова Е.А., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов цитокинов в развитии *Helicobacter pylori*-инфекции. Вестник РАМН. 2010;2:8–12 [Kononov A.V., Pomorgailo E.G., Potrokhova E.A., Filipenko M.L. Polymorphism of cytokine genes in the development of *Helicobacter pylori* infection. *Vestnik RAMN.* 2010;2:8–12 (In Rus.)].
19. Новиков Д.Г. Особенности воспалительного инфильтрата и атрофии в параканкрозной и дистантной зонах слизистой оболочки желудка у больных раком желудка кишечного типа, носителей полиморфных аллелей генов цитокинов. Молодой ученый. 2012;3(38):447–52 [Novikov D.G. Features of inflammatory infiltration and atrophy in paracancerous and distant zones of the gastric mucosa in patients with gastric cancer of the intestinal type, carriers of polymorphic alleles of cytokine genes. *Molodoy uchenyi.* 2012;3(38):447–52 (In Rus.)].
20. Рубцов В.А., Федотова Ю.А., Иванов М.К., Титов С.Е., Поморгайло Е.Г. МикроРНК – молекулярный маркер предикции риска развития рака желудка кишечного типа. СТМ. 2018;10(2):151–5 [Rubtsov V.A., Fedotova Y.A., Ivanov M.K., Titov S.E., Pomorgailo E.G. MicroRNA as a molecular marker for predicting the risk of intestinal type gastric cancer development. *STM.* 2018;10(2):151–5 (In Rus.)].
21. Кононов А.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Потрохова Е.А., Шиманская А.Г., Федотова Ю.А., и др. Молекулярно-клеточные основы предикции рака желудка. Опыт мультидисциплинарного исследования. Уральский мед журнал. 2017;4(148):9–18 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Pomorgailo E.G., Potrokhova E.A., Shimanskaya A.G., Fedotova J.A., et al. Molecular and cellular basis in prediction of gastric cancer: a multidisciplinary research experience. *Uralsky med jurnal.* 2017;4(148):9–18 (In Rus.)].
22. Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J., Ter Borg F., de Vries R.A., Bruno M.J., et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7):1150–8.
23. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Маркелова М.В., Осинцева И.Л., Васкина Т.В., Панышкин Л.В. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины. Арх пат. 2011;4(73):52–5 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G., Markelova M.V., Osintseva I.L., Vaskina T.V., Panyushkin L.V. The Russian revision of chronic gastritis classification: reproducibility of the pathomorphologic picture. *Arkh Pat.* 2011;4(73):52–5 (In Rus.)].
24. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Грищенко Р.К., Назаров А.Н. Иммуногистохимическая детекция биомолекулярных маркеров метапластической атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах. Арх Патол. 2014;76(6):44–50 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaia A.G., Grishchenko R.K., Nazarov A.N. Immunohistochemical detection of biomolecular markers for metaplastic mucosal atrophy in gastric biopsy specimens. *Arkh Patol.* 2014;76(6):44–50 (In Rus.)].
25. Molaie M., Ehtiati A., Mashayekhi R., Rafizadeh M., Zojaji H., Mirsattari D., Kishani Farahani R. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(1):25–9.
26. Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y., Di Mario F., Vaz Coelho L.G., Kim N., et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut.* 2016;65(5):721–5.
27. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148:719–31.

28. Hwang Y., Kim N., Lee H.S., Lee J.B., Choi Y.J., Yoon H., Shin C.M., Lee D.H. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication — a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(3):380–90.
29. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (eds). IARC Press: Lyon, 2010. 417 p.
30. Fassan M., Pizzi M., Farinati F., Nitti D., Zagonel V., Genta R.M., Rugge M. Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and OLGA staging for gastric atrophy. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(5):727–32.
31. Won C.S., Cho M.Y., Kim H.S., Kim H.J., Suk K.T., Kim M.Y., et al. Upgrade of Lesions Initially Diagnosed as Low-Grade Gastric Dysplasia upon Forceps Biopsy Following Endoscopic Resection. *Gut and Liver.* 2011;2(5):187–93.
32. Early cancer of the gastrointestinal tract: endoscopy, pathology, and treatment. Fujita R., Jass J.R., Kaminishi M., Schlemper R.J. (eds). Tokyo: Springer-Verlag, 2006. 263 p.
33. Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Керученко М.А., Рыбцов В.А., Парыгина М.Н., Казанцева И.А., Лининг Д.А., Кононов А.В. Консенсус как способ оценки воспроизводимости диагноза интраэпителиальной неоплазии / дисплазии слизистой оболочки желудка: возможности использования в процессе непрерывного профессионального образования врачей-патологоанатомов. *Уральский мед журнал.* 2018;2(157):84–90 [Mozgovoï S.I., Shimanskaya A.G., Keruchenko M.A., Rubtsov V.A., Parygina M.N., Kazantseva I.A., Lining D.A., Kononov A.V. Konsensus kak sposob otsenki vosproizvodimosti diagnoza intraepitelial'noy neoplazii / displazii slizistoy obolochki zheludka: vozmozhnosti ispol'zovaniya v protsesse nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya vrachev-patologoanatomov Uralsky med jurnal. 2018;2(157):84–90 (In Rus.)].
34. Kanda M., Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(34):9838–52.
35. Lin X., Zhao Y., Song W.M., Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J.* 2015;13:448–58.
36. Setia N., Agoston A.T., Han H.S., Mullen J.T., Duda D.G., Clark J.W., et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol.* 2016;29(7):772–84.
37. Gao J.P., Xu W., Liu W.T., Yan M., Zhu Z.G. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell. *World J Gastroenterol.* 2018;24(24):2567–81.
38. Yang J., Bo L., Han T., Ding D., Nie M., Yin K. Pathway- and clinical-factor-based risk model predicts the prognosis of patients with gastric cancer. *Mol Med Rep.* 2018;17(5):6345–56.
39. The biology of cancer. Second edition. Gabriel J. (eds). London: J Wiley and Sons, Ltd., 2007. 204 p.
40. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В., Драккина О.М., и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом. *Росс журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2014;24(2):102–4 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., et al. Practical steps on stomach cancer prevention in the Russian Federation: *H. pylori*-associated gastritis management algorithm (Advisory board position statement, December, 9, 2013) *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2014;24(2):102–4 (In Rus.)].
41. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Росс журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2014;6:21–8 [Kononov A.V., Mozgovoï S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Estimation of cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on gastric mucosa at *H. pylori* eradication and long-term drug intake. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2014;24(6):21–8 (In Rus.)].

Сведения об авторе

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: profavkononov@mail.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Information about the author

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: profavkononov@mail.ru.

Поступила: 20.07.2018

Received: 20.07.2018



Бессимптомный посттравматический разрыв правого купола диафрагмы

Е.А. Лосик, М.В. Фадеева, В.В. Щегельский, Р.Т. Рзаев, А.В. Степанов, К.Б. Пузаков, М.Р. Схиртладзе

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель представления клинических наблюдений: продемонстрировать возможности диагностики редко встречающихся разрывов правого купола диафрагмы, не распознанных в течение многих лет.

Основное содержание. У мужчины 61 года, госпитализированного по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, при рентгенографии органов грудной клетки определялось высокое расположение правого купола диафрагмы. При компьютерной томографии выявлен дефект центральных отделов диафрагмы справа, печень ротирована наружу, висцеральной поверхностью развернута кпереди и вверх. В правой грудной полости кпереди от печени располагались петли кишечника, выходной отдел желудка. Более 30 лет назад у пациента имела место взрывная травма, которая и могла послужить причиной формирования разрыва правого купола диафрагмы. Мужчина 70 лет, курильщик с десятилетним анамнезом гипертонической болезни, госпитализирован с нарастанием одышки, кашля с отхождением гнойной мокроты, появлением тяжести за грудиной. При рентгенографии органов грудной клетки определялось высокое стояние правого купола диафрагмы на уровне 3 ребра с уменьшением объема правого легкого, увеличение тени сердца (кардиоторакальный индекс 0,64). По данным КТ выявлено высокое стояние правого купола диафрагмы, компрессия средней и нижней доли правого легкого с наличием компрессионных ателектазов. Печень ротирована, смещена в правую грудную полость, визуализируется деформация нижней полой вены вправо за счет смещения и ротации печени. Визуализируются консолидированные переломы 10–12 ребер справа. Около 15 лет назад имела место автотравма с повреждением грудной клетки, однако рентгенологическое исследование не было проведено.

Заключение. При левосторонних разрывах диафрагмы, которые встречаются существенно чаще правосторонних, в грудную полость смещаются желудок, толстая, тонкая кишка и селезенка; при правосторонних — печень, желчный пузырь. Не распознанные в момент ранения или травмы и далее бессимптомно протекающие в течение ряда лет правосторонние посттравматические диафрагмальные грыжи встречаются очень редко. Чувствительность КТ для диагностики разрыва диафрагмы составляет 61–87 %, специфичность — 72–100 %. В остром периоде лечение разрывов диафрагмы хирургическое, но при длительно существующих асимптоматических разрывах возможна выжидательная тактика, если риск хирургического лечения высок.

Ключевые слова: правосторонняя диафрагмальная грыжа, компьютерная томография

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лосик Е.А., Фадеева М.В., Щегельский В.В., Рзаев Р.Т., Степанов А.В., Пузаков К.Б., Схиртладзе М.Р. Бессимптомный посттравматический разрыв правого купола диафрагмы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):102–109. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-102-109>

Asymptomatic Post-Traumatic Rupture of the Right Diaphragm Dome

Ekaterina A. Losik, Maria V. Fadeeva, Vladislav V. Shchegelsky, Ramin T. Rzaev, Aleksander V. Stepanov, Kirill B. Puzakov, Manana R. Skhirtladze

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. This paper is aimed at presenting the materials of clinical observations associated with diagnosing rare-occurring ruptures of the right dome of the diaphragm that have been overlooked for a long period.

Results. A 61-year-old man was admitted to hospital with a diagnosis of chronic heart failure. Chest radiograph revealed a high position of the right dome of the diaphragm. Computed tomography revealed a defect in the central parts of the diaphragm on the right, the liver was rotated outward with its visceral surface deployed anteriorly and upward. In the right thoracic cavity, anterior to the liver, were the loops of the intestine and the outlet of the stomach.

More than 30 years before, the patient had experienced an explosive trauma, which might have caused a rupture in the right dome of the diaphragm. A 70-year-old man, a smoker with a ten-year history of hypertension, was hospitalized with an increase in dyspnea, a cough with the discharge of purulent sputum, the feeling of heaviness behind the sternum. Chest radiograph revealed a high standing of the right dome of the diaphragm at the level of 3rd rib with a decrease in the volume of the right lung, and an increase in cardiac silhouette (cardiothoracic index 0.64). Computed tomography revealed a high standing of the right dome of the diaphragm as well as the compression of the middle and lower lobe of the right lung with the presence of compression atelectasis. The liver was rotated, displaced into the right thoracic cavity, the deformation of the inferior vena cava to the right was visualized due to the displacement and rotation of the liver. The consolidated fractures of 10th–12th ribs on the right were visualized. The patient had had a chest injury resulting from a traffic accident about 15 years before, with no X-ray examination having been conducted at that time.

Conclusion. In the case of left-sided diaphragm ruptures, which are much more frequent than the right-sided ones, the stomach, large and small intestines as well as spleen are displaced into the thoracic cavity. In the case of right-sided diaphragm ruptures, the liver and gallbladder are displaced into the thoracic cavity. Right-sided posttraumatic diaphragmatic hernias that are not diagnosed at the time of injury or trauma and continue to be asymptomatic for a number of years are very rare. The sensitivity and specificity of computed tomography for the diagnosis of diaphragm ruptures is 61–87 % and 72–100 %, respectively. In an acute period, the treatment of diaphragm ruptures is surgical. However, in long-term asymptomatic ruptures, expectant management is possible, particularly if the risk of surgical treatment is high.

Keywords: right-sided diaphragmatic hernia, computed tomography

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

For citation: Losik E.A., Fadeeva M.V., Shchegelsky V.V., Rzaev R.T., Stepanov A.V., Puzakov K.B., Skhirtladze M.R. Asymptomatic Post-Traumatic Rupture of the Right Diaphragm Dome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):102–109. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-102-109>

Бессимптомно протекающие правосторонние посттравматические диафрагмальные грыжи встречаются очень редко. Как правило, они выявляются у пациентов, которые обследуются по поводу других заболеваний. Чаще встречаются левосторонние грыжи диафрагмы. В литературе описаны единичные случаи правосторонней диафрагмальной грыжи. В данной статье мы представляем 2 случая впервые выявленного посттравматического разрыва правого купола диафрагмы.

Клиническое наблюдение № 1

В январе 2017 года в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко был госпитализирован пациент Ч., 61 года, офицер в отставке. Поводом для госпитализации послужило нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности: одышка при небольшой физической нагрузке, приступы удушья в ночные часы, невозможность длительно находиться в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей и выраженная общая слабость. В анамнезе у пациента длительное течение гипертонической болезни и перенесенный инфаркт миокарда с формированием аневризмы верхушки левого желудочка в возрасте 55 лет. При осмотре состояние пациента тяжелое. Обращало на себя внимание положение больного — вынужденное, с высоко поднятым головным концом кровати, бледность кожных покровов, акроцианоз, массивные отеки голеней и стоп, тахипноэ до 30 в мин. Определялось набухание шейных вен. При перкус-

сии легких справа ниже IV межреберья определялось притупление перкуторного звука, дыхание не проводилось. При аускультации легких в нижних отделах слева выслушивались застойные влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы сердца были расширены влево, выслушивался акцент II тона над легочной артерией и ослабление I тона на верхушке, протодиастолический ритм галопа. Тоны сердца ритмичные с частотой 70 в мин., АД 110 и 70 мм рт. ст. При пальпации живота болезненности не определялось. Нижний край печени не пальпировался.

При рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных и очаговых изменений выявлено не было (рис. 1). Определялось высокое расположение правого купола диафрагмы — на 3 ребра выше левого купола, за счет чего объем правого легкого уменьшен. Нижний отдел средостения смещен влево высоко расположенным правым куполом диафрагмы. Отмечено скопление газа в высоко расположенной (под правым куполом диафрагмы) печеночной кривизне ободочной кишки. Корни легких несколько расширены за счет сосудистых теней, структурны. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Сердце увеличено в поперечнике: кардиоторакальный индекс 0,52. Талия сердца скрыта корнем левого легкого, тень сосудистого пучка на уровне верхнего средостения расширена.

На снятой ЭКГ: синусовый ритм с частотой 59 уд. в минуту, PQ — 0,16, QRS — 0,09, QT — 0,40, отклонение ЭОС влево. В клиническом анализе крови значимых отклонений от нормы не выявлено (гемоглобин 137 г/л, лейкоциты



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции пациента Ч., 61 года. Высокое расположение правого купола диафрагмы с уменьшением объема правого легкого и смещением средостения влево. Увеличение размеров сердца

Fig. 1. Chest radiograph in the frontal projection, patient Ch., 61 years old. A high position of the right diaphragm dome with a decrease in the volume of the right lung and mediastinum displacement to the left is detected. Increased heart size

5,69 × 10⁹/л с неизменной лейкоцитарной формулой, тромбоциты 285 × 10⁹/л, СОЭ 7 мм/ч). По данным биохимического анализа крови определялись целевые показатели липидов на фоне терапии статинами (ОХС 4,1 ммоль/л, ЛПНП 1,2 ммоль/л), электролиты и гликемия не изменены, креатинин и печеночные трансаминазы, маркеры холестаза в норме (креатинин 0,92 мг/дл, СКФ 89,5 мл/мин, АЛТ 23 ед/л, АСТ 29 ед/л, билирубин общий 13,2 мкмоль/л).

При ЭхоКГ выявлена дилатация всех полостей сердца (размер левого предсердия до 6,5 см, правого — до 5,5 см, правый желудочек 3,5 см, конечный диастолический объем левого желудочка 234 мл). Толщина миокарда левого желудочка уменьшена до 0,6–0,7 см. Определялись зоны акинеза в базальных сегментах межжелудочковой перегородки и нижней стенки, фракция выброса левого желудочка снижена до 37 %, давление в легочной артерии повышено до 45 мм рт. ст.

При компьютерной томографии определялся дефект центральных отделов диафрагмы справа с сохранными фрагментами по периферии в дорзальных и вентральных отделах (рис. 2). Печень ротирована кнаружи, висцеральной поверхностью развернута кпереди и кверху, на этом фоне воздушность нижней и частично средней доли правого легкого снижена. Кроме этого, в правой грудной полости кпереди от печени располагаются петли кишечника, выходной отдел желудка (рис. 3). Сердце увеличено в размерах, расположено горизонтально.

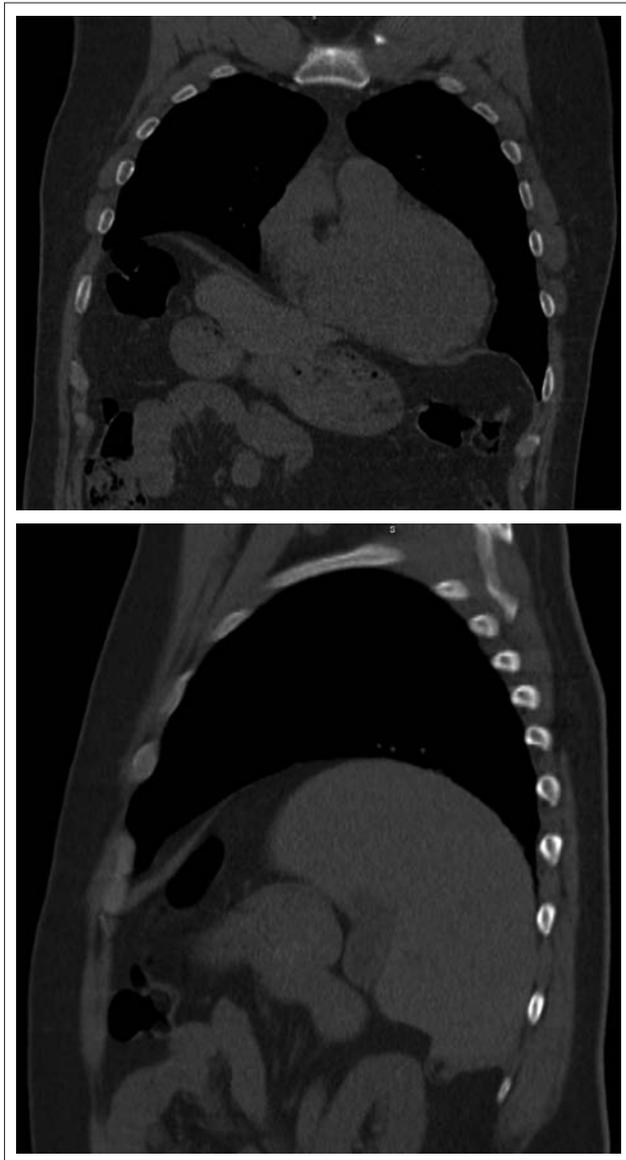


Рис 2. Компьютерная томограмма пациента Ч., 61 года. Фронтальный и сагиттальный срез. Разрыв правого купола диафрагмы. Слева во фронтальной плоскости определяются сохранные по периферии фрагменты диафрагмы. Справа в сагиттальной плоскости визуализируется ротированная печень, кпереди от печени — петли толстой кишки

Fig. 2. Computed tomogram of patient Ch., 61 years old. Frontal and sagittal sections. The rupture of the right dome of the diaphragm. Diaphragmatic fragments preserved on the periphery are defined in the frontal plane on the left. The rotated liver is visualized in the sagittal plane on the right; the loops of the large intestine are anterior to the liver

Определяются множественные кальцинаты по ходу коронарных артерий и аорты (рис. 4).

Таким образом, у пациента, госпитализированного по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, случайным образом выявлен разрыв правого купола диафрагмы. В анамнезе

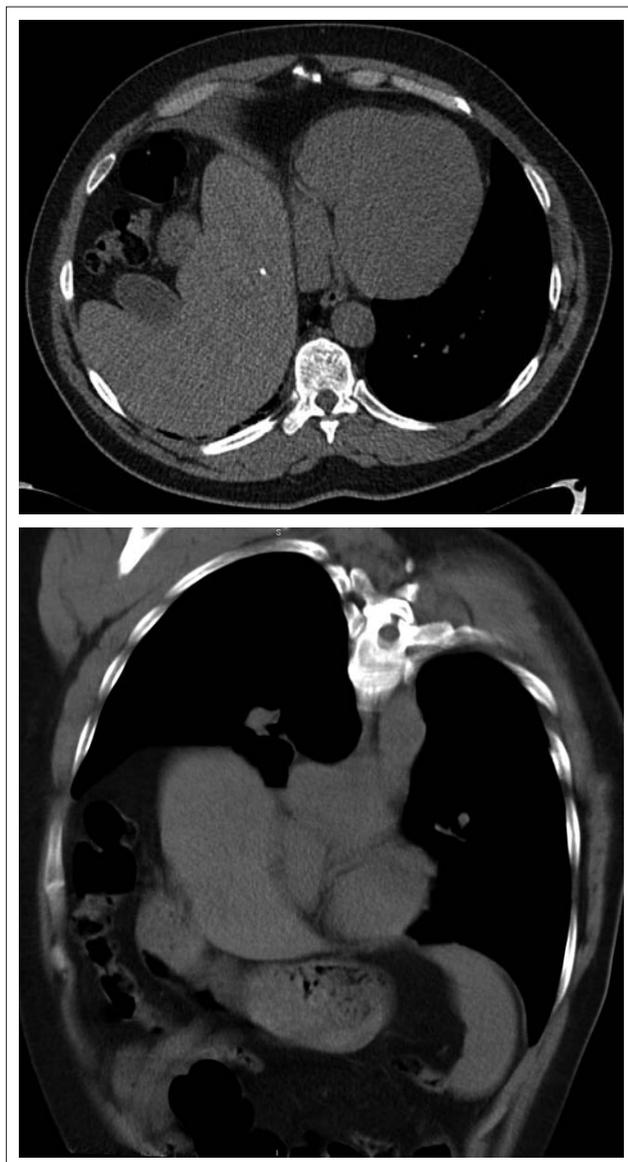


Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента Ч., 61 года. Аксиальный срез и фронтальная реконструкция. Ротация печени, смещение органов брюшной полости. Слева: печень, ротированная висцеральной поверхностью кпереди. Справа: смещение выходного отдела желудка и печеночного изгиба толстой кишки с выходом их в правый гемиторакс

Fig. 3. Computed tomogram of patient Ch., 61 years old. Axial section and frontal reconstruction. Liver rotation, thoracic organ displacement. On the left: liver with its visceral surface rotated anteriorly. On the right: displacement of the outlet of the stomach and the hepatic flexure of the large intestine with their outlet into the right hemithorax

отсутствуют указания на резко возникшую одышку, что свидетельствует о длительном существовании посттравматического дефекта диафрагмы. Было выяснено, что более 30 лет назад у пациента имела место взрывная травма, которая и могла послужить причиной формирования разрыва правого купола диафрагмы.



Рис. 4. Компьютерная томограмма пациента Ч., 61 года. Фронтальная реконструкция. Кардиомегалия, кальцинаты в проекции коронарных артерий. На томограммах определяется увеличение размеров сердца, множественные кальцинаты по ходу правой коронарной артерии

Fig. 4. Computed tomogram of patient Ch., 61 years old. Frontal reconstruction. Cardiomegaly, calcifications in the coronary artery projection. Increased heart size as well as multiple calcifications along the right coronary artery

Клиническое наблюдение № 2

В октябре 2017 года в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко был госпитализирован пациент Ф., 70 лет, механизатор. Поводом для госпитализации послужила нарастающая одышка, кашель с отхождением гнойной мокроты, появление тяжести за грудиной и сердцебиений при небольшой физической нагрузке, общая слабость и быстрая утомляемость. В анамнезе у пациента курение более 50 лет по 1 пачке в день, малопродуктивный кашель беспокоит на протяжении последних 15 лет. Повышение артериального давления до 170 и 100 мм рт. ст. отмечает в течение последних 10 лет. До настоящей госпитализации стационарного лечения не проходил, регулярно терапии не получал. Ухудшение самочувствия в виде постепенного нарастания одышки при физической нагрузке, тяжести за грудиной и нарастания общей слабости отмечает в течение последних 3 месяцев. При осмотре состояние пациента тяжелое. Положение пациента вынужденное — ортопноэ. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, отеки голеней и стоп. При перкуссии легких — коробочный звук, справа ниже середины лопатки — притупление, там же аускультативно дыхание не проводится. При аускультации дыхание жесткое, выслушивались рассеянные сухие хрипы в большом количестве по всем полям аускультации,

в базальных отделах слева влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхания 32 в мин. Сатурация по пульсоксиметру 87 % при дыхании воздухом. Тоны сердца аритмичные, выслушивался акцент II тона на легочной артерии, ослабление I тона на верхушке. Частота сердечных сокращений 130–140 в минуту, дефицит пульса до 40 в мин. АД 130 и 100 мм рт. ст. При пальпации живота болезненности не определялось. Нижний край печени не пальпировался.

При рентгенографии органов грудной клетки на амбулаторном этапе определялось высокое стояние правого купола диафрагмы (на уровне 3 ребра) с уменьшением объема правого легкого, увеличение тени сердца (кардиоторакальный индекс 0,64).

На снятой ЭКГ: неправильная форма трепетания предсердий с частотой сокращения желудочков 100–150 в минуту, QRS 0,08, QT 0,28, горизонтальное положение ЭОС, снижение вольтажа в стандартных отведениях.

В клиническом анализе крови значимых отклонений от нормы не выявлено (гемоглобин 139 г/л, лейкоциты $6,04 \times 10^9$ /л с неизменной лейкоцитарной формулой, тромбоциты 230×10^9 /л, СОЭ 6 мм/ч). По данным биохимического анализа крови выявлена дислипидемия (ОХС 6,4 ммоль/л, ЛПНП 4,2 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л), повышение уровня креатинина до 1,43 мг/дл (СКФ 49,3 мл/мин), электролиты, гликемия и печеночные трансаминазы не изменены.

Гормоны щитовидной железы в пределах нормальных значений.

При ЭхоКГ выявлена дилатация всех полостей сердца (размер левого предсердия до 7,2 см, правого — до 5,8 см, правый желудочек 3,1 см, конечный диастолический объем левого желудочка 193 мл). Толщина миокарда левого желудочка увеличена до 1,1–1,2 см. Определялась асинхронное сокращение стенок левого желудочка на фоне трепетания предсердий со снижением фракции выброса левого желудочка до 29 % и повышением давления в легочной артерии до 50 мм рт. ст.

По данным КТ определяется высокое стояние правого купола диафрагмы (рис. 5). На этом фоне визуализируется компрессия средней и нижней доли правого легкого с наличием компрессионных ателектазов. В правой плевральной полости визуализируется жидкость толщиной до 14 мм. Бронхи правого легкого прослежены до уровня субсегментарных ветвей, стенки несколько уплотнены, местами деформированы, просветы свободны, трахея воздушна (рис. 6). В стенках коронарных артерий визуализируются кальцинированные бляшки (рис. 7). Печень обычной формы ротирована, смещена в правую грудную полость, визуализируется деформация нижней полой вены вправо за счет смещения и ротации печени (рис. 8). Контуры печени ровные, четкие, размеры не увеличены. Визуализируются консолидированные переломы 10–12 ребер справа (рис. 9).

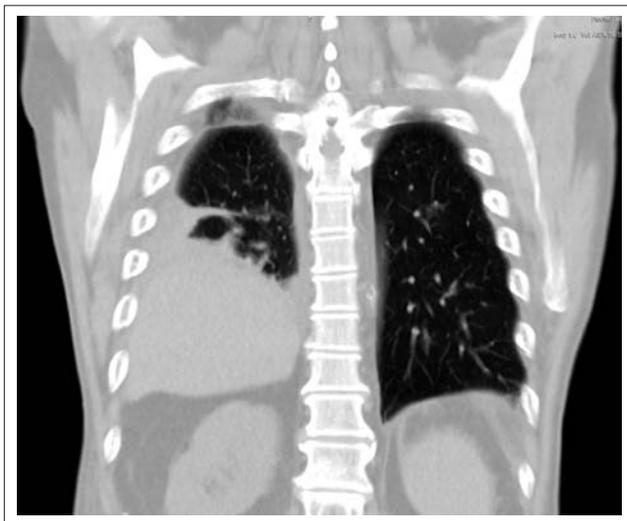


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента Ф., 70 лет. Фронтальная реконструкция. Определяется высокое расположение правого купола диафрагмы. Визуализируются субсегментарные компрессионные ателектазы средней и нижней доли правого легкого

Fig. 5. Computed tomogram of patient F., 70 years old. Frontal reconstruction. A high position of the right dome of the diaphragm is detected. Subsegmental compression atelectasis of the middle and lower lobes of the right lung are visualized

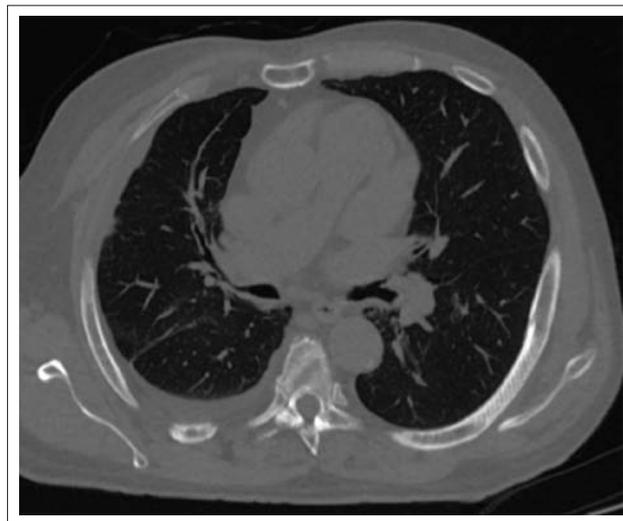


Рис. 6. Компьютерная томограмма пациента Ф., 70 лет. Аксиальный срез. Признаки хронического бронхита, правосторонний гидроторакс. Определяется уплотнение и незначительная деформация стенок бронхов правого легкого. В правой плевральной полости — незначительное количество жидкости

Fig. 6. Computed tomogram of patient F., 70 years old. Axial section. Signs of chronic bronchitis, right-sided hydrothorax. Induration and insignificant deformation of bronchial walls of the right lung is observed. Insignificant amount of fluid is found in right pleural cavity



Рис. 7. Компьютерная томограмма пациента Ф., 70 лет. Фронтальная реконструкция. Смещение печени в правый гемиторакс, кальцинаты в проекции коронарных артерий

Fig. 7. Computed tomogram of patient F., 70 years old. Frontal reconstruction. Liver displacement to the right hemithorax, calcifications in the coronary artery projection

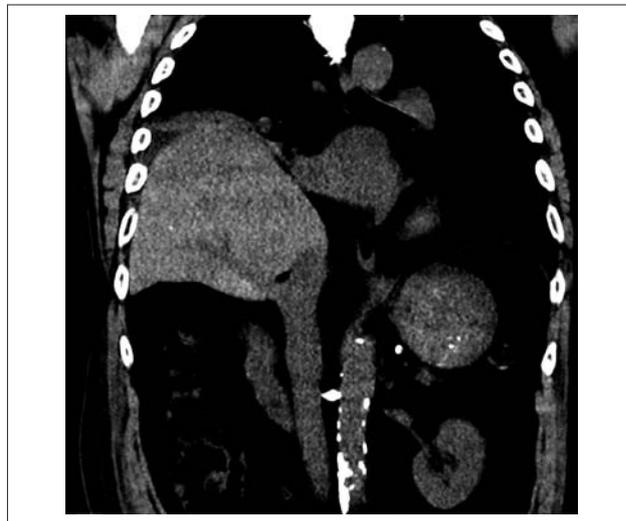


Рис. 8. Компьютерная томограмма пациента Ф., 70 лет. Фронтальная объемная реконструкция. Деформация нижней полой вены вправо за счет смещения и ротации печени, кальциноз брюшного отдела аорты

Fig. 8. Computed tomogram of patient F., 70 years old. Frontal 3D reconstruction. The deformation of the inferior vena cava to the right due to liver displacement and rotation; calcification of abdominal aortic region



Рис. 9. Компьютерная томограмма пациента Ф., 70 лет. Объемная реконструкция. Определяются консолидированные переломы передних отрезков 10–12 ребер справа

Fig. 9. Computed tomogram of patient F., 70 years old. 3D reconstruction. The consolidated fractures of anterior segments of 10th-12th ribs on the right are defined

Таким образом, по результатам проведенного обследования у пациента были выявлены признаки вторичной дилатационной кардиомиопатии, вероятнее всего, ишемического генеза, хроническо-

го деформирующего бронхита в результате длительного табакокурения. Кроме того, обнаружен дефект правого купола диафрагмы и посттравматические изменения передних отрезков 10–12 ребер справа. В анамнезе пациента около 15 лет назад имела место автотравма с повреждением грудной клетки, однако госпитализации на тот момент не потребовалось и рентгенологическое исследование не проведено.

Заключение

Среди закрытых травм груди и живота особое место занимают пациенты с повреждениями диафрагмы, которые встречаются в 0,5–5 % всех наблюдений сочетанных травм [1]. Как правило, встречаются разрывы левой половины диафрагмы, так как основная часть энергии удара приходится на печень, которая защищает правую половину диафрагмы [2, 3], разрыв же правого купола диафрагмы развивается лишь в 0,25–1 % случаев [4]. Редко наблюдают разрыв диафрагмы с двух сторон (не более 10 % случаев). Еще реже встречаются множественные повреждения диафрагмы. Разрыв чаще возникает на границе между мышечной и сухожильной частями и может приводить к перемещению органов брюшной полости в грудную полость. При левосторонних разрывах в грудную полость чаще смещаются желудок, толстая, тонкая кишка и селезенка; при правосторонних — печень, желчный пузырь. Такое перемещение опасно возможным ущемлением внутренних органов с развитием ишемии. Основными причинами посттрав-

матического разрыва диафрагмы служат тупая травма живота и проникающие ранения [5].

При травмах с разрывом диафрагмы летальность в остром периоде достигает 70 %, что свидетельствует о тяжести полученных повреждений [6, 7]. Осложнениями являются дислокация и ущемление органов брюшной полости, разрывы полых органов с развитием пневмо- и гемоторакса, смещение средостения, ателектаз легкого [3, 8]. Чаще всего данное осложнение диагностируется сразу после травмы, однако в литературе встречаются случаи и позднего выявления разрыва диафрагмы [9]. В острый период после травмы на первый план обычно выходят симптомы повреждения других органов, в связи с чем разрыв диафрагмы часто выявляется интраоперационно при ревизии брюшной полости. Однако у большинства пациентов можно отметить такие неспецифические жалобы, как боль в грудной клетке, кашель, одышка [10]. Разрывы диафрагмы чаще всего выявляются сразу после травмы в течение первых 6 часов (90,5 %), поздние случаи выявления встречаются значительно реже (более 3 лет после травмы — в 2,8 % случаев) [11].

Основным методом диагностики является рентгенологическое исследование и компьютерная томография (КТ) [12]. По данным различных исследований, чувствительность КТ для диагностики разрыва диафрагмы составляет 61–87 %, специфичность же — 72–100 % [13].

В остром периоде лечение разрывов диафрагмы — хирургическое. Однако при длительно существующих асимптоматических разрывах возможна выжидательная тактика, если риск хирургического лечения высок [14].

В клинике внутренних болезней разрывы диафрагмы встречаются крайне редко, являясь прерогативой отделений хирургического профиля. В данной статье описаны два случая впервые выявленного разрыва правого купола диафрагмы у пациентов с наличием тупой травмы живота более 10 лет назад. Поводом для госпитализации послужила декомпенсация хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, а также обострение хронического обструктивного бронхита во втором наблюдении. Стоит отметить, что возникновение одышки у пациентов не связано с периодом появления травмы. Одышка появлялась значительно позднее по мере развития хронической сердечной недостаточности. При обзорной рентгенографии органов грудной клетки в обоих случаях определялось высокое стояние правого купола диафрагмы, и только проведение компьютерной томографии позволило выявить разрыв диафрагмы со смещением органов брюшной полости. Хирургическое лечение в виде восстановления целостности диафрагмы в настоящее время указанным пациентам возможно лишь по витальным показаниям в связи с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний.

Литература / References

1. Stagnitti F., Corona F., Tiberi F., De Pascalis R., Schilacci M., Costantini F., Natalini E. Traumatic lesions of the diaphragm. *Il Giornale di chirurgia*. 2004;25:276–8.
2. Patselas T.N., Gallagher E.G. The diagnostic dilemma of diaphragm injury. *Am Surg*. 2002;68(7):633–9.
3. Lugarinho-Monteiro M.T., Pereira L., Seco C. Chronic hepatothorax due to right diaphragmatic rupture: an anesthetic challenge in a rare case. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016;16:33–7.
4. Peker Y., Tatar F., Kahya M.C., et al. Dislocation of three segments of the liver due to hernia of the right diaphragm: report of a case and review of the literature. *Hernia*. 2007;11:63–5.
5. Caroline C., Sakorafas L.U. Delayed Presentation of Traumatic Right-Sided Diaphragmatic Hernia after Abdominoplasty. *Case Reports in Surgery*. 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/949531. Article ID 949531.
6. Matsevych O.Y. Blunt diaphragmatic rupture: four year's experience. *Hernia*. 2008;12(1):73–8.
7. Mihos P., Potaris K., Gakidis J., Paraskevopoulos J., Varvatsoulis P., Gougoutas B., Papadakis G., Lapidakis E. Injury. Traumatic rupture of the diaphragm: experience with 65 patients. *Injury*. 2003;34(3):169–72.
8. Shackleton K.L., Stewart E.T., Taylor A.J. Traumatic diaphragmatic injuries: spectrum of radiographic findings. *RadioGraphics*. 1998;18(1):49–59.
9. Shreck G.L., Toalson T.W. Delayed presentation of traumatic rupture of the diaphragm. *J Okla State Med Assoc*. 2003;96(4):181–3.
10. Rashid F., Chakrabarty M.M., Singh R., Iftikhar S. A review on delayed presentation of diaphragmatic rupture. *World Journal of Emergency Surgery*. 2009;4:32.
11. Hanna W., Ferri L., Fata P., Razeq T., Mulder D. The current status of traumatic diaphragmatic injury: Lessons learned from 105 patients over 13 years. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1044–8.
12. Ganie F.A., Lone H., Lone G.N., et al. Delayed Presentation of Traumatic Diaphragmatic Hernia: a Diagnosis of Suspicion with Increased Morbidity and Mortality. *Trauma Monthly*. 2013;18(1):12–6.
13. Panda A., Kumar A., Gamanagatti S., Patil A., Kumar S., Gupta A. Traumatic diaphragmatic injury: a review of CT signs and the difference between blunt and penetrating injury. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(2):121–8.
14. Takahashi R., Akamoto S., Nagao M., et al. Follow-up of asymptomatic adult diaphragmatic hernia: should patients with this condition undergo immediate operation? A report of two cases. *Surgical Case Reports*. 2016;2(1):95.

Сведения об авторах

Лосик Екатерина Александровна* — врач отделения кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kollezione@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Фадеева Мария Владимировна — врач-кардиолог кардиологического отделения УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: maria.fad@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Щегельский Владислав Владимирович — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mrict@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Рзаев Рамин Теймурханович — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ramir-rz@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Степанов Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mrict@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Пузаков Кирилл Борисович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mrict@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: manana.sh@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Ekaterina A. Losik* — Physician, Cardiology Department of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: kollezione@yandex.ru.

Maria V. Fadeeva — Cardiologist, Cardiology Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact Information: maria.fad@yandex.ru.

Vladislav V. Shegelsky — Radiologist, Radiology Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact Information: mrict@mail.ru.

Ramin T. Rzaev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Radiology Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact Information: ramir-rz@mail.ru.

Aleksander V. Stepanov — Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Radiology Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact Information: mrict@mail.ru.

Kirill B. Puzakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact Information: mrict@mail.ru.

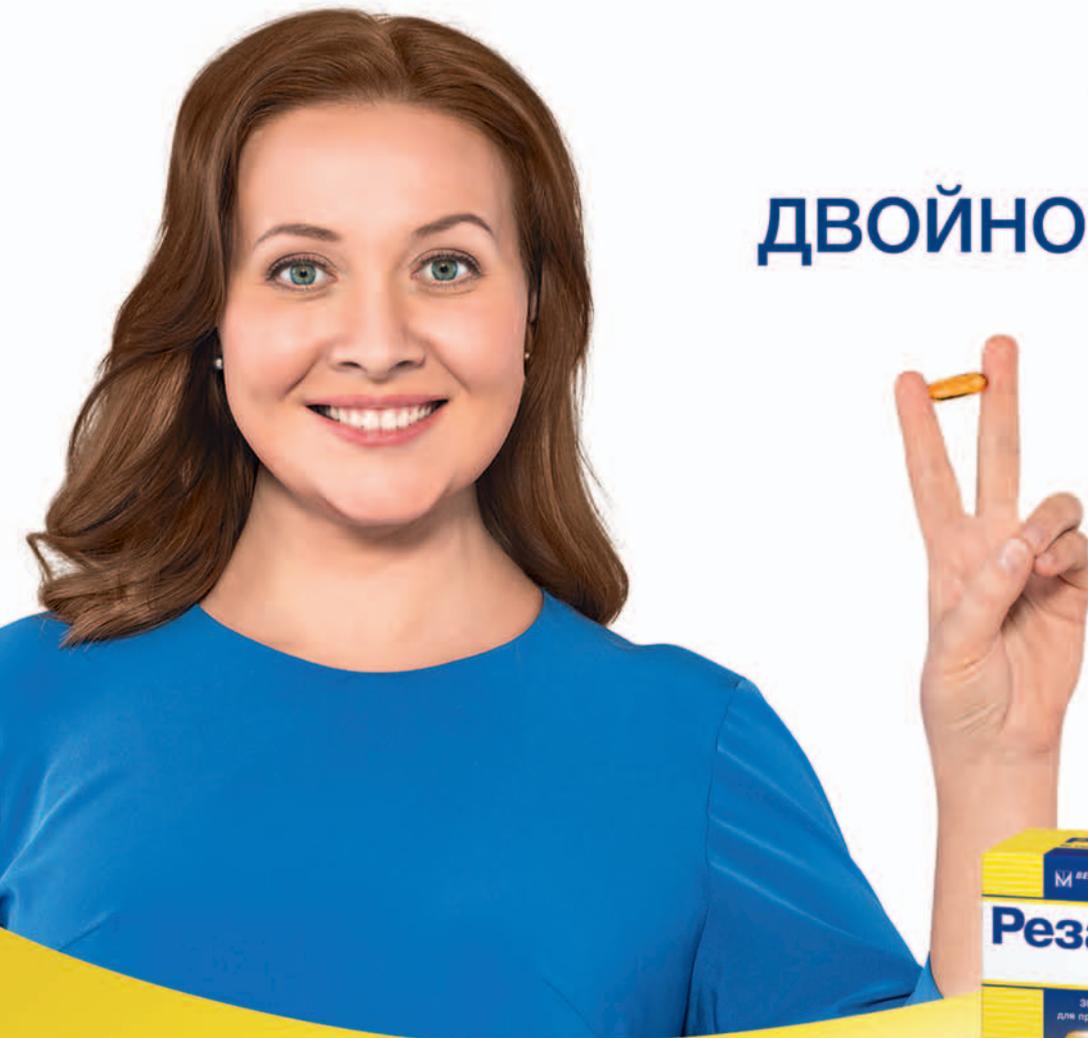
Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: manana.sh@mail.ru.

Поступила: 15.01.18

Received: 15.01.18

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

фосфолипиды®
Резалют®
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ!¹



ХОРОШО ДЛЯ ПЕЧЕНИ, ХОРОШО ДЛЯ СОСУДОВ

1



Помогает восстановить мембраны клеток печени

Содержит фосфатидилхолин в высокой концентрации (76%)¹

«Без химии»: без красителей и консервантов¹

2



Помогает регулировать уровень холестерина

Био-фосфолипиды* Резалюта
обогащены ПНЖК¹

Способствует снижению атерогенных фракций
крови ЛПНП²

* Био - фосфолипиды: без красителей и консервантов.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Резалют® Про от 23.01.2014 г.

2. Адаптировано из: Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские медицинские вести, 2012, том XVIII, №1.

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: жировая дегенерация печени различной этиологии: хронические гепатиты; токсические поражения печени; цирроз печени; гиперхолестеринемия при неэффективности диеты. Противопоказания: повышенная чувствительность к фосфолипидам (арахису, сое и другим компонентам), антифосфолипидный синдром. Побочные действия: иногда дискомфорт в эпигастриальной области, диарея; в редких случаях кожная сыпь, крапивница, крайне редко петехиальные высыпания. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 23.01.2014 г. Отпускается без рецепта. RU_REZ_02_2018, дата одобрения - 04.2018 г.

x2 ДЕЙСТВИЕ:

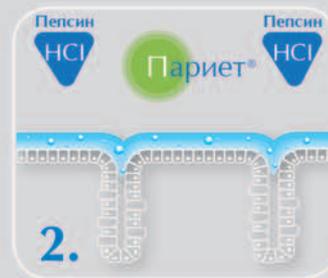
-  быстрый^{1, 2}
контроль секреции³
-  защита слизистой^{4, 5}



ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁶ ИПП* С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1, 4, 5, 7} ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{8, 9}

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹⁰ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний.

При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета¹¹.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Регистрационный номер: П N011850/01. Торговое название: Париет®. Международное непатентованное название: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анатомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации H.Pylori у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), или рефлюкс-эзофагита, рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное исследование пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь 1 раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера — Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в день. Для эрадикации H.Pylori рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Побочные действия: исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомагнемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

* Ингибитор протонной помпы.

¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГБК. 2017. № 4. С. 75–95. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2014. С. 41. ³ Ивашкин В. Т., Труханов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. ⁴ Sarosiek I. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (10): 2137–2142. ⁵ Skoczylas T. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (2): 322–328. ⁶ Takuchi H. et al. Effects of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and E 3810 on the gastric mucin (abstract no. 1404 P). 10th World Congress on Gastroenterology. 1994. В ходе исследования на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден у рабепразола. ⁷ По данным обзора литературы (открытые источники PubMed, MedLine) на 12.01.2018. Описание двойного механизма действия: «...Кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами не описаны для других ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, деклсанопразол)». ⁸ McNicholl A. G. et al. Pan-European registry on H.Pylori management (HP-EUREG): Interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin. From guidelines to clinical practice: H.Pylori session at UEG Week 2016. ⁹ Ponce J. et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig. Dis. Sci. 2004; 49 (6): 931–936. ¹⁰ Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (1): 19–31. ¹¹ Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–80.

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, этаж 3

Тел.: +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58

www.jnj.ru

PHRU/PAR/0118/0002 от 18.01.2018.