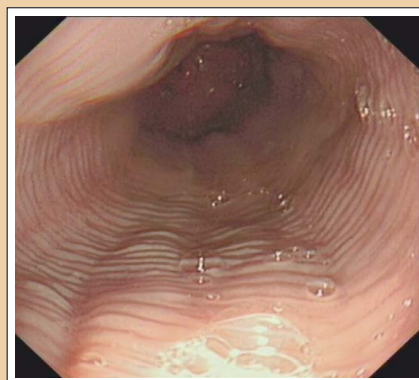
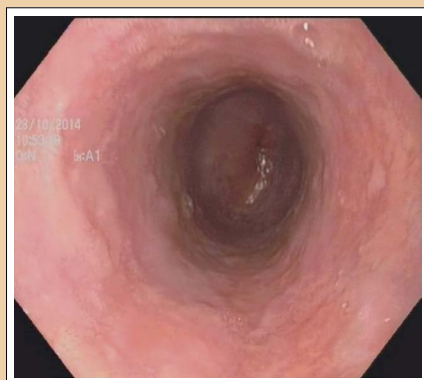
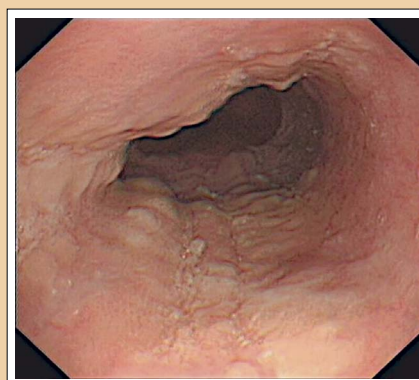


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита. Пояснения на С. 84–98
Endoscopic features of eosinophilic esophagitis. See pp. 84–98

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



Удобный прием 1 раз в день
независимо от времени
и приема пищи*



Низкий риск
лекарственного взаимодействия¹



30 таблеток в упаковке
по доступной цене¹

**№1 РАБЕПРАЗОЛ
В РОССИИ** ²



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 последилового 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

Блюм 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, L'viv, 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. Simanenkova — 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

Геннадий Феодосьевич Коротко. К 90-летию со дня рождения	7
--	---

А.А. Шептулин

Информация об объединенном заседании профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава России и главных гастроэнтерологов субъектов Российской Федерации	9
---	---

Оригинальные исследования

Т. Берг, П. Бугеш, Д. Хюппе, Ш. Маусс, Х. Ведемейер, Г. Тойбер,

Т. Лутц, К. Штайн, С. Вегнер, Х. Хинрихсен

Практический опыт применения Телапревира при лечении хронического гепатита С генотипа 1: Исследование TEPs	15
--	----

И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова, О.В. Сурнина

Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением	27
--	----

В.Т. Ивашкин, О.З. Охлобыстина, М.В. Маевская, О.С. Шифрин, З.А. Мамиева, Ю.Э. Азимова

Динамика соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне терапии алимемазином: результаты неинтервенционной наблюдательной программы («TERRA»)	38
---	----

А.С. Цуканов, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, В.Н. Кашиников, Ю.А. Шелыгин

Дифференциальный диагноз <i>MutYH</i> -ассоциированного полипоза и sporadических полипов толстой кишки	51
--	----

М.Ф. Черкасов, К.М. Галашолян, Ю.М. Старцев, Д.М. Черкасов, А.А. Помазков, С.Г. Меликова,

В.Ю. Кацяев, А.А. Матвиенко

Роль вакуум-терапии при заживлении ран после хирургического лечения эпителиального копчикового хода	58
---	----

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

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

Пациент с неконтролируемой отрыжкой: что делать?	68
--	----

Клинические наблюдения

И.Г. Никитин, А.А. Карабиненко, А.Э. Никитин, Е.И. Дедов, Д.Г. Жукова, Е.Д. Преснова,

С.А. Корвяков, Р.Х. Азимов, Е.В. Резник

Болезнь Кароли (клиническое наблюдение)	77
---	----

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, Д.Н. Андреев, Е.К. Баранская,

А.С. Тертычный, С.С. Пирогов, А.А. Шептулин, Д.И. Абдулганиева, Д.Т. Дичева, А.В. Заборовский,

Н.Ю. Ивашкина, Н.В. Корочанская, А.В. Параскевова

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита	84
---	----

Contents

Gennady Feodosievich Korotko. On the 90th Anniversary	7
---	---

Arkady A. Sheptulin

Joint Meeting of the Specialized Russian Federation Ministry of Health Commission on the Gastroenterology Specialty and the Chief Gastroenterologists of the Russian Federal Subjects.....	9
---	---

Original articles

<i>Thomas Berg, Peter Buggisch, Dietrich Hueppe, Stefan Mauss, Heiner Wedemeyer, Gerlinde Teuber, Thomas Lutz, Kerstin Stein, Sven Wegner, Holger Hinrichsen</i> Real-Life Experiences with Telaprevir in the Treatment of Chronic Genotype 1 Hepatitis C – The TEPS Study	15
--	----

<i>Irina V. Logacheva, Tatyana A. Ryazanova, Viktoria R. Makarova, Olga V. Surnina</i> Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity	27
---	----

<i>Vladimir T. Ivashkin, Olga Z. Okhlobystina, Marina V. Mayevskaya, Oleg S. Shifrin, Zarina A. Mamieva, Yulia E. Azimova</i> Dynamics of Somatic and Comorbid Mental Disorders (Distress, Anxiety, Somatisation and Depression) in Patients with Irritable Bowel Syndrome during Therapy with Alimemazine: Results of an Non-Interventional Observational Programme (“Terra”)	38
---	----

<i>Alexey S. Tsukanov, Vitaly P. Shubin, Alexander M. Kuzminov, Margarita Kh. Toboeva, Tatyana A. Savelyeva, Vladimir N. Kashnikov, Yury A. Shelygin</i> Differential Diagnosis of <i>MutYH</i> -Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps	51
---	----

<i>Mikhail F. Cherkasov, Karapet M. Galashokyan, Yuri M. Startsev, Denis M. Cherkasov, Andrey A. Pomazkov, Sabina G. Melikova, Vladimir Yu. Katsiyayev, Alexander A. Matvienko</i> The Role of Vacuum-Assisted Wound Closure Therapy after the Surgical Treatment of the Pilonodal Sinus	58
--	----

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Igor V. Maev, Yury A. Kucheryaviy, Elena V. Barkalova, Maria A. Ovsepyan</i> A Patient with Uncontrollable Belching: What to Do?	68
--	----

Clinical cases

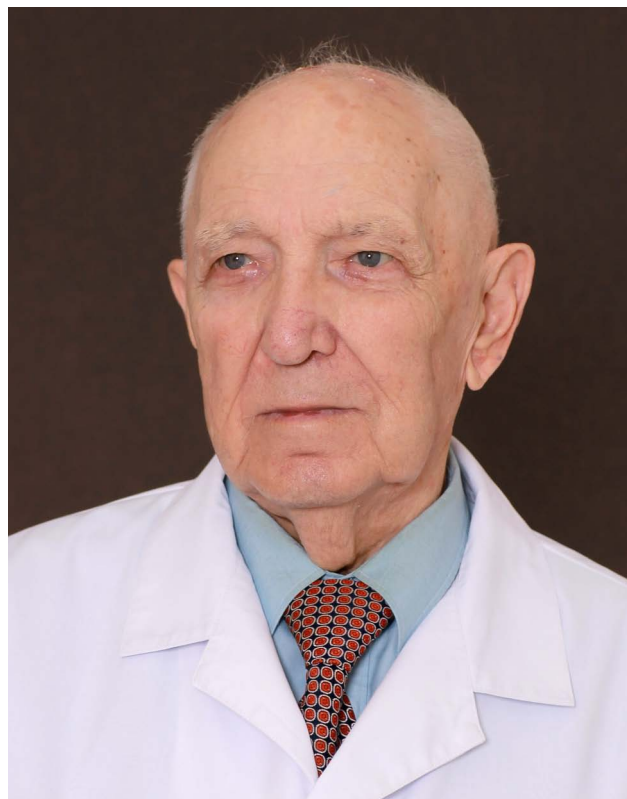
<i>Igor G. Nikitin, Aleksander A. Karabinenko, Alexey E. Nikitin, Evgeniy I. Dedov, Daria G. Zhukova, Evgenia D. Presnova, Sergey A. Korvyakov, Rustam H. Azimov, Elena V. Reznik</i> Caroli Disease (Clinical Observation)	77
--	----

Clinical guidelines

<i>Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Alexander S. Trukhmanov, Tatyana L. Lapina, Dmitry N. Andreev, Elena K. Baranskaya, Alexander S. Tertychny, Sergey S. Pirogov, Arkady A. Sheptulin, Diana I. Abdulganieva, Diana T. Dicheva, Andrey V. Zaborovsky, Natalya Yu. Ivashkina, Natalia V. Korochanskaya, Anna V. Paraskevova</i> Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis	84
--	----

Геннадий Феодосьевич Коротько

К 90-летию со дня рождения



14 декабря 2018 г. исполняется 90 лет **Геннадию Феодосьевичу Коротько** — одному из ведущих физиологов нашей страны. Свой путь в физиологию он начал 17-летним студентом первого курса, работая одновременно преподавателем кафедры нормальной физиологии Ташкентского медицинского института. Его учителями и наставниками были заведующие этой кафедрой профессор Н.В. Данилов, а затем академик АН УзССР А.Ю. Юнусов. По окончании института Г.Ф. Коротько продолжил работу на кафедре. С этого времени (1949 г.) он не прерывал связи с физиологией в качестве преподавателя медицинских вузов до конца 2009 г. В 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную физиологии желудка в жарком климате.

В 1956 г. Геннадия Феодосьевича направляют в Андижан для организации и заведования кафедрой нормальной физиологии вновь организованного медицинского института. Этой кафедрой он заведовал до конца апреля 1992 г., т.е. 36 лет.

В 1959 г. в возрасте 31 года Г.Ф. Коротько защитил докторскую диссертацию, также посвященную физиологии пищеварения в жарком климате, в 1961 г. получил звание профессора.

Возглавляемая юбиларом кафедра стала передовым учебным и научным подразделением, на ее базе выполнялись научные исследования сотрудников кафедры, студентов-кружковцев,

экспериментальные фрагменты исследований клиницистов. На базе кафедры была организована ЦНИЛ института.

На молодого физиолога обратили внимание и содействовали ему в работе ведущие физиологи страны: академик К.М. Быков, профессор И.Т. Курцин, Г.К. Шлыгин, А.В. Соловьев, позже началось многолетнее сотрудничество с академиком А.М. Уголевым. Андижанские физиологи поддерживали творческие связи со многими научными и вузовскими коллективами страны, неоднократно Андижанский медицинский институт избирался местом проведения солидных научных мероприятий. Г.Ф. Коротько в тот период состоял членом ряда проблемных комиссий АН и АМН СССР, редакционных советов журналов, Большой медицинской энциклопедии. В течение нескольких лет он возглавлял проблемную комиссию «Пищеварение» научного совета РАН «Физиологические науки», готовил научные и педагогические кадры.

В 1992 г. Г.Ф. Коротько был переведен в Краснодар на должность заместителя директора по науке организованного В.И. Оноприевым Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии с исполнением в порядке совмещения обязанностей профессора кафедры нормальной физиологии Кубанской госмедикадемии. В эти годы ведутся интенсивные экспериментальные работы, но основное

внимание сосредоточено на клинико-физиологических исследованиях, совместных работах с клиницистами — гастроэнтерологами и хирургами. Особое место отводится клинико-диагностическим исследованиям, внедрению в практику физиологически обоснованных методов функциональной диагностики и коррекции пищеварительных функций.

Ранним научным направлением школы Г.Ф. Коротько были экспериментальные исследования пищеварения в жарком климате. Позже изучалась экзо- и эндосекреция ферментов пищеварительными железами. Еще одно направление — исследование механизмов пищеварительных функций. На основе результатов уникальных экспериментов было создано новое представление о топографии желудочного пищеварения, его конвейерной организации, что нашло подтверждение в клинических условиях.

Юбилар со своими сотрудниками предложил и разрабатывал новые идеи об экзокринной деятельности поджелудочной железы, механизмах срочной адаптации секреции ферментов к нутриентному составу дуоденального химуса на основе созданной концепции модульной морфофункциональной организации железы. Приоритетны экспериментальные данные Г.Ф. Коротько и его учеников о сигнальных свойствах экзо- и эндосекретируемых пищеварительными железами ферментов, их рециркуляции и рекреции.

Секреторная деятельность пищеварительных и непещеварительных желез — одна из проблем, которая разрабатывается этой школой многие годы. Результаты работ существенно расширили представления о происхождении гидролитических ферментов в составе секретов и нашли применение в клинико-диагностической практике.

С 2009 года Г.Ф. Коротько — научный консультант в краевой клинической больнице № 2 Краснодара. В этой должности юбиляр издал несколько монографий, в том числе совместно

с С.Э. Восканяном по экспериментально-клинической панкреатологии (2017 год, 42,6 печ. листа), физиологии пищеварения детского возраста, гидролазам грудного молока и лактации, лекции по физиологии пищеварения для гастроэнтерологов. Совместно с перинатологами и неонатологами выполнена работа, признанная открытием, по количественной характеристике стартового дигестивного потенциала новорожденных детей при нормальной и недоношенной беременности. Это стало логическим продолжением совместных исследований с гинекологами и педиатрами в Узбекистане и участием в разработке научной медико-социальной проблемы России.

Г.Ф. Коротко подготовил 66 кандидатов и 14 докторов наук, является автором более 620 печатных работ, в том числе 25 монографий, автором и соавтором восьми вузовских учебников и руководств, соредктором трех недавних изданий учебника «Физиология человека» для медвузов, десятка патентов, двух научных открытий, участником многих международных и национальных форумов.

Г.Ф. Коротко — яркий вузовский лектор, создатель оригинальных иллюстраций к учебным материалам, докладам, руководствам и др. Его 60-летняя педагогическая деятельность в медицинских вузах отмечена благодарным признанием слушателей, высокой оценкой специалистов на научных форумах.

Геннадий Феодосиевич — заслуженный деятель науки Узбекистана и Кубани, лауреат премии Правительства России, имеет государственные награды за многолетний творческий труд педагога и ученого, участника Великой Отечественной войны. Несомненные заслуги ученого и педагога у Г.Ф. Коротько сочетаются со скромностью, интеллигентностью, строгой моралью, требовательностью к себе и сотрудникам. Желаем юбиляру доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

Администрация краевой клинической больницы № 2, ученики и коллеги, редколлегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»



Информация об объединенном заседании профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава России и главных гастроэнтерологов субъектов Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

Для цитирования: Шептулин А.А. Информация об объединенном заседании профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава России и главных гастроэнтерологов субъектов Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):9–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-9-14>

Joint Meeting of the Specialized Russian Federation Ministry of Health Commission on the Gastroenterology Specialty and the Chief Gastroenterologists of the Russian Federal Subjects

Arkady A. Sheptulin

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

For citation: Sheptulin A.A. Joint Meeting of the Specialized Russian Federation Ministry of Health Commission on the Gastroenterology Specialty and the Chief Gastroenterologists of the Russian Federal Subjects. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):9–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-9-14>

С 8 по 10 октября 2018 г. в Москве проходила XXIV Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя. В рамках данного мероприятия состоялось Объединенное заседание профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава (МЗ) России и главных гастроэнтерологов субъектов Российской Федерации (РФ). С отчетом за прошедший год и изложением основных задач, стоящих перед гастроэнтерологической службой РФ по снижению смертности, выступил главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ, академик РАН **В.Т. Ивашкин**.

Работа главного внештатного гастроэнтеролога МЗ РФ и возглавляемой им профильной комиссии «Гастроэнтерология» Экспертного совета МЗ РФ осуществлялась за отчетный период по нескольким направлениям.

Как отметил докладчик, основное внимание уделялось выполнению поставленной МЗ РФ задачи по снижению смертности от основных заболеваний органов пищеварения (в первую очередь, язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы). Весной 2018 г. главными вне-

штатными гастроэнтерологами субъектов РФ были представлены планы мероприятий, направленных на снижение смертности от болезней органов пищеварения (БОП) в соответствующих регионах, которые после их всестороннего рассмотрения были утверждены Главным внештатным гастроэнтерологом МЗ РФ.

В трех федеральных округах: Приволжском федеральном округе (ПФО) (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. О.П. Алексеева), Уральском федеральном округе (УФО) (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. И.Б. Хлынов) и Южном федеральном округе (ЮФО) (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. Н.В. Корочанская) был проведен углубленный анализ динамики смертности от БОП (язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы) за первую половину 2018 г. по сравнению с аналогичным периодом 2017 г. Главные внештатные гастроэнтерологи указанных федеральных округов полно и своевременно представили данные о динамике показателей смертности от БОП за упомянутое время (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей смертности от болезней БОП в ПФО, УФО и ЮФО в первом полугодии 2018 г. по сравнению с первым полугодием 2017 г.

Table 1. Dynamics of mortality rates from digestive system diseases in the Volga, Ural and Southern Federal Districts during the first half of 2018 compared to the first half of 2017

Субъект РФ Subject of the Russian Federation	Динамика общих показателей смертности от БОП и показателей смертности среди трудоспособного населения, в % Dynamics of mortality rates from digestive system diseases and general mortality rates among the working age population, %	Динамика показателей смертности от язвенной болезни, в % Dynamics of mortality rates from peptic ulcer disease, %	Динамика показателей смертности от болезней печени, в % Dynamics of mortality rates from liver diseases, %	Динамика показателей смертности от болезней железы, в % Dynamics of mortality rates from pancreas diseases, %
ПФО Volga Federal District	↑1,9 % (↑2,8 %)	↑2,1 % (↑2,3 %)	↓4,4 % (↓6,2 %)	↑0,5 % (↓10,4 %)
УФО Ural Federal District	↑4,5 % (↑1,5 %)	↑11,3 % (↑7,1 %)	↓0,5 % (↑21,2 %)	↓2,0 % (↑7,4 %)
ЮФО Southern Federal District	↓1,2 % (↓6,2 %)	↓4,3 % (↓17,1 %)	↓1,1 % (↓2,2 %)	↓0,6 % (↓0,8 %)

Комментируя эти цифры, следует сказать, что в ПФО и УФО отмечается сходная динамика, касающаяся роста показателей общей смертности от БОП, а также показателей смертности от язвенной болезни, обусловленного, главным образом, осложнениями, связанными с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антиагрегантов. Это подтверждается тем, что в ПФО указанный рост касался лишь больных пожилого возраста. Было обращено также внимание, что летальные исходы при язвенной болезни и заболеваниях поджелудочной железы, зафиксированные в ПФО, отмечались главным образом в хирургических стационарах и были обусловлены осложненным течением язвенной болезни и острого панкреатита.

И в ПФО, и в УФО наблюдалось снижение общих показателей смертности от заболеваний печени. Но при этом нельзя не обратить внимания на существенный рост показателей смертности от болезней печени и поджелудочной железы у лиц трудоспособного возраста в УФО, что объясняется высоким уровнем потребления алкоголя. Кроме того, было установлено, что значительная часть умерших от болезней органов пищеварения в ПФО не наблюдались в поликлинике, были представлены лицами без определенного места жительства, ведущими асоциальный образ жизни. Это еще раз подчеркивает актуальность диспансерного наблюдения, а также осуществления мероприятий, направленных на ведение больных здорового образа жизни.

Так, успешное межведомственное взаимодействие по вопросам ограничения продажи алкогольной продукции, а также активная санитарно-просветительная работа с использованием радио и телевидения, проводившаяся в ЮФО, привела к снижению там показателей общей смертности

и смертности от язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы.

Вместе с тем проведенный анализ позволяет прийти к заключению, что даже в пределах одного федерального округа динамика показателей смертности от БОП может быть неодинаковой в различных областях.

Так, анализ уровня смертности от БОП, проведенный в Сибирском федеральном округе (СФО) (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. В.В. Цуканов), показал, что, несмотря на значительный рост уровня смертности от БОП в Новосибирской области (114,5 %), Кемеровской области (114,5 %), Республике Хакасия (114,0 %), она остается достаточно умеренной (46,5–79,8 на 100 000), соответствующей средним показателям смертности от БОП в РФ, а наибольшее беспокойство вызывает ситуация в Томской области, где показатели смертности от БОП в первом квартале 2018 г. составили 91,2 на 100 000 населения и были самыми высокими среди регионов СФО (табл. 2).

Одной из причин ситуации, сложившейся в Томской области, является самое низкое в СФО количество гастроэнтерологических коек, которое за последние 2 года снизилось до 20 на всю область.

По заданию МЗ РФ начата разработка методических рекомендаций по раннему выявлению онкологических заболеваний органов пищеварения для врачей первичного звена здравоохранения, в которой принимают участие гастроэнтерологи, онкологи, эндоскописты.

Большая работа в отчетном году проводилась Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА), общероссийской общественной организацией, объединяющей в своих рядах более 14 000 гастроэнтерологов и врачей других специальностей из России и зарубежных стран.

Таблица 2. Динамика показателей смертности (на 100 00 населения) в различных областях СФО в первом полугодии 2018 г. по сравнению с первым полугодием 2017 г.

Table 2. Dynamics of mortality rates (per 10, 000 of the population) in different Siberian Federal District regions during the first half of 2018 as compared to the first half of 2017

Регион Region	1-е полугодие 2017 г. 1st half of 2017	1-е полугодие 2018 г. 1st half of 2018	Динамика (в %) Dynamics (%)
Новосибирская область Novosibirsk Oblast	48,1	51,2	114,5 %
Республика Тыва Republic of Tuva	68,4	62,4	91,2 %
Алтайский край Altai Krai	57,1	57,7	101,0 %
Красноярский край Krasnoyarsk Krai	71,9	76,0	105,7 %
Забайкальский край Zabaykalsky Krai	47,8	56,4	118,0 %
Иркутская область Irkutsk Oblast	56,3	57,8	102,7 %
Кемеровская область Kemerovo Oblast	69,7	79,8	114,5 %
Омская область Omsk Oblast	57,5	59,7	103,8 %
Томская область Tomsk Oblast	78,7	91,2	115,4 %
Республика Бурятия Republic of Buryatia	59,8	63,2	105,7 %
Республика Хакасия Republic of Khakassia	68,5	78,5	114,5 %
Республика Алтай Altai Republic	45,9	46,5	101,3 %

В конце 2017 и 2018 г. были разработаны и опубликованы в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» и размещены на сайте РГА клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых, диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы, диагностике и лечению дискинезий желчевыводящих путей, рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов, диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, диагностике и лечению алкогольной болезни печени, которые, в отличие от предыдущих версий, содержат в себе таких разделы, как графически представленный алгоритм ведения больных, критерии оценки качества оказания медицинской помощи, степень доказательности эффективности лекарственных препаратов.

Крупнейшими мероприятиями, проводимыми в рамках РГА, являются ежегодные Объединенные Российские гастроэнтерологические недели (ОРГН). В проходящей сейчас ОРГН принимают участие свыше 4000 человек из более чем 20 стран. В рамках ОРГН состоятся свыше 70 пленарных и секционных заседаний, клинических симпозиу-

мов и круглых столов, в ходе которых будут рассмотрены наиболее актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. В этом году особое внимание в повестке ОРГН уделено ранней диагностике, профилактике и лечению предраковых заболеваний органов пищеварения. В рамках ОРГН проводится конкурс стендовых докладов, победители которого получают весомые денежные призы.

В 2018 г. состоялись специализированные монотематические научно-практические конференции. Большую работу по их подготовке проводит профессор А.С. Трухманов. Так, в декабре 2017 г. состоялась XXV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2017. Воспаление, моторика, микробиом», в которой приняли участие 350 врачей различных специальностей. В феврале 2018 г. была проведена XXVI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Желудок 2018. Метаболическая организация функций желудка», в которой участвовало 650 врачей, в июне 2018 г. — XXVII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2018. Как сохранить жизнь больным с заболеваниями поджелудочной желе-

зы» (более 300 участников), в сентябре 2018 г. — XXVIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Пищевод 2018» (320 участников, включая ведущих педиатров страны). В декабре 2018 г. планируется проведение XXIX научно-практической монотематической конференции «Intestinum 2018. Воспаление, моторика, микробиом».

На каждой из проведенных конференций соответствующая тематика рассматривалась с мультидисциплинарных позиций. Выступали и отвечали на вопросы специалисты: биологи, генетики, морфологи, эндоскописты, гастроэнтерологи, педиатры, хирурги. Врачи, участвовавшие в работе монотематических конференций, получили глубокие знания по различным разделам. В рамках конференций проходили конкурсы стендовых докладов, оживленные дискуссии во время заседаний и перерывов. Посещение монотематических конференций РГА давало право получить необходимое количество единиц (кредитов) Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) МЗ РФ.

Все большую популярность среди врачей различных специальностей завоевывает учрежденный РГА «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». Журнал продолжает занимать лидирующие позиции среди российской научной периодики по данным Российского индекса научного цитирования.

Приоритет журнала — высокое качество публикуемых материалов. Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Выполнен ряд рекомендаций экспертов Scopus по соответствию критериям отбора для указанной базы данных (например, радикально изменен состав редакционной коллегии).

Полностью модернизирован сайт журнала, журнал переведен на технологически новую публикационную платформу.

Для повышения качества журнала, уровня публикационной этики и прозрачности редакционной работы в 2018 году РГА стала членом Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ), что представляет собой один из шагов по продвижению журнала в международные базы цитирования.

Большая работа, направленная на улучшение качества оказания помощи пациентам с заболеваниями печени и включавшая в себя образовательные проекты, поддержку молодых ученых и врачей, междисциплинарные и международные проекты, а также научную деятельность, была проведена «Российским обществом по изучению печени» (РОПИП). Нельзя не отметить большой вклад, внесенный в эту работу вице-президентом этого общества профессором М.В. Маевской.

В рамках РОПИП 23–25 марта 2018 г. был проведен ежегодный XXIII международный конгресс «Гепатология сегодня» — одно из наиболее значимых событий в мире гепатологии, на котором обсуждались вопросы патогенеза, диагностики и лечения заболеваний печени. В работе конгресса приняли участие более 800 врачей из России, стран СНГ, Европы, 4 приглашенных лектора в рамках сотрудничества с Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL). Организация конгресса, качество презентаций, доступность информации, уровень лекторов были оценены по 5-балльной системе в пределах 4,6–4,9 баллов; 99 % участников нашли информацию, полученную на этом конгрессе, полезной и исчерпывающей. 80 % участников конгресса отметили пользу монотематических конференций, 95 % — пользу клинических разборов.

28 апреля 2018 г. в формате «Школы клинического диагноза академика В.Т. Ивашкина» прошла монотематическая конференция «Дифференциальный диагноз желтухи», в которой приняли участие 150 человек. В виде отдельного сборника были опубликованы редкие клинические наблюдения, обсуждавшиеся в рамках данной Школы.

6 сентября 2018 г. состоялся вебинар, проводившийся профессором М.В. Маевской, с рассмотрением клинических рекомендаций по диагностике и лечению алкогольной болезни печени. 29 сентября в Москве была проведена VI ежегодная конференция «Алкоголь, алкоголизм и последствия», в которой приняли участие более 200 врачей.

В рамках РОПИП были проведены выездные мероприятия: 16 мая 2018 г. — научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гепатологии» в Екатеринбурге и 20 сентября 2018 г. — выездная Школа РОПИП «Жизнь с болезнью. Симптомы: интерпретация, значение, лечение» (желудочно-кишечный тракт и печень) в Новосибирске. Запущены 2 наблюдательные программы: «УДХК в профилактике раннего атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» и «Антиоксиданты, нутрицевтические продукты в улучшении качества жизни пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени».

Активно продолжала свою работу Национальная Школа гастроэнтерологов, гепатологов РГА (исполнительный директор — проф. Е.К. Баранская). За отчетный период было проведено 2 основные (весенняя и осенняя) сессии в Москве, в каждой из которых приняли участие более 1000 врачей.

Были проведены выездные сессии Национальной Школы в Пензе (апрель 2018 г., 350 участников), Сочи (май 2018 г., 250 участников), Ялте (май 2018 г., 250 участников). В ноябре 2018 г. планируется проведение выездной сессии в Омске.

Все лекции московских сессий Школы проходили с интерактивным контролем полученных знаний, необходимых для подготовки к аттестационному и сертификационному экзаменам по гастроэнтерологии.

В работе Школы используются учебные модули в соответствии с российскими и международными стандартами подготовки гастроэнтерологов, проводится интерактивный тренинг по решению клинических задач и обсуждению клинических разборов, представляются возможности для установления профессиональных контактов.

В помощь слушателям к каждой сессии издается «Силлабус Школы» (краткое содержание курса), в который включаются слайды, а также краткое содержание лекций со ссылками на новейшие исследования.

Таким образом, можно отметить, что профильной комиссией МЗ РФ по специальности «Гастроэнтерология» проводится большая работа, направленная на своевременное выявление и лечение заболеваний органов пищеварения (прежде всего, онкологических) и предупреждение их осложнений, а также повышение образовательного уровня и профессиональной квалификации врачей первичного звена здравоохранения, участвующих в организации медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями.

Вместе с тем, задача снижения смертности населения РФ от БОП остается в настоящее время наиболее важной, что определяет необходимость продолжения активного проведения широкого круга мероприятий, включающих в себя информирование населения о факторах риска заболеваний органов пищеварения, правильном питании, здоровом образе жизни и пагубном влиянии алкоголя и его суррогатов; совершенствование диспансерного наблюдения пациентов с язвенной болезнью, заболеваниями печени и поджелудочной железы; проведение обязательного тестирования на инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ее последующей эрадикации у всех больных язвенной болезнью, а также у пациентов, которым планируется проведение лечения НПВП, проведение первичных диагностических эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии лицам в возрасте от 45 до 70 лет в рамках профилактики и раннего выявления рака желудка и колоректального рака, активное межведомственное взаимодействие по вопросам ограничения продаж алкогольной продукции, повышение квалификации врачей первичного звена здравоохранения. Проведение указанных мероприятий позволит добиться существенного снижения смертности от заболеваний органов пищеварения.

Главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа (СЗФО) профессор **А.Ю. Барановский** в своем докладе уделил основное внимание динамике показателей заболеваемости и смертности от БОП и мерах, принимаемых по их снижению. Показатели заболеваемости и распространенности БОП в 2017 и 2016 гг. в СЗФО оказались почти одинаковыми (соответственно 35,2 и 116,7; 35,3 и 115,5 на 1000 населения) и существенно не отличались от таковых в среднем по РФ (35,6 и 35,4; 114,9 и 114,4 на 1000 населения).

Показатели смертности от БОП и новообразований органов пищеварения в 2017 г. (соответственно 70,6 и 45,28 на 1000 населения) также были сходными с таковыми в среднем по РФ (68,8 и 39,78 на 1000 населения). При этом в 2017 г. в СЗФО отмечалось незначительное повышение показателей смертности от БОП (70,6 на 100 000 населения) по сравнению в 2015 г. (68,9 на 100 000 населения).

Основными причинами увеличения смертности от заболеваний органов пищеварения были сохранение высокого уровня потребления алкоголя населением, неадекватная профилактика инфекции *H. pylori* и ее недостаточно эффективная эрадикация, низкая эффективность мероприятий канцер-превенции и ранней диагностики опухолей органов пищеварения. Так, оказалось, что лишь у 45,5 % больных выбранные схемы эрадикации соответствовали принятым в настоящее время рекомендациям. Только у 35,7 % пациентов с язвами желудка старше 60 лет проводилась биопсия для подтверждения ее доброкачественного характера.

Снижению заболеваемости и смертности от БОП (включая злокачественные новообразования) могут способствовать следующие меры: выполнение программ динамического наблюдения за больными с предраковыми заболеваниями, участие гастроэнтерологов во всех доступных видах медико-просветительной работы, совершенствование системы непрерывного профессионального образования врачей и улучшение условий их работы, адекватное обеспечение медицинских учреждений современными средствами лабораторного и инструментального обследования больных. (Более подробный анализ показателей заболеваемости и смертности от БОП в СЗФО и меры, принимаемые по их снижению, представлены А.Е. Барановским и соавт. в оригинальной статье, которая будет опубликована в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»).

Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Новосибирской области (НСО) **Д.Л. Непомнящих** провел в своем выступлении анализ мероприятий по снижению смертности от БОП в НСО. Смертность населения от БОП в структуре общей смертности в НСО в 2017 г. (3,7 %) несколько снизилась по сравнению с 2015 г. (5,0 %). В структуре причин смерти лидирующие позиции занимают болезни печени (46 %); далее следуют мезентериальный тромбоз (20,6 %), панкреонекроз (13,4 %), другие хирургические заболевания (13,4 %), осложненные формы язвенной болезни (8,7 %).

В число мероприятий, направленных на снижение смертности от БОП в НСО, входят: проведение выездных проверок в лечебно-профилактические учреждения, учет пациентов с заболеваниями печени, поджелудочной железы, язвенной болезни. В результате подобного подхода доля больных, взятых на диспансерное наблюдение из числа лиц с впервые в жизни установленным диагнозом бо-

лезней печени и поджелудочной железы, выросла с 57,7 % (январь 2018 г.) до 86,8 % (август 2018 г.).

Повышению профессионального уровня врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, эндоскопистов способствует их участие в работе Российской гастроэнтерологической недели, Национальной Школы гастроэнтерологов, областной школы терапевтов, обучающих семинаров, вебинаров, круглых столов.

На сайтах, в портале «О здоровье», блоге «Будь здоров в Новосибирске», социальных сетях размещаются материалы о факторах риска возникновения язвенной болезни, циррозов печени, хронического панкреатита, пропаганде здорового образа жизни. Организуются массовые мероприятия для различных групп населения в рамках Всемирного дня борьбы с гепатитом, Всероссийского дня трезвости и борьбы с алкоголизмом. Проводятся информационно-образовательные мероприятия, направленные на предупреждение БОП, в рамках культурно-образовательного проекта «Открытый университет Сибири — 2016», видеоконференций для родителей «Будущее наших детей». Все эти меры способствуют снижению заболеваемости и смертности от БОП.

Главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области **С.В. Зайцев** охарактеризовал в своем выступлении современное состояние гастроэнтерологической службы в Ярославской области. Штат врачей-гастроэнтерологов в области составляет 33 человека, из них 29 врачей трудятся в Ярославле, 4 врача — в г. Рыбинске. Из них 87,9 % гастроэнтерологов являются аттестованными, причем 45,5 % врачей имеют высшую квалификационную категорию. В области развернуты 74 круглосуточные гастроэнтерологические койки и 32 дневные, при этом число дней их работы составляет соответственно 305,1 и 361,9 дня.

Распространенность БОП среди населения Ярославской области в 2017 г. (75,3 на 1000 населения) несколько возросла по сравнению с 2016 г. (72,6 на 1000 населения), однако она находится на существенно более низком уровне, чем в Центральном федеральном округе (ЦФО) и в среднем по РФ (соответственно 92,6 и 112,2 на 1000 населения).

Сведения об авторе

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

Заболеваемость населения области БОП в 2017 г. (17,8 на 1000 населения) несколько снизилась по сравнению с 2016 г. (18,4 на 1000 населения), соответствует таковой в ЦФО (17,7 на 1000 населения) и существенно уступает заболеваемости БОП в среднем по РФ (26,9 на 1000 населения).

Анализ динамики показателей смертности от БОП в Ярославской области за 7 месяцев 2018 г. по сравнению с соответствующим периодом 2017 г. свидетельствовал об уменьшении общего числа умерших от БОП (соответственно 699 и 733 человека), язвенной болезни (70 и 87 человек), болезней поджелудочной железы (118 и 131 человек) и увеличении числа умерших от болезней печени (331 и 303 человека). Основной причиной смерти в последней группе были токсические (прежде всего, алкогольные) поражения печени.

К основным проблемам, связанным с оказанием медицинской помощи больным с БОП в Ярославской области, являются отсутствие специализированных гастроэнтерологических врачебных приемов в муниципальных районах области, а также нехватка эндоскопической аппаратуры и врачей-эндоскопистов. Для решения основной задачи, стоящей перед гастроэнтерологической службой Ярославской области (снижение смертности населения от БОП), ведется мониторинг заболеваемости БОП, осуществляется выборочная экспертиза медицинской документации умерших пациентов с представлением результатов анализа в областной Департамент здравоохранения и фармации, проводится консультативная и методическая работа при выездах в муниципальные районы области в рамках «выездных поликлиник». Большое внимание уделяется повышению профессионального уровня специалистов-гастроэнтерологов, в том числе благодаря участию в мероприятиях, проводимых РГА (Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя, монотематические конференции РГА, сессии Национальной школы гастроэнтерологов).

Участники объединенного заседания обменялись мнениями о заслушанных докладах и подчеркнули необходимость использовать представленный в них опыт при проведении мероприятий, направленных на дальнейшее снижение заболеваемости и смертности от БОП, в других регионах РФ.

Information about the author

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1



Real-Life Experiences with Telaprevir in the Treatment of Chronic Genotype 1 Hepatitis C — The TEPS Study

Thomas Berg¹, Peter Buggisch², Dietrich Hueppe³, Stefan Mauss⁴, Heiner Wedemeyer⁵, Gerlinde Teuber⁶, Thomas Lutz⁷, Kerstin Stein⁸, Sven Wegner⁹, Holger Hinrichsen¹⁰

¹ University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

² Ifi-institute for Interdisciplinary Medicine, Hamburg, Germany

³ Center for Hepatogastroenterology, Herne, Germany

⁴ Center for HIV and Hepatogastroenterology, Duesseldorf, Germany

⁵ University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

⁶ Practice for Gastroenterology and Hepatology, Frankfurt, Germany

⁷ Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt, Germany

⁸ University Hospital of Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁹ Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany

¹⁰ Practice for Gastroenterology and Hepatology, Kiel, Germany

As one of the first Direct Acting Antivirals (DAA), the protease inhibitor Telaprevir (TVR) was available in the European Union from 9/2011 until 9/2016 as a new treatment option for chronic Hepatitis C.

Aim. To assess the implementation of therapy stopping rules or shortening of the treatment and their impact on sustained virological response (SVR), as well as the safety and efficacy of the TVR-based therapy during routine daily treatment of patients in Germany.

Materials and Methods. 802 patients were assessed (272 treatment naïve, 520 pre-treated) in the non-interventional, multi-center study.

Results. 56.6 % of the patients achieved SVR. SVR rate was higher in patients with relapse after previous treatment (68.0 %) than in patients with a previous null-response (31.1 %) and in previously untreated patients (58.1 %). Stopping rule conditions were fulfilled by 3.2 % of patients and it was implemented in 65.4 % of these. 34.3 % of the patients fulfilled the conditions for a therapy shortening. This rule was adhered to in 48.4 % of these, in 34.5 % it was not adhered to. Thus recommendations were not always being followed. Therapy shortening was considered more frequently in previously untreated (54.8 %) than for previously treated patients (24.2 %). Stopping rule application but not shortened treatment reduced therapy costs.

Conclusion. The TVR-based therapy represented a breakthrough at that time. Further DAAs have been added as therapeutic options since, increasing the complexity of treatment choice and correct implementation. They represent both an opportunity and a challenge for all those involved.

Keywords: Hepatitis C, Direct Acting Antivirals (DAA), stopping rule, shortening of treatment, Sustained virological response (SVR)

Conflict of interest: T. Berg reports research grants from Abbvie, Roche, BMS, Gilead, Novartis, Merck/MSD, Intercept, Janssen, Novartis, Sequana Medical, und Pfizer and financial compensation for talks/advisory boards from Abbvie, Alexion, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, GSK, Intercept, Janssen, MSD/Merck, Merz, Novartis, Sequana Medical and Roche. P. Buggisch reports financial compensation for speakers bureaus or advisory boards from AbbVie, BMS, Janssen, Gilead, MSD, Roche. D. Hueppe has received financial compensation for talks and advisory boards from Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Echosens, Falk, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD Sharp&Dohme/Merck, Roche Pharma. S. Maus has received financial compensation for talks from AbbVie, Gilead, Janssen and MSD and for advisory boards from AbbVie and MSD. H. Wedemeyer has received financial support for research from AbbVie, Abbot, Gilead and BMS as well as financial compensation for talks/advisory boards from Abbot, AbbVie, BMS, Falk Foundation, Gilead, IST, Janssen, Schering-Plough, Novartis and Roche Diagnostics. G. Teuber has received financial support for clinical studies from Janssen and MSD, and reports financial compensation for talks and/or advisory boards (some including travel costs) from Janssen, Roche, Gilead, BMS, MSD, and AbbVie. T. Lutz has received research grants from AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Glaxo-Smith-Kline / ViiV, Janssen-Cilag, Merck, Sharp & Dohme and Tibotec Janssen. K. Stein reports financial compensation for an advisory board from Janssen. S. Wegner is employee of Janssen. H. Hinrichsen reports financial compensation for talks and advisory boards from Janssen.

For citation: Berg T., Buggisch P., Hueppe D., Mauss S., Wedemeyer H., Teuber G., Lutz T., Stein K., Wegner S., Hinrichsen H. Real-Life Experiences with Telaprevir in the Treatment of Chronic Genotype 1 Hepatitis C — The TEPS Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):15–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-15-26>

Практический опыт применения Телапревира при лечении хронического гепатита С генотипа 1: Исследование TEPS

Т. Берг¹, П. Бугеш², Д. Хюппе³, Ш. Маусс⁴, Х. Ведемейер⁵, Г. Тойбер⁶, Т. Лутц⁷, К. Штайн⁸, С. Вегнер⁹, Х. Хинрихсен¹⁰

¹ Университетская больница Лейпцига, Лейпциг, Германия

² ИФИ — Институт междисциплинарной медицины, Гамбург, Германия

³ Центр гепатогастроэнтерологии, Херне, Германия

⁴ Центр ВИЧ и гепатогастроэнтерологии, Дюссельдорф, Германия

⁵ Университетская больница Эссена, Университет Дуйсбург-Эссен, Германия

⁶ Гастроэнтерологическая и гепатологическая клиника, Франкфурт-на-Майне, Германия

⁷ Центр междисциплинарного исследования инфекционных заболеваний «Инфектиологикум Франкфурт», Франкфурт-на-Майне, Германия

⁸ Университетская больница Магдебурга, Магдебург, Германия

⁹ Яссен-Силаг, Нойс, Германия

¹⁰ Гастроэнтерологическая и гепатологическая клиника, Киль, Германия

Ингибитор протеазы Телапревир (ТПВ) является одним из первых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) и применялся в странах Евросоюза при лечении хронического гепатита С в качестве нового метода с сентября 2011 года по сентябрь 2016 года.

Цель: Оценить применение правил остановки (прекращения) или сокращения периода терапии и их влияние на устойчивый вирусологический ответ (УВО), а также безопасность и эффективность противовирусной терапии на основе ТПВ при рутинном применении в Германии.

Материалы и методы. В неинтервенционном мультицентровом исследовании участвовали 802 пациента (272 пациента, ранее не получавшие, и 520 пациентов, ранее получавшие противовирусные препараты).

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 56,6 % пациентов. Доля пациентов с УВО среди пациентов с рецидивом после предыдущего лечения была выше (68,0 %), чем у пациентов с предыдущим нулевым ответом (31,1 %) и у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты (58,1 %). Критериям прекращения терапии соответствовали 3,2 % пациентов, из них у 65,4 % лечение было остановлено. Критериям сокращения терапии соответствовали 34,3 % пациентов. Это правило было применено в отношении 48,4 % из них, у 34,5 % оно не соблюдалось. Таким образом, не всегда соблюдались рекомендации по прекращению или сокращению терапии. Чаще терапию сокращали в группе пациентов, ранее не получавших лечения (54,8%), чем в группе пациентов, получавших противовирусную терапию в анамнезе (24,2%). Именно применение правил прекращения терапии, а не сокращение ее продолжительности, позволило снизить затраты на лечение.

Заключение. Терапия на основе ТПВ в свое время стала прорывом в лечении гепатита С. Позже были предложены новые варианты ПППД для терапии, что усложнило выбор и точность применения препаратов. ПППД привнесли одновременно как новые возможности, так и новые сложности.

Ключевые слова: гепатит С, противовирусные препараты прямого действия (ПППД), правила прекращения лечения, сокращение лечения, устойчивый вирусологический ответ (УВО)

Конфликт интересов: Т. Берг сообщает о получении грантов в следующих компаниях: Abbvie, Roche, BMS, Gilead, Novartis, Merck/MSD, Intercept, Janssen, Novartis, Sequana Medical и Pfizer, а также о получении финансового вознаграждения за прочитанные лекции в компаниях Abbvie, Alexion, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, GSK, Intercept, Janssen, MSD/Merck, Merz, Novartis, Sequana Medical and Roche. П. Бугеш сообщает о финансовом вознаграждении за прочитанные лекции и проведенные консультации в компаниях AbbVie, BMS, Janssen, Gilead, MSD, Roche. Д. Хюппе получал финансовое вознаграждение за выступления с докладом и консультационные услуги в следующих компаниях: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Echoscens, Falk, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD Sharp&Dohme/Merck, Roche Pharma. Ш. Маусс получал финансовое вознаграждение за выступления с докладом в компаниях AbbVie, Gilead, Janssen и MSD, а также за оказанные консультационные услуги в AbbVie и MSD. Х. Ведемейер получал финансовую поддержку на проведение исследований в компаниях AbbVie, Abbot, Gilead и BMS, а также финансовое вознаграждение за выступление с докладом / консультационные услуги в Abbot, AbbVie, BMS, Falk Foundation, Gilead, IST, Janssen, Schering-Plough, Novartis и Roche Diagnostics. Г. Тойбер получил финансовую поддержку на проведение клинических исследований в Janssen и MSD, а также финансовое вознаграждение за выступление с докладом / консультационные услуги (включая транспортные расходы) в компаниях Janssen, Roche, Gilead, BMS, MSD и AbbVie.

Т. Лутц получал исследовательские гранты в компаниях AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Glaxo-Smith-Kline / Viiv, Janssen-Cilag, Merck, Sharp & Dohme и Tibotec Janssen. К. Штайн сообщает о финансовом вознаграждении за консультационные услуги в компании Janssen. С. Вегнер является сотрудником в компании Janssen. Х. Хинрихсен сообщает о получении финансового вознаграждения за выступления с докладом и консультационные услуги в компании Janssen.

Для цитирования: Берг Т., Бугеш П., Хюппе Д., Майсс Ш., Ведемейер Х., Тойбер Г., Лутц Т., Штайн К., Вегнер С., Хинрихсен Х. Практический опыт применения Телапревира при лечении хронического гепатита С генотипа 1: Исследование TEPs. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):15–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-15-26>

Introduction

According to the World Health Organization approximately 170 million patients worldwide [1] are chronically infected with hepatitis C virus (HCV). The predominant hepatitis C genotype in Germany is Genotype 1, accounting for approximately 60 % of infections [2]. Early HCV infections are often asymptomatic and thus frequently remain undiscovered. Roughly 80 % of acute HCV infections become chronic, meaning that the HCV-RNA can be detected over more than 6 months. During the chronic HCV infection liver fibrosis or cirrhosis often depicts the basis for the development of a hepatocellular carcinoma (HCC).

Due to the associated increased morbidity and mortality, the chronic hepatitis C requires treatment. The risk of HCC occurrence decreased through the elimination of HCV, the progression of the liver disease, as well as prevention of possible extrahepatic manifestations [3].

For a period of more than 10 years the standard treatment for HCV genotype 1-infected patients in Germany was the dual treatment with pegylated interferon alpha and ribavirin [3] with SVR rate of 40–50 % [4].

In 2011, one of the first Direct Acting Antivirals (DAAs), the protease inhibitor Telaprevir (TVR) became available as a new treatment option for chronic HCV infection. Compared to the dual treatment with pegylated interferon alpha plus ribavirin, the TVR-based triple therapy was characterized by significantly improved SVR rate and the possibility for a shortened therapy duration under certain circumstances [5]. Also for those patients, who have not achieved SVR with a dual treatment (relaps, partial responder, null-responder), significantly higher cure rates could be achieved using TVR-based triple therapy [6].

Roughly 50–60 % of the TVR treated patients achieved an anticipated extended rapid virological response (eRVR; HCV RNA not detectable at week 4 and 12 of the triple therapy) and thereby qualified for a reduced therapy duration (24 weeks) with an expected SVR rate of 90–95 % [7]. Patients without an eRVR can nevertheless still expect SVR rates of 64 %, however, with a 48-week therapy duration [7, 8].

The treatment experiences derived from the clinical studies up to now have resulted in a clear therapy

concept with stringent rules [9]. The TVR treatment at that time was to be started in combination with peg-interferon alpha and ribavirin and discontinued after maximally 12 weeks.

As with every new therapy concept, the handling of interactions and adverse effects during routine treatment represents a new challenge with often unknown problems, the results from non-interventional studies in real-world settings can help to overcome those problems by careful monitoring, documentation and assessment of daily experience. The goal of this monitored, non-interventional study was to evaluate the implementation of the stopping rules and the rules for shortening of the therapy, as well as the safety and efficacy of the telaprevir-based therapy during the daily treatment routine in Germany. This is relevant to provide a basis for the comparison between the advent of new DAAs based therapies and today's therapy options with respect to costs, efficacy and safety and the impact of meaningful use of resources. This includes the implementation of product characteristics into the label and results from health services research about a medication that bridged and thereby facilitated a fundamental change in how to treat chronic hepatitis C patients.

Methods

In this prospective, non-interventional, multicentre observational study, the telaprevir-based triple treatment was investigated with both treatment naïve patients and previously treated patients with a chronic Genotype 1 HCV infection under real-world conditions in Germany. The patients were treated with a combination of telaprevir, ribavirin and peg-interferon. The observation period covered the total treatment period plus a follow-up of 24 weeks after the end of the treatment.

The data were documented non-interventionally, i.e. there was no study-specific prescribed treatment regimen. The decisions on inclusion of a patient, as well as on the choice of treatment were at the discretion of the treating physicians and were consistent with the normal treatment practice at the study centre. All study data were entered into an eCRF by the study centres and independently monitored.

Hepatologists, infectiologists, general practitioners with hepatological specialization and specialized

centres participated in the study to representatively reflect the spectrum of everyday routine therapy practice in Germany.

Two rules were investigated to study the adaptation of physicians to new treatment regimens. The rules in relation to the total duration of the treatment were oriented towards the previous HCV treatment and required HCV-RNA PCR measurements after 4 and 12 weeks and were defined as follows:

- **Rule on the shortening of the therapy time** (response-guided therapy, RGT):

- For patients with undetectable HCV-RNA at week 4 and 12 (eRVR), the treatment with TVR was discontinued after 12 weeks and the patients received peg-interferon alpha and ribavirin alone for a further 12 weeks resulting in a total treatment duration of 24 weeks.

- Patients with detectable HCV-RNA in either week 4 and/or week 12 the treatment with TVR was discontinued after 12 weeks and the patients received a treatment with peg-interferon alpha and ribavirin alone for a further 36 weeks resulting in a total treatment duration of 48 weeks.

- For all patients with liver cirrhosis the treatment with TVR was discontinued after 12 weeks, and even if HCV-RNA was not detectable in the weeks 4 and 12, it was recommended to treat the patients with peg-interferon alpha and Ribavirin alone for a further 36 weeks resulting in a total treatment duration of 48 weeks.

- For pre-treated adults with previous partial (partial responder) or lacking response (null responder) the treatment with TVR in combination with peg-interferon alpha and ribavirin was to be started and continued over 12 weeks, followed by peg-interferon alpha and ribavirin alone (without TVR) for a further 36 weeks resulting in a total treatment duration of 48 weeks.

- **Stopping Rule.** As with an insufficient virological response a SVR is very improbable, the following approach was recommended:

- For patients with a HCV-RNA >1000 IE/ml at week 4 of treatment it was recommended to permanently discontinue the treatment with TVR, peg-interferon alpha and ribavirin.

- For patients with a HCV-RNA >1000 IE/ml at week 12 of treatment TVR medication was completed and it was recommended to also permanently discontinue the treatment with Peg Interferon alpha and Ribavirin.

The response to treatment was defined through undetectable HCV-RNA levels over the course of the observation. The usual time intervals to be documented were 4, 12, 24 and 48 weeks after start of the TVR-based therapy, as well as 24 weeks following the end of treatment, if feasible.

The selection of patients was performed according to the following selection criteria:

- Men and women of at least 18 years of age,

- Diagnosed with chronic hepatitis C of Genotype 1,

- Therapy with TVR-based treatment regime,

- Signed patient information and consent forms were available before the start of the documentation.

Patients who participated in a clinical study during the observation period were excluded from the protocol. Some patient data from this study were also analyzed in another real-world cohort in Germany [10].

Predictive factors for the treatment success were exploratively assessed by means of a logistic regression analysis. Thereby the outcome variable SVR24 was initially tested univariately against all individual factors. In the final model, only the effects with a p-value of ≤ 0.1 were included.

The final model consisted of a multiple logistic regression analysis with a stepwise parameter selection. The null hypothesis for each of the tested explanatory variables was that in the final model (with a pre-set level for all included explanatory variables) the variable has no effect on the SVR24. The alternative hypothesis was that the effect was unequal to zero. Here, it was assumed that effects with a p-value of ≤ 0.1 have a significant influence on therapy success.

Results

Data from 802 patients, who fulfilled all inclusion criteria and received at least one dose of telaprevir-based therapy, were analyzed (full analysis set). Of these 272 patients were therapy naïve, 520 were previously treated and for 10 patients previous treatment was unknown.

The mean age of the patients was 49.3 ± 10.7 years. With a mean age of 51.3 years previously treated patients were somewhat older than untreated patients with a mean age of 45.6 years (Table 1). 62.6 % of the patients were male, 37.4 % were female. The mean body-mass index (BMI) was 26.3 kg/m^2 .

Therapy

The mean therapy duration was 11.4 ± 2.9 weeks for TVR, 31.4 ± 14.8 weeks for ribavirin and 30.9 ± 14.5 weeks for the peg-interferon. 97.9 % of the patients reported compliance to the TVR intake frequency of every eight hours.

93.1 % of all patients received a concomitant medication during the observation period, in the majority to reduce the therapy-induced adverse reactions. 4.2 % of the patients required additional HCV medication.

30.2 % of the patients discontinued the TVR-based therapy prematurely, this occurred more frequently in pre-treated patients (34.0 %) than in untreated patients (23.2 %). The main reasons for the premature discontinuation were poor efficacy (36.8 %), adverse reactions (29.3 %) and patient request (15.3 %).

Description of baseline parameters

The mean duration of the HCV infection was 9.4 years, 6.7 years for previously untreated patients and 10.9 years for previously treated patients.

The HCV subtype was 1a for 36.9 %, and 1b for 50.2 %. A 1a/1b co-infection was present in 0.6 % of the patients (12.2 % unknown). 30.7 % of the patients had a fibrosis at baseline, split into 23.9 % of the previously untreated and 34.8 % of the previously treated patients. According to the information provided by the physician, liver cirrhosis was present in 14.8 % of the patients before start of therapy (with 8.5 % of the previously untreated and with 18.3 % of the previously treated patients).

An HIV co-infection was present in 8.7 % of patients at baseline, 0.8 % of patients had a hepatitis B virus co-infection.

In 50.5 % of the patients the transmission pathway of the HCV infection was known. Among the known transmission pathways, the most frequent were i.v. drug use and receiving blood-based products (31.6 % and 9.6 % respectively in previously untreated patients, 18.5 % and 16.7 % respectively in previously treated patients). Risk factors for a progression of the HCV disease were found in more than half of all patients; the most frequent were nicotine consumption (24.3 %) and significantly increased transaminases (20.5 %).

520 of the 802 patients (64.8 %) were pre-treated, of these 88.9 % received a combination therapy consisting of interferon and ribavirin, 2.9 % an interferon mono-therapy and 8.3 % a different type of therapy. Pre-treatment had resulted in 38.5 % of the patients in a relapse and in 38.3 % in a non-response.

IL28B genetics was documented in 59.6 % of the patients. The determined IL28B genotypes were CC in 17.2 %, CT in 62.1 % and TT in 20.7 %.

Concomitant diseases were specified in 65.7 % of the patients. The most frequent concomitant diseases were psychiatric (16.6 %) and endocrine diseases (15.8 %). The most important baseline parameters are represented in table 1.

Primary endpoint

Stopping Rule

Criteria for application of the stopping rule, i.e. a detectable HCV-RNA (>1000 IE/ml) at week 4 and/or week 12, was present in 26 of the 802 patients (3.2 %). The stopping rule was correctly applied in 17 (65.4 %) of these patients (two-sided 95 % confidence interval [44.3 %; 82.8 %]). In 6 patients (23.1 %) the rule was falsely not applied, and for 3 of the eligible patients (11.5 %) the adherence to the rule remained unknown (fig. 1). For the 6 patients, whose treatment was continued the mean treatment duration was 18.6 weeks with a maximum of 34.6 weeks. One of the 6 patients (16.7 %) who was treated further despite applicability of the stopping rule achieved an SVR 24 weeks after the end of treatment.

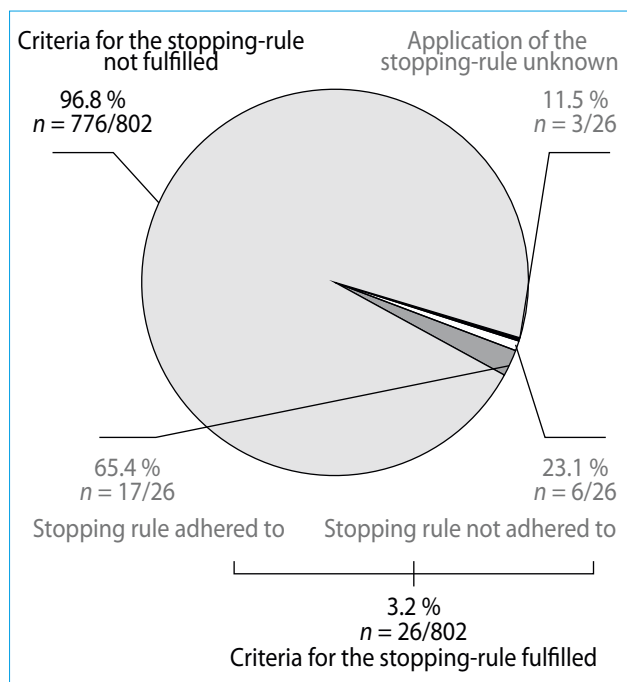


Fig. 1. Adherence to the stopping rule

Рис. 1. Приверженность правилу прекращения терапии

Shortening of therapy (Response-Guided Therapy, RGT)

275 patients (34.3 %) were eligible for shortening the duration of therapy. For 133 of these patients (48.4 %) this rule was followed (two-sided 95 % confidence interval [42.3 %; 54.4 %]). In 95 of the applicable patients (34.5 %) the therapy was not shortened, and for 47 patients (17.1 %) this remained unknown. The duration of treatment in the 95 patients, whose therapy was not shortened contrary to the stopping rule, was in mean 40.0 weeks. 66.3 % of these patients achieved an SVR, one patient (1.1 %) did not achieve an SVR and in 32.6 % of the patients the virological response remained unknown at the 24-week follow-up (fig. 2).

With respect to the RGT, the following difference was shown between the previously treated and previously untreated patients: A shortening of the therapy was applicable more frequently for previously untreated patients (54.8 %) than for previously treated patients (24.2 %). The rule was followed in 60.4 % of the applicable untreated patients, but only in 34.1 % of the pre-treated patients. In those cases, where the shortening of therapy duration was not realized despite meeting the criteria 51.4 % of the previously untreated and 75.0 % of the pre-treated patients achieved an SVR.

Results on therapy outcome

Virological Response (SVR)

Undetectable HCV-RNA for 24 weeks after the end of treatment (SVR24) was used as a surrogate endpoint for curing of the HCV infection. This was

Table 1. Baseline parameters

Таблица 1. Базовые параметры

	Previously untreated patients Пациенты, не проходившие лечение ранее (N = 272)	Previously treated patients Пациенты, проходившие лечение ранее (N = 520)
Gender (Male / Female) Пол (Муж./Жен.)	59.9/40.1 %	63.7/36.3 %
Age (years*) Возраст (в годах*)	45.1 ± 10.9	51.3 ± 10.0
Duration of infection (years*) Продолжительность заболевания (в годах*)	6.7 ± 8.3	10.9 ± 7.4
HCV Subtype 1a (%) Подтип вируса гепатита С 1a (%)	40.4 %	35.4 %
1b (%) 16 (%)	46.3	52.1
1a and 1b (%) 1a и 16 (%)	0	1.0
unknown не определен	13.2	11.5
Fibrosis of the liver (%) Фиброз печени (%)	23.9	34.8
Cirrhosis of the liver (%) Цирроз печени (%)	8.5	18.3
Co-infection: Коинфекция:		
HIV (%) ВИЧ (%)	6.6	9.8
Hepatitis B (%) Гепатит В (%)	0.7	0.8
Most common transmission pathway: Наиболее распространенные пути передачи:		
Blood-based products (%) Препараты на основе крови (%)	9.6	16.7
I.v. drugs (%) Внутривенное введение лекарственных препаратов (%)	31.6	18.5
Previous therapy: Предыдущая терапия:		
Relapse (%) Рецидив (%)		38.5
Non-Response (%) Резистентность (%)		38.3
Breakthrough (%) Прорыв (%)		6.7
Comorbidity (%) Коморбидность (%)	59.6	68.7

* Mean value ± standard deviation; the mean values are based on all patients.

* Среднее значение ± стандартное отклонение; средние значения даны для всех пациентов.

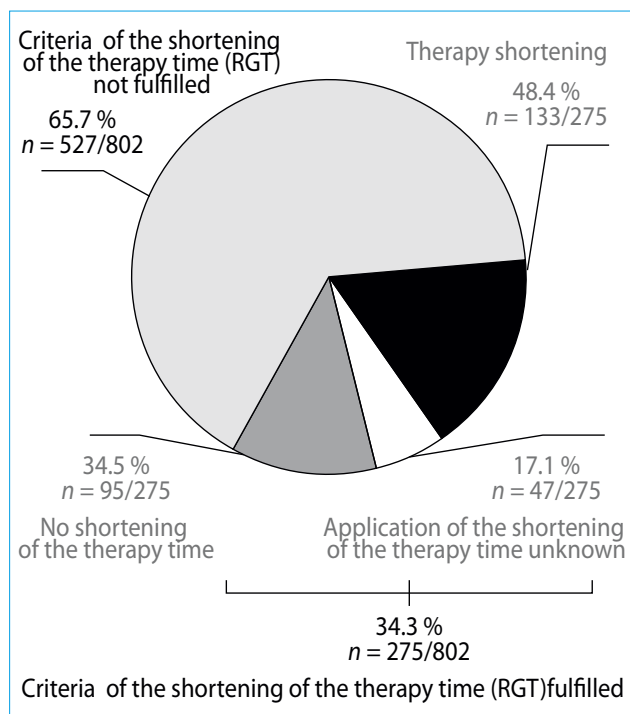


Fig. 2. Adherence to the therapy shortening (RGT)

Рис. 2. Применение сокращенного плана лечения

achieved by 454 of the 802 patients (56.6 %) (ITT analysis). The SVR rate was higher for patients with relapse after a previous HCV treatment (68.0 %) and lower for patients with a previous null-response (31.1 %). In treatment-naïve patients the SVR rate was 58.1 % (fig. 3).

In the 24-week follow-up, 130 of the 802 patients (16.2 %) could no longer be contacted (Lost-to-follow-up) and in 49 patients (6.1 %) HCV-RNA levels were not documented. If these patients were excluded from the analysis (per protocol analysis), SVR24 was reached by 72.9 % of all patients.

Based on a multiple logistic regression analysis, predictive factors for a treatment success were exploratively investigated. The following variables were negatively associated with a therapy success (fig. 4): Cirrhosis at baseline (OR: 0.500), shortening of treatment duration (RGT) not applicable, i.e. no rapid virologic response (OR: 0.266), discontinuation due to side effects (OR: 0.376) and non-compliance (medication intake with a fat-containing meal); OR: 0.483).

Tolerability

90.8 % of the patients with TVR-based therapy presented with anaemia during the observation period. In 49.5 % of these patients this was accompanied by at least one haemoglobin value of ≤ 10 g/dl and in 21.3 % a value of <8.5 g/dl. The SVR24 in patients with anaemia was 57.5 %, for 21.5 % of the patients the response is unknown.

A total of 69.5 % of the patients achieved the regular end of treatment without premature termina-

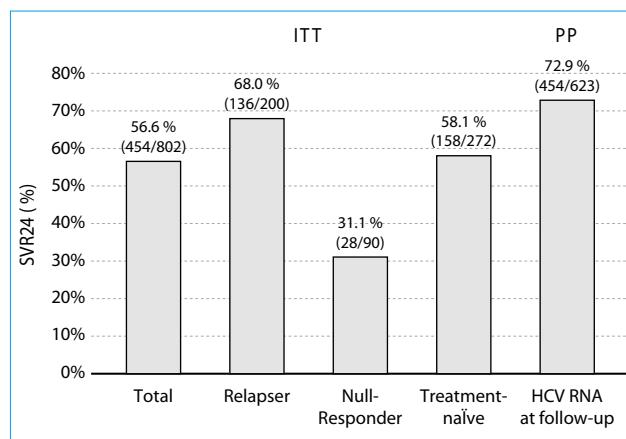


Fig. 3. Sustained Virological Response 24 weeks after end of treatment (SVR24)

Рис. 3. Устойчивый вирусологический ответ на 24-й неделе после окончания лечения

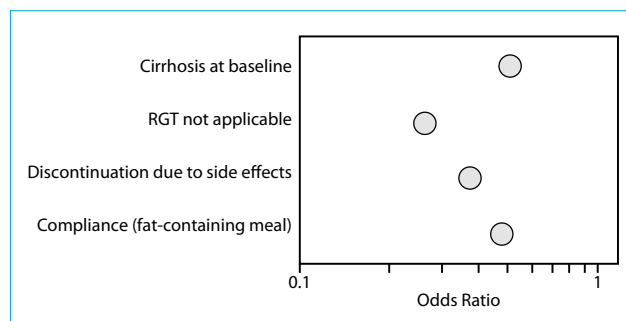


Fig. 4. Odds ratio values of the multiple logistic regression analysis

Рис. 4. Оценка факторов успешного исхода терапии с использованием анализа множественной логистической регрессии

tion. A discontinuation of the therapy due to adverse events was documented for 8.9 % of the patients.

During the treatment, a total of 4,650 non-serious adverse events (AEs) were reported in 774 of the 802 patients (96.5 %). In accordance with MedDRA (Version 14.1) these non-serious AEs were most frequently grouped in the system organ classes (SOC) "general disorders and administration site conditions" (65.3 % of the patients), "skin and subcutaneous tissue disorders" (60.5 %) and "gastrointestinal disorders" (57.7 %). 3443 of the 4650 events (74.0 %) were regarded by the physicians at least as possibly related to TVR.

A skin rash was observed in 288 of the 802 patients (35.9 %). In 14 cases (1.8 %) of pre-treated patients and 4 cases (0.5 %) of therapy-naïve patients this adverse event presented as serious. However, a change of the TVR dosage or a TVR discontinuation was only realized in 29 patients. Anaemia was observed in 727 of the 802 patients (90.6 %) (see above). A change of TVR dosage or discontinuation was only reported for 8 patients.

In 137 of the 802 patients (17.1 %), a total of 234 serious adverse events (SAEs) were documented. 113 of the 234 SAEs (48.3 %) were reported as at least possibly related to TVR by the physician. The outcome of 169 of the 234 SAEs (72.2 %) were reported as being resolved by the end of the study. The outcome of 23 SAEs (9.8 %) was reported as resolved with consequences.

During the observation period 6 patients died (0.7 %), for whom a total of 10 SAEs were reported. In 5 of the 6 patients, no association with the treatment was apparent, or it was doubtful or not stated. One case of gastroenteritis, sepsis and multi-organ failure was assumed to be treatment associated.

Treatment costs

Averaged for all patients the total therapy costs per patient were €43,026 ($\pm$ €12,873 SD) for previously untreated patients and €44,071 ($\pm$ €15,311) for pre-treated patients. In addition, the costs associated with the follow-up period were €668 ($\pm$ €2,116) per patient for previously untreated and €921 ($\pm$ €2,868) for previously treated patients.

As Table 2 shows, the TVR-based therapy accounts for the major portion of the HCV-related costs. The costs for laboratory tests, consultations with other physicians, hospitalizations and further HCV-related concomitant medications played a subordinate role.

From an economic perspective, per-patient costs from the societal perspective during treatment were estimated at 4,054€ ($\pm$ €8,044). Apart from occupational disability (€8.25) and incapacity to earn an income (€66.87), these costs mainly consist of costs for short-term sick-leaves (3,979€/4,054€ (98 %).

In the subgroup of 169 patients with therapy failure (i.e. patients failed to achieve SVR24) the total costs for the therapy period were €38,606 ($\pm$ €14,178.93) per patient and thereby lower than the average costs in the entire group.

For the 17 patients with application of the stopping-rule due to lack of treatment response the total costs for the therapy period were €19,880 ($\pm$ €7,470) per patient and for the 133 patients eligible for the shortening of the therapy (RGT) the costs were €42,364 ($\pm$ €8,150) per patient.

From the perspective of the health insurance providers the follow-up period caused further costs of €668 ($\pm$ €2,116) for pre-treated patients and €921 ($\pm$ €2,868) for treatment naïve patients. From an overall economic perspective, further costs of €1,239 ($\pm$ €3,884) arose during the follow-up period, mainly due to short-term sick-leaves (€1,173 respectively €1,239).

Use of resources

On average, every patient visited the study centre 14.6 ± 10.1 times during the treatment duration, which roughly corresponds to two visits per month.

Table 2. HCV-related therapy costs per patient [€] (NHI perspective)

Таблица 2. Стоимость лечения вируса гепатита С из расчета на одного пациента (евро) (по данным Национального индекса здоровья ННН)

	Previously untreated patients Пациенты, не проходившие лечение ранее (N = 272)	Previously treated patients Пациенты, проходившие лечение ранее (N = 520)
Visits to the study centre Посещения исследовательского центра	328.79 $\pm$ 213.55	325.35 $\pm$ 182.98
Diagnostics Диагностика	800.90 $\pm$ 219.93	818.25 $\pm$ 225.10
Laboratory Лабораторные исследования	26.72 $\pm$ 15.22	27.51 $\pm$ 13.86
Visits to other physicians Посещения других врачей	21.98 $\pm$ 61.99	25.13 $\pm$ 57.45
Sick leaves Денежное пособие по болезни	1,483.17 $\pm$ 4,017.30	2,117.30 $\pm$ 5,545.78
Telaprevir-based treatment Лечение на основе Телапревира	40,038.51 $\pm$ 11,840.63	40,251.03 $\pm$ 13,041.13
HCV-related concomitant medication Лечение сопутствующими препаратами	12.40 $\pm$ 181.91	4.69 $\pm$ 48.01
Hospitalisations Госпитализация	313.46 $\pm$ 1,086.93	501.71 $\pm$ 1,564.80
Total costs (€) Общая стоимость (€)	43,025.92 $\pm$ 12,872.55	44,070.97 $\pm$ 15,310.81

Mean value $\pm$ standard deviation (SD); the mean values are based on all patients.

Среднее значение $\pm$ среднее отклонение; средние значения рассчитаны с учетом всех пациентов.

For most patients, diagnostic and laboratory tests were conducted regularly. 34.8 % ($n = 279/802$) of the patients also consulted other physicians. 11.1 % ($n = 89/802$) of the patients were admitted to hospital due to the HCV disease during the observation period, whereas 35.8 % ($n = 287/802$) of the patients reported HCV-related sick leaves.

The HCV-related consumption of resources during the therapy for pre-treated and treatment naïve patients is represented in Table 3.

A follow-up examination was conducted on average 26.1 ± 5.8 weeks after the end of treatment. During the follow-up period, every patient visited the study centre on average 2.6 ± 2.4 times. Diagnostic tests were performed for 25.9 % ($n = 208/802$)

and laboratory tests for 80.2 % ($n = 643/802$) of the patients. 7.5 % ($n = 60/802$) of the patients reported visiting other physicians. Hospital admissions due to the HCV disease occurred rarely (3.2 %; $n = 26/802$) and HCV-related cases of sick leave were reported by 17.5 % ($n = 140/802$) of the patients.

Discussion

Prior to the introduction of the protease inhibitors, the dual combination of pegylated interferon and ribavirin with SVR rates of 40–50 % was the standard treatment for patients with chronic Genotype 1 hepatitis C for roughly 10 years [4]. In the registration trials the triple combination with the ad-

Table 3. The HCV-related consumption of resources

Таблица 3. Расходы, связанные с лечением вируса гепатита С

	Treatment naïve patients Пациенты, не проходившие лечение ранее (наивные) ($N = 272$)	Pre-treated patients Пациенты, проходившие лечение ранее ($N = 520$)
Visits to the study centre per patient* Посещения исследовательского центра, на одного пациента*	14.8 ± 11.1	14.6 ± 9.5
Telaprevir intake (weeks)* Прием Телапревира (кол-во недель)*	11.8 ± 2.8	11.2 ± 2.8
Ribavirin intake (weeks)* Прием Рибавирина (кол-во недель)*	29.5 ± 12.7	32.4 ± 15.7
Peg-Interferon application (weeks)* Прием Пегинтерферона (кол-во недель)*	28.5 ± 12.1	32.2 ± 15.5
Concomitant medication against HCV Сопутствующее лечение против вируса гепатита С	3.3 %	3.7 %
Diagnostics Диагностика	73.5 %	75.2 %
Laboratory tests Лабораторные тесты	100.0 %	99.8 %
Visits to other physicians Посещения других врачей	28.3 %	38.3 %
Hospitalisations Госпитализация	9.2 %	12.3 %
Hospital days per patient* Количество дней, проведенных в стационаре на одного пациента*	1.8 ± 17.1	1.3 ± 5.1
Sick leave Денежное пособие по болезни	39.0 %	34.0 %
Days of sick leave per patient* Количество дней отпуска по болезни на одного пациента*	39.3 ± 84.3	47.6 ± 105.7
Incapacity to work Нетрудоспособность	0.4 %	1.2 %
Occupational disability Утрата профессиональной трудоспособности	1.1 %	1.2 %
Further measures Иные затраты	5.2 %	4.6 %

* Mean values $\pm$ standard deviation; the mean values are based on all patients.

* Среднее значение $\pm$ среднее отклонение; средние значения рассчитаны с учетом всех пациентов.

ditional protease inhibitor telaprevir (TVR) over 12 weeks resulted in significantly higher SVR rates of up to 75 % for treatment naïve patients and about 64 % for pre-treated patients. The latter group was composed of 83 % SVR for relapsers, 59 % for partial-responders and 29 % for null responders [11].

The current data were based on a non-interventional, prospective study. As no study-specific instructions are present, in contrast to clinical trials, a large portion of data is not available as the patients dropped out during treatment and data surveys were no longer done. According to an ITT analysis 454 of the 802 patients (56.6 %) achieved a SVR. For treatment naïve patients the SVR rate was 58.1 %.

24 weeks after the end of treatment 130 of the 802 patients (16.2 %) were lost-to-follow-up and for 49 patients (6.1 %) no HCV-RNA levels were documented for the follow-up examination. If these patients are excluded from the calculation of the virological response (per protocol analysis) the SVR24 was achieved by 72.9 % of all patients.

Overall, these real-world data reflect the virological response that was determined in the clinical trials. However, at a slightly lower level. A possible explanation is the loss of patients during the daily collection of data, because of a lack of close monitoring. But further, this may also reflect the importance of keeping the patients motivated during the therapy and observational period. This may be somewhat easier when carried out within the scope of a clinical trial, and be carried out with more commitment than it is possible under routine real-world conditions.

Klass et al. (2012) described a trend towards more difficult to treat HCV patients based on epidemiological data in relation to chronic hepatitis C in Germany published by Hueppe et al. (2008) [12, 2]. The presented data are in line with this as 14.8 % of the patients in this study already had a liver cirrhosis and 30.7 % a fibrosis at baseline.

The tolerability of the TVR-based triple therapy was consistent with the expectations. The discontinuation rate of 8.9 % (71/802 patients) due to side-effects presented to be lower than the 15 % reported by Zeuzem et al. (2011) [11]. Attention was given to the occurrence of rashes and anaemia over the course of the therapy. The appearance of a rash was observed in 35.9 % (288/802) of the patients, of which 18 cases (2.2 %) this adverse event was rated serious. However, discontinuation or change of TVR dose took place in only 29 patients (7.7 %). Anaemia was observed in nearly all patients (90.6 %), a change of the TVR treatment was, however, only documented for 8 (1.0 %) patients.

The consideration of the application of the stopping-rule within this observational study shows various aspects. Only 3.2 % of the patients fulfilled the requirements for the application of the stopping-rule. In 65 % of these patients the treatment was stopped, in 23 % it was not stopped and for 12 % this remained unknown. Concerning the frequency

of occurrence, the stopping-rule is of rather minor importance in everyday clinical routine. Whether the non-application with 35 % of the eligible patients was an intentional decision made against the rule, or was rather an oversight of the possibility cannot be answered based on the available data. However, it must be noted that out of 9 patients without the stop, one patient achieved an SVR24. From an economic perspective, the application of the stopping-rule is able to show a distinct cost reduction: whereas the average costs for patients with therapy failure were €38,606 per patient, the costs for the application of the stopping-rule were nearly halved with an average of €19,880 per patient.

The possibility of a shortening of the treatment duration (RGT) was present in 275/802 (34.3 %) of the patients and was utilised for 133/275 (48.4 %) of these. It presented more frequently for treatment naïve (54.8 %) than for pre-treated (24.2 %) patients. The significance of the RGT appears more based on early indications for a successful therapy and therefore to relieve stress on patients. From an economic perspective, in the case of the patients whose treatment was shortened there were no decisive cost savings compared to the average treatment costs across all patients.

The data presented from the TEPS study describe the application of the protease inhibitor TVR that was introduced into routine clinical practice in 2011. Compared to the previously applied dual standard therapy with peg-interferon and ribavirin, the new TVR-based triple therapy in HCV-Genotype 1 patients represented a therapeutic breakthrough. With improved therapeutic response and manageable tolerability, it also offered the possibility of a RGT and a shortening of treatment duration for many patients.

From today's perspective, further Direct Acting Antivirals (DAAs) have become additionally available as therapeutic options, which have led to a further improvement of the response rates and above all also the possibility for oral intake. In consequence, a wide range of therapeutic options is available for the treatment of the chronic Hepatitis C, which offer promising and more tolerable treatment options, also in difficult to treat conditions – e.g. advanced disease, liver cirrhosis and co-infections. At the same time the demands on treating physicians are increasing when it comes to choosing the right treatment option, convincing the patients about the necessity of adherence and also undertaking the recommended decisions over the course of the treatment. The real-world data of this study show that these recommendations were not always followed with respect to the rules available at the time of the data survey. To what extent an individual reason for tailoring the individual therapy and hereby intentionally not applying the rules cannot be clarified based on the available data. In at least one case, however, a rule was not applied for the benefit of the patient and an SVR was nevertheless achieved.

The further development of new guidelines and implementation of clinical trial data in real-world settings of the treatment of chronic Hepatitis C is therefore both, an opportunity as well as a challenge for all those involved. Today, a good basis for overcoming these challenges is offered by the

German Hepatitis C register (Deutsches Hepatitis C Register, DHC-R), which gathers prospective, non-interventional information on the use of many available HCV treatments in Germany on behalf of the German Liver Foundation (Deutsche Leberstiftung).

References / Литература

1. Robert-Koch-Institut. Virushepatitis C im Jahr 2013. Epidemiologisches Bulletin. 2014;31:275–88. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31_14.pdf?__blob=publicationFile
2. Hüppe D., Zehnter E., Mauss S., Böker K., et al. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany-an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units (in German). Z Gastroenterol. 2008;46(1):34–44. DOI: 10.1055/s-2007-963691
3. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S., Schirmacher P., et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection (in German). Z Gastroenterol. 2010;48(2):289–351. DOI: 10.1055/s-0028-1110008
4. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J., et al. Peg Interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med. 2009;361(6):580–93.
5. Herber A., Berg T. Hepatitis C – neue Behandlungen. MedWelt. 2011;62:119–31.
6. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405–16.
7. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., Nelson D.R., et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;365(11):1014–24.
8. Trembling P.M., Tanwar S., Rosenberg W.M., Dushenko G.M., et al. Treatment decisions and contemporary versus pending treatments for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(12):713–28.
9. Sarrazin C., Berg T., Cornberg M., Dollinger M., et al. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C (in German). Z Gastroenterol. 2012;50(1):57–72.
10. Mauss S., Böker K., Buggisch P., Christensen S., Hofmann W. P., Schott E., Pfeiffer-Vornkahl H., Alshuth U., Hüppe D. Real-life experience with first generation HCV protease inhibitor therapy in Germany: The prospective, noninterventional PAN cohort. Z Gastroenterol. 2015;53(7):644–54.
11. Zeuzem S., Andreone P., Pol S., Lawitz E., et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2417–28.
12. Klass D.M., Hinrichsen H., Boeker K.H., et al. Hepatitis C Population in Germany, Changing over Time. Poster presented at the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, USA, 2012.

Information about the authors

Thomas Berg* — Prof. Dr. med., Section Hepatology, Clinic for Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig.
Contact information: Thomas.Berg@medizin.uni-leipzig.de; 04103, Leipzig, Liebigstrasse, 20, Germany.

Peter Buggisch — Dr. med., ifi-institute for Interdisciplinary Medicine.
Contact information: buggisch@ifi-medin.de; 20099, Hamburg, Lohmühlenstrasse, 5, Germany.

Dietrich Hüppe — Dr. med., Center for Hepatogastroenterology.
Contact information: hueppe.herne@t-online.de; 44623, Herne, Wiescherstrasse, 20, Germany.

Stefan Mauss — Dr. med., Center for HIV and Hepatogastroenterology.
Contact information: stefan.mauss@center-duesseldorf.de; 40237, Düsseldorf, Humboldtstrasse, 18, Germany.

Heiner Wedemeyer — Univ. Prof. Dr. med., Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen.
Contact information: Heiner.Wedemeyer@uk-essen.de; 45147, Essen, Hufelandstrasse, 55, Germany.

Gerlinde Teuber — Priv.-Doz. Dr. med., Practice for Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: gerlinde.teuber@t-online.de; 60594, Frankfurt, Schulstrasse, 31, Germany.

Сведения об авторах

Берг Томас* — доктор медицинских наук, профессор, подразделение гепатологии, Клиника гастроэнтерологии и ревматологии, Университетская больница Лейпцига.
Контактная информация: Thomas.Berg@medizin.uni-leipzig.de; 04103, г. Лейпциг, Либигштрассе, 20, Германия.

Буггеш Питер — доктор медицинских наук, ИФИ — Институт междисциплинарной медицины.
Контактная информация: buggisch@ifi-medin.de; 20099, г. Гамбург, Лохмюленштрассе, 5, Германия.

Хюппе Дитрих — доктор медицинских наук, Центр гепатогastroэнтерологии.
Контактная информация: hueppe.herne@t-online.de; 44623, г. Херне, Вишерштрассе, 20, Германия.

Маусс Штефан — доктор медицинских наук, Центр ВИЧ и гепатогastroэнтерологии.
Контактная информация: stefan.mauss@center-duesseldorf.de; 40237, г. Дюссельдорф, Гумбольдтштрассе, 18, Германия.

Ведемейер Хайнер — доктор медицинских наук, профессор университета, кафедра гастроэнтерологии и гепатологии, Университетская больница Эссена, Университет Дуйсбург-Эссен.
Контактная информация: Heiner.Wedemeyer@uk-essen.de; 45147, г. Эссен, Хуфеландштрассе, 55, Германия.

Тойбер Герлинде — доктор медицинских наук, приват-доцент, Гастроэнтерологическая и гепатологическая практика.
Контактная информация: gerlinde.teuber@t-online.de; 60594, г. Франкфурт-на-Майне, Шульштрассе, 31, Германия.

Thomas Lutz — Dr. med., Infektiologikum Frankfurt.
Contact information: lutz@infektiologikum.de;
60596, Frankfurt, Stresemannallee, 3, Germany.

Sven Wegner — Dr., Janssen-Cilag GmbH.
Contact information: swegner2@its.jnj.com;
41470, Neuss, Platz, 1, Germany.

Kerstin Stein — Dr. med., Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital of Magdeburg.
Contact information: hepatologie-magdeburg@web.de;
39104, Magdeburg, Breiter Weg, 228, Germany.

Holger Hinrichsen — Doz. Dr. med., Practice for Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: holger.hinrichsen@gastroenterologie-kiel.eu;
24105, Kiel, Feldstrasse, 5–7, Germany.

Лутц Томас — доктор медицинских наук, Центр междисциплинарного исследования инфекционных заболеваний «Инфектиологикум Франкфурт».
Контактная информация: lutz@infektiologikum.de;
60596, Франкфурт-на-Майне, Штресеманналее, 3, Германия.

Вегнер Свен — доктор наук, ООО «Яссен-Силаг».
Контактная информация: swegner2@its.jnj.com;
41470, Нойс, Площадь, 1, Германия.

Штайн Керстин — доктор медицинских наук, кафедра гастроэнтерологии, гепатологии и инфекционных заболеваний, Университетская больница Магдебурга.
Контактная информация: hepatologie-magdeburg@web.de;
39104, Магдебург, Брайтер Виг, 228, Германия.

Хинрихсен Хольгер — доктор медицинских наук, доцент, Гастроэнтерологическая и гепатологическая практика.
Контактная информация: holger.hinrichsen@gastroenterologie-kiel.eu;
24105, Киль, Фельдштрассе, 5–7, Германия.

Received: 27.09.2018 Accepted: 26.11.2018
Поступила: 27.09.2018 Принята: 26.11.2018

Редакционный комментарий

В свое время препарат Телапревир стал первым препаратом с прямым противовирусным действием, который расширил возможности лечения пациентов с гепатитом С. Проведение терапии стало возможным пациентам с циррозом печени, с отсутствием ответа на предшествующее лечение, с рецидивом после лечения, пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Включение препарата в схемы противовирусного лечения стало революционным решением, которое привело к увеличению продолжительности жизни пациентов, что, в свою очередь, изменило структуру заболеваний печени среди находящихся в листе ожидания трансплантации пациентов. Так, по данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва, Российская Федерация) в 2018 г. снизилась доля пациентов с вирусным HCV-индуцированным циррозом печени, которым была проведена трансплантация печени. Аналогичная тенденция наблюдается во всем мире (см., например, [Belli L.S., Perricone G., Adam R., Cortesi P.A., et al. Impact of DAAs on Liver Transplantation: Major Effects on the Evolution of Indications and Results. An ELITA Study Based on the ELTR Registry. J. Hepatol. 2018;69(4):810–817]). Телапревир стал платформой для создания новых безопасных и высокоэффективных препаратов в лечении пациентов с гепатитом С. Учитывая важную историческую значимость препарата Телапревир, редакция посчитала нужным и интересным публикацию результаты собственного опыта применения препарата в клинической практике в Германии.

Редакционная коллегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»

Editorial comment

At the time, Telaprevir was the first drug exhibiting a direct antiviral effect. This expanded the possibilities of treating patients with hepatitis C. As a result, it became possible to treat patients suffering from liver cirrhosis, as well as those with no response to previous treatment, a relapse after treatment or severe co-morbidities. The inclusion of this drug into antiviral treatment regimens was a revolutionary decision, which led to an increase in the life expectancy of patients and a subsequent change in the structure of liver diseases among patients on the waiting list for transplantation. Thus, according to the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Moscow, Russian Federation), in 2018, the number of patients with HCV-induced liver cirrhosis who had underwent liver transplantation decreased. A similar trend is currently observed all around the world (see, for example, [Belli L.S., Perricone G., Adam R., Cortesi P.A., et al. J. Hepatol. 2018; 69(4):810–817]). Telaprevir has become a platform for creating new safe and highly effective drugs for treating patients with hepatitis C. Considering the historical significance of Telaprevir, the editors believe it necessary and expedient to publish the practical experience of using this drug in clinical practice in Germany.

Editorial Board of the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением

И.В. Логачева¹, Т.А. Рязанова^{1,2}, В.Р. Макарова^{1,2}, О.В. Сурнина²

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Российская Федерация

² БУЗ УР «Республиканский клинично-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности изменений со стороны сердца и сосудов у тучных мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сочетанной кардиальной патологией при метаболически нездоровом фенотипе (МНЗФ) и установить наличие взаимосвязи между поражением печени и патологией сердца и сосудов.

Материалы и методы. Обследовано 112 мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) 1–3 степени, находящихся на стационарном лечении в Республиканском клинично-диагностическом центре, в возрасте $61,2 \pm 1,7$ года. Больные разделены на 3 группы: 29 человек с ИМТ до 25 кг/м^2 (I группа), 43 человека с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) — II группа, 40 человек — с ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) — III группа. Для диагностики НАЖБП и ИБС проводились необходимые лабораторные и неинвазивные инструментальные исследования (ультразвуковое исследование — УЗИ печени и эластометрия — FibroScan), измерялась толщина интраабдоминального (ТИЖ) и эпикардиального жира (ТЭЖ), рассчитывался индекс висцерального ожирения (VAI), оценивались структурные и функциональные параметры сердца и сосудов, показатели эндотелиальной дисфункции.

Результаты. У тучных пациентов при выраженных признаках НАЖБП возрастали показатели ВО (ТЭЖ, ТИЖ, VAI), которые прямо коррелировали с параметрами жировой дистрофии печени. Показана ассоциация между наиболее значимыми структурно-функциональными показателями сердца (индексом массы миокарда, объемом левого предсердия), сосудов (эндотелий-зависимой вазодилатацией, величиной комплекса интимомедиа общей сонной артерии) и НАЖБП; коэффициенты корреляции возрастали по мере прогрессирования жировой инфильтрации и признаков фиброза печени.

Выводы. Результаты исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и основными маркерами висцеральных жировых депо (ТЭЖ, ТИЖ, индексом VAI), что повышает опасность кардио-васкулярных осложнений. НАЖБП сопровождается дисфункцией эндотелия, изменением наиболее значимых параметров ремоделирования сердца и сосудов, ассоциированных с прогрессированием патологических изменений паренхимы печени и увеличивающих кардиометаболический риск у больных с МНЗФ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически нездоровый фенотип, маркеры висцеральных жировых депо

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Сурнина О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37>

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity

Irina V. Logacheva¹, Tatyana A. Ryazanova^{1,2}, Viktoria R. Makarova^{1,2}, Olga V. Surnina²

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

² Republican Clinical Diagnostic Centre, Izhevsk, Russian Federation

Aim. In this research, we set out to study organic changes in the heart and blood vessels of obese men suffering from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with cardiac pathology in the metabolically unhealthy phenotype (MUHP). Another objective consisted in establishing a relationship between liver damage and the pathology of the heart and blood vessels.

Materials and methods. A group of 112 men (male) aged 61.2 ± 1.7 diagnosed with the ischemic heart disease (IHD) and stage 1–3 arterial hypertension (AH) were examined during the stationary treatment in the Republican Clinical Diagnostic Centre (Izhevsk, Russia). The patients were divided into 3 groups according to their body mass index (BMI): 29 men with a BMI under 25 kg/m^2 (I group); 43 overweight men a BMI over 25 kg/m^2 (II group); 40 men with obesity and a BMI above 30 kg/m^2 (III group). Laboratory and non-invasive instrumental examinations required for the diagnostics of NAFLD and IHD were carried out, including liver ultrasound and FibroScan elastometry. Other examinations included the measurement of the intra-abdominal adipose tissue (IAT) and epicardial adipose tissue (EAT) thickness, the calculation of the visceral adiposity index (VAI), the estimation of endothelial dysfunction indicators, as well as the assessment of the structural and functional parameters of the heart and blood vessels.

Results. In obese patients with pronounced NAFLD signs, IAT, EAT and VAI indicators are shown to increase in direct correlation with the parameters of liver steatosis. A relationship is established between the most significant structural and functional indicators of the heart (myocardial mass index, volume of the left atrium), blood vessels (endothelium-dependent vasodilation, the size of the intima-media complex of the common carotid artery) and NAFLD. It is demonstrated that the correlation coefficients grow with the progression of fatty infiltration and liver fibrosis signs.

Conclusions. The results of the study have revealed a connection between the NAFLD presence and the main markers of visceral fat depots (IAT, EAT, VAI), which is shown to increase the risk of cardio-vascular complications in such patients. NAFLD is accompanied by endothelial dysfunction and a change in the most significant parameters of cardiac and vascular remodelling. These parameters manifest the progression of pathological changes in the liver parenchyma, which increases the cardio-metabolic risk in patients with MUHP.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic unhealthy phenotype, markers of visceral fat depots

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

For citation: Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Makarova V.R., Surnina O.V. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiac Patients with Overweight and Obesity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание, ассоциированное с инсулинорезистентностью (ИР), характеризующееся жировой инфильтрацией более 5 % гепатоцитов, при отсутствии злоупотребления алкоголем в гепатотоксичных дозах (более 40 г этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин) [1]. Выделяют три клинко-морфологические формы НАЖБП: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП). Согласно российскому исследованию DIREG 2, НАЖБП была диагностирована у 37,3 % ($n = 50\,145$ чел.): НАС — у 75,6 % пациентов, НАСГ — у 24,4 %, при этом 80,5 % пациентов имели ИМТ $> 27 \text{ kg/m}^2$, абдоминальное ожирение (АО) — 67,2 % [2]. В западных странах распространенность НАЖБП среди взрослого населения колеблется от 17 до 46 % [3]. По сводным данным метаанализа (на основании 21 когортного исследования) установлено, что ожирение приводит к увеличению риска НАЖБП в 3,5 раза [4].

Ведущая роль в формировании НАЖБП при ожирении принадлежит инсулинорезистентности (ИР), которая сопровождается развитием гипергликемии, гиперинсулинемии и приводит к активации липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК) и формированием стеатоза печени. В последующем, в резуль-

тате оксидативного стресса, сопровождающегося избытком СЖК, истощением запасов АТФ, усилением микросомального окисления липидов с образованием активных форм кислорода и развитием пероксидации липидов, развивается НАСГ с некровоспалительными изменениями в гепатоцитах [5]. Инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, увеличивает активность рецепторов липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), синтез эндогенного холестерина (ХС) и коллагена в клетках сосудистой стенки, приводя к развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса.

Как известно, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связан с развитием дислипидемии. Атерогенная дислипидемия при НАЖБП проявляется повышением уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), уменьшением содержания липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Клинические наблюдения продемонстрировали, что НАЖБП может быть независимым фактором риска (ФР) развития атеросклероза вследствие локальной избыточной экспрессии медиаторов воспаления с повреждением эндотелия [6]. Установлена взаимосвязь между атеросклеротическим поражением сосудов и выраженностью НАЖБП, развитием эндотелиальной дисфункции и степенью гистологических изменений в печени [7, 8, 9]. Оказалось, что атеросклеротические бляшки выявля-

ются у 57,8 % больных с НАЖБП против 37,5 % больных без НАЖБП ($p < 0,001$) [10].

НАЖБП сопровождается структурно-геометрическими и функциональными нарушениями сердца (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, дилатация камер сердца) [11]. Тяжесть структурно-функциональных нарушений сердца коррелирует с выраженностью поражения печени [12, 13]. У больных с НАЖБП наблюдалось увеличение толщины эпикардального жира (ТЭЖ). В единичных исследованиях обнаружена связь между ТЭЖ и степенью тяжести выраженности НАС, продемонстрирована корреляция стеатоза печени и гепатомегалии с толщиной интраабдоминального жира (ТИЖ) [14, 15]. Величина ТИЖ более 47,6 мм у мужчин рассматривается в качестве предиктора развития ИБС и метаболических нарушений [16]. Таким образом, НАЖБП при висцеральном ожирении (ВО) является не только маркером, но и предиктором развития ССЗ. Более того, в концепции новых национальных клинических рекомендаций по ожирению указывается, что НАЖБП (1 степень, соответствующая жировому гепатозу) относится к заболеваниям, ассоциированным с ожирением [17]. Далее, в рекомендациях предлагается выделять больных с метаболически нездоровым фенотипом (МНЗФ), то есть имеющих нормальный или избыточный вес с преимущественно ВО и наличием, как минимум, двух аномальных метаболических маркеров (окружность талии — $OT > 112$ см, $OT/ОБ > 0,9$, уровень ТГ $\geq 1,70$ ммоль/л, глюкоза крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс НОМА-IR $> 2,52$, ХС ЛВП $< 1,04$ ммоль/л, повышение АД $> 140/90$ мм рт. ст.).

Итак, несмотря на большое число исследований, посвященных изучению патогенеза НАЖБП при сердечно-сосудистой патологии, появляются новые данные о роли висцеральных жировых депо, обнаруживаются пробелы, касающиеся их связи с НАЖБП у больных с МНЗФ, не совсем ясна ассоциация НАЖБП с маркером дисфункции жировой ткани — индексом висцерального ожирения (VAI) [18, 19]. Указанное выше предполагает изучение состояния СС-системы при НАЖБП у больных кардиальной патологией и установление наличия взаимосвязи между НАЖБП и поражением сердца и сосудов.

Цель исследования: изучить особенности изменений со стороны сердца и сосудов у тучных мужчин с НАЖБП и сочетанной кардиальной патологией при МНЗФ и установить наличие взаимосвязи между поражением печени и патологией сердца и сосудов.

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 112 мужчин с ИБС и АГ 1–3-й степени, находящихся на стационарном лечении в Республиканском клинико-диа-

гностическом центре, в возрасте $61,2 \pm 1,7$ года, среди которых 29 человек с ИМТ до 25 кг/м^2 (I группа), 43 человека с избыточной массой тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) — II группа, 40 человек — с ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) — III группа. Все пациенты имели 4 (высокую) стадию кардиометаболического риска по шкале CMDS и относились к МНЗФ [17]. В качестве контроля исследовались больные с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) без ИБС (30 чел.) с ИМТ до 25 кг/м^2 (контрольная группа). Критериями исключения являлось: употребление алкоголя в токсической дозе (более 40 г/сут этанола для мужчин), повреждение печени токсической, лекарственной, вирусной, алиментарной, наследственной природы, наличие сопутствующих заболеваний, прямо или косвенно влияющих на состояние печени, обострение любого хронического заболевания, сахарный диабет, острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда), симптоматическая АГ, ХСН IV ФК, постоянная форма фибрилляции предсердий, инвазивные хирургические вмешательства менее 6 мес., а также больные, не подписавшие информированного согласия на участие в исследовании.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени, пациенты обследованы по плану, который включал заполнение опросника AUDIT (более 16 баллов — употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью), антропометрический скрининг (индекс массы тела — ИМТ, окружность талии — ОТ, отношение $OT/ОБ$ — окружности талии к окружности бедер), клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg, УЗИ органов брюшной полости [1]. Также в рекомендациях прописана неинвазивная диагностика НАЖБП с помощью тестов ФиброМакс и ФиброМетр, включающих биохимические показатели, некоторые из которых оказались недоступными для наших пациентов, в результате чего мы использовали для исключения алкогольной болезни печени (АБП) показатели аминотрансфераз (АсАТ/АлАТ — коэффициент де Ритиса), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Было проведено исследование основных метаболических ФР с использованием стандартных методов контроля липидного профиля: ХС, ТГ, ХС ЛВП и ХС ЛНП, а также — глюкозы плазмы натощак (ГП_н). Проводился расчет индекса висцерального ожирения (VAI — Visceral adiposity index): $OT/39,68 + (1,88 \times ИМТ) \times ТГ / 1,03 \times 1,31 / ХС ЛВП$ и индекса НОМА-IR по формуле: $инсулин \text{ сыворотки крови натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} / 22,5$; в норме показатель НОМА-IR $< 2,52$.

В качестве неинвазивных методов диагностики использовалось ультразвуковое исследование печени. Определялись следующие морфометрические показатели печени: передне-задний размер (ПЗР)

и косо-вертикальный размеры правой доли (КВР). Была разработана оригинальная шкала, включающая УЗ признаки НАЖБП, проградуированная в баллах, таблица 1. Максимальная выраженность ультразвуковых симптомов НАЖБП соответствовала 13 баллам. Пациенты из II и III группы, набравшие наибольшее количество баллов, направлялись на эластометрию (FibroScan) для оценки наличия или отсутствия фиброза печени. Также для исключения фиброза печени использовалась модифицированная шкала BARD [1].

Для определения толщины интраабдоминальных жировых (ТИЖ) отложений применялось ультразвуковое исследование. При УЗИ верхний порог ТИЖ при умеренном риске ССЗ находится на уровне 70 мм, при высоком риске — 90 мм. Измерение толщины эпикардального жира проводилось в конце систолы между стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда перпендикулярно аортальному кольцу. По литературным данным ТЭЖ составляет 3–9 мм, при его значении >6 мм может являться фактором метаболического или сердечно-сосудистого риска.

Оценка структурных и функциональных параметров сердца выполнялась с помощью эхо- и доплер-эхокардиографии (Эхо-КГ). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводился на основании линейных измерений, полученных в М-режиме под контролем В-режима, определялась толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС_д ЛЖ) и высчитывался объем левого предсердия (ЛП) [20]. Величина комплекса интимомедиа (КИМ) общей сонной артерии определялась при ультразвуковом сканировании линейным датчиком в В-режиме. Функциональное состояние эндотелия оценивали на основании эндотелий-зависимой вазодилатации с манжетной пробой на плечевой артерии (УЗИ).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ и Statistica for Windows 12,0. Все данные представлялись в виде средних арифметических значений и средней ошибки ($M \pm m$). Для установления достоверности различий в группах сравнения использовался t -критерий Стьюдента. Для первичного сравнения данных между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением

Таблица 1. Шкала оценки ультразвуковых признаков НАЖБП

Table 1. A scale for assessing the ultrasound signs of NAFLD

Повышенная эхогенность паренхимы печени Increased echogenicity of the liver parenchyma	норма normal	0
	незначительно повышена mild	1
	умеренно повышена moderate	2
	значительное повышение эхогенности severe	3
Угол правой доли печени The angle of the right lobe of the liver	<75°	0
	>75°	1
Угол левой доли печени The angle of the left lobe of the liver	<45°	0
	>45°	1
Дистальное затухание эхосигнала Distal echo signal loss	нет no	0
	прерывистость диафрагмального контура irregularity of the diaphragmatic contour	1
	диафрагмальный контур не визуализируется diaphragmatic contour is not visualised	2
Структура паренхимы Parenchymal structure	однородная homogeneous	0
	неоднородная heterogeneous	1
«Обеднение» архитектоники печени Liver architectonic “depletion”	отсутствует absent	0
	невыраженное unpronounced	1
	прослеживаемое traceable	2
	отчетливое clear	3
	выраженное pronounced	4
	чрезмерное excessive	5

множественных сравнений в случае выявления достоверных различий. Попарную взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли путем использования регрессионных моделей с определением для значимых предикторов отношения шансов (ОШ, odds ratio) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Работа одобрена этическим комитетом ИГМА (протокол № 585 от 27.02.2018).

Результаты исследования и их обсуждения

Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил $61,2 \pm 1,7$ года. По исходному клиническому статусу группы были идентичные (наличие ИБС, АГ, ХСН диагностированы у 100 % больных), таблица 2.

У больных I группы ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) из основных метаболических параметров увеличенным оказался уровень ТГ, а также величина ТЭЖ (по сравнению с лицами контрольной группы ОШ = 0,0033; ДИ от 0,0006 до 0,0181; $p < 0,0001$). Именно ТЭЖ рассматривается в настоящее время как один из прямых свидетельств наличия ВО [21]. У тучных больных (II группа) и особенно в III группе все показатели метаболического «нездоровья» значительно возрастали, достигая своего максимума у больных с ожирением. Более информативным у тучных больных оказался индекс VAI как маркер дисфункции жировой ткани, отражающий степень ВО и возрастающий, по сравнению с контролем, в 3 раза (ОШ = 0,0028; ДИ от 0,0004 до 0,0175; $p < 0,0001$), так же как и индекс НОМА-IR (ОШ = 0,0026; ДИ от 0,0003 до 0,0261; $p < 0,0001$). Если индекс VAI указывает на нарушение функции распределения жировой ткани, то индекс НОМА-IR определяет выраженное снижение чувствительности тканей к инсулину, особенно при нарастании веса. Кроме того, у тучных больных значимо увеличивалась ТИЖ, также отражающая выраженность ВО. То есть у кардиологических больных диагностируются метаболические нарушения (в возрастающем порядке при увеличении ИМТ) и показатели, являющиеся маркерами ВО, которые предопределяют (формируют) жировую дегенерацию печени [1].

При сборе анамнеза практически у всех больных отсутствовали выраженные клинические проявления патологии печени. У больных I группы с незначительными метаболическими нарушениями (несмотря на некоторые маркеры ВО) биохимические и УЗИ признаки не позволяли диагностировать НАЖБП. У тучных пациентов по активности ферментов, данным шкал и эластометрии (FibroScan) в 100 % была диагностирована НАЖБП, среди которых НАС — у 74 (89,2 %) и НАСГ — у 9 (10,8 %) больных. Отсутствие повышения активности транс-

аминаз, ГГТ, увеличения печени позволяли исключить алкогольную болезнь печени. По данным эластометрии (FibroScan) фиброз F 1–2 определялся у 9 больных (10,8 %) с НАСГ (табл. 3).

В отношении фиброзных изменений в печени наши данные совпадают с результатами недавно опубликованного отечественного исследования, в котором указывается на наличие фиброза различной степени выраженности у 12 чел. с НАС и НАСГ у больных с абдоминальным ожирением [22].

У тучных пациентов при выраженных признаках НАЖБП возрастали показатели интраабдоминальных жировых отложений (ТИЖ). Косо-вертикальный размер (КВР) правой доли печени прямо коррелировал с ТИЖ у больных II и III групп (рис. 1).

Установлена тесная связь между УЗИ-признаками НАЖБП (выраженная в баллах) и маркерами абдоминального ожирения (табл. 4).

Другими словами, при отсутствии клинических и биохимических (повышение активности трансаминаз) признаков поражения печени неинвазивное прицельное УЗИ можно использовать для диагностики НАЖБП у больных кардиологического профиля (при наличии маркеров ВО), которое позволяет визуализировать признаки жировой дистрофии.

Достоверно известно, что жировая инфильтрация печени связана с инсулинорезистентностью и атерогенной дислипидемией [23]. У тучных пациентов подтверждена четкая корреляция между выраженностью проявлений НАЖБП и метаболическими ФР, с особо значимой мерой тесноты взаимосвязи у больных с НАСГ (табл. 5).

При анализе структурно-функциональных показателей ЛЖ и УЗИ-данных НАЖБП продемонстри-

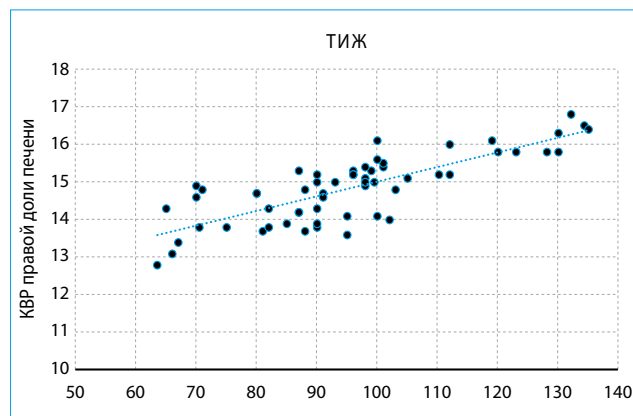


Рис. 1. Взаимосвязь между косо-вертикальным размером (КВР) правой доли печени и толщиной интраабдоминального жира (ТИЖ) у тучных больных с висцеральным ожирением

Fig. 1. Relationship between the oblique-vertical dimension of the right lobe of the liver and the thickness of intra-abdominal adipose tissue (IAT) in patients with visceral obesity

Таблица 2. Клинико-метаболические показатели в исследуемых группах
Table 2. Clinical and metabolic parameters in the studied groups

Показатели	МНЗФ нормальный вес I группа MUHP normal weight Group I n = 29	МНЗФ избыточный вес II группа MUHP overweight Group II n = 43	МНЗФ ожирение III группа MUHP obesity Group III n = 40	МЗФ контрольная группа МНР Control group n = 30
ИМТ (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	22,6 ± 0,6	27,3 ± 0,2***	34,2 ± 0,9***	24,5 ± 0,8
Ожирение I ст First degree obesity n/%	-	-	21/70 %	-
Ожирение II ст Second degree obesity n/%	-	-	7/23,3 %	-
Ожирение III ст Third degree obesity n/%	-	-	2/6,7 %	-
Окружность талии (см) Waist circumference (cm)	86,3 ± 1,4	96,8 ± 1,7***	116,2 ± 2,9***	86,3 ± 1,9
ОТ/ОБ Waist-Hip-Ratio (WHR)	0,89 ± 0,01###	0,95 ± 0,01***###	1,04 ± 0,02***	0,89 ± 0,01
Наличие АГ AH presence n/%	29/100 %	30/100 %	30/100 %	13/43,3 %
Стенокардия II–III ФК Angina FC II-III n/%	29/100 %	31/100 %	30/100 %	-
ХСН II–III ФК CHF FC II-III (n/%)	29/100 %	31/100 %	30/100 %	-
Инсулин Insulin	6,7 ± 0,29 ###	9,8 ± 0,47** ###	19,5 ± 0,78***	6,8 ± 0,47
HOMA-IR	1,57 ± 0,29*** ###	2,55 ± 0,18*** ###	5,12 ± 0,32***	1,52 ± 0,18
ТГ TG	2,32 ± 0,19***^^	3,23 ± 0,11***#	3,41 ± 0,21***##	1,19 ± 0,15
ХС ЛНП LDL cholesterol	2,79 ± 0,15**	3,01 ± 0,17***	3,12 ± 0,18***	2,32 ± 0,08
ХС ЛВП HDL cholesterol	1,25 ± 0,06#	1,18 ± 0,06	1,1 ± 0,05**	1,31 ± 0,05
VAI	1,21 ± 0,19###	1,94 ± 0,29*###	4,47 ± 0,27***	1,28 ± 0,17
ТЭЖ IAT	8,3 ± 0,3***	8,7 ± 0,3***	10,4 ± 0,5***	4,9 ± 0,2
ТИЖ EAT	55,03 ± 3,5	72,4 ± 4,4**	103,1 ± 5,2***	55,3 ± 2,8

Примечания: Здесь и в таблицах 2–7: МЗФ – метаболически здоровый фенотип; МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий I, II, III групп по отношению к контрольной; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – достоверность различий групп I и II в сравнении с III; ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – достоверность различий групп I и III. АГ – артериальная гипертензия, VAI – индекс висцерального ожирения, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер, ТГ – триглицериды, ТИЖ – толщина интраабдоминального жира, ТЭЖ – толщина эпикардиального жира, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, ХС ЛНП и ХС ЛВП – холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности. Notes: Here and in Tables 2–7: MHP is a metabolically healthy phenotype; MUHP is a metabolically unhealthy phenotype; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – significance of differences between I, II, III groups as compared to the control group; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – significance of differences between groups I and II as compared to group III; ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ – significance of differences between groups I and III. AH – arterial hypertension, VAI – visceral adiposity index, BMI – body mass index, WHR – Waist-Hip-Ratio, TG – triglycerides, IAT – intraabdominal adipose tissue thickness, EAT – epicardial adipose tissue thickness, HOMA-IR – insulin resistance index, LDL and HDL cholesterol – low and high density lipoprotein cholesterol.

Таблица 3. Ультразвуковые и биохимические проявления НАЖБП

Table 3. Ultrasound and biochemical manifestations of NAFLD

Показатели Indicators	МНЗФ нормальный вес I группа MUHP normal weight Group I n = 29	МНЗФ избыточный вес II группа MUHP overweight Group II n = 43	МНЗФ ожирение III группа MUHP obesity Group III n = 40	МЗФ нормальный вес контрольная группа MHP normal weight Control group n = 30
Ультразвуковые признаки НАЖБП (баллы) Ultrasonic signs of NAFLD (points)	0,22 ± 0,51	10,60 ± 0,13***	12,20 ± 0,72***	0,19 ± 0,16
АлАТ, Ед/л ALT, U/l	20,8 ± 3,7	28,70 ± 11,87	37,0 ± 10,9	21,1 ± 4,3
АсАТ, Ед/л AST, U/l	20,2 ± 3,5	24,3 ± 6,4	35,2 ± 6,4*	20,6 ± 3,8
АсАТ/АлАТ, коэффициент де Ритиса AST / ALT ratio	0,97 ± 0,32	0,84 ± 0,21	0,95 ± 0,20	0,98 ± 0,34
ГГТ, Ед/л GGT, U/l	29,1 ± 7,1	36,7 ± 12,1	42,6 ± 8,8	27,07 ± 8,8
ЩФ, Ед/л ALP, U/l	136,1 ± 40,3	241,3 ± 43,2	247,6 ± 37,5*	139,4 ± 41,6
Шкала BARD The BARD score	0,020 ± 0,005	0,070 ± 0,004**	0,080 ± 0,005***	0,010 ± 0,003
Эластометрия (FibroScan) F 1–2, кПА Elastometry (FibroScan) F 1–2, kPa	-	4 чел — 9,3 % 7,62 ± 0,74	5 чел — 12,5 % 7,27 ± 0,66	-
Косо-вертикальный размер правой доли печени, см Oblique-vertical dimension of the right lobe of the liver, cm	13,1 ± 1,3	15,5 ± 1,1	16,4 ± 1,1*	12,9 ± 0,9
Переднезадний размер правой доли печени, см Anteroposterior dimension of the right lobe of the liver, cm	11,6 ± 1,0	12,6 ± 1,7	13,5 ± 1,2	11,6 ± 0,9

Примечания: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Notes: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma glutamyltransferase, ALP — alkaline phosphatase.

Таблица 4. Корреляция между НАЖБП (УЗИ баллы) и маркерами абдоминального ожирения у тучных больных

Table 4. Correlation between NAFLD (ultrasound scores) and the markers of abdominal obesity in obese patients

НАЖБП, баллы NAFLD, scores	ИМТ BMI	ОТ WC	ТИЖ IAT thickness	VAI
НАС II группа NAS Group II	0,59**	0,57*	0,62**	0,51**
НАС III группа NAS Group III	0,63**	0,58**	0,61**	0,54**
НАСГ NASH	0,63**	0,58**	0,61**	0,54**

Примечания: Здесь и в таблицах 5, 6: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверность значения коэффициента корреляции; НАС — неалкогольный стеатоз, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Notes: Here and in Tables 5, 6: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — significance of the correlation coefficient value; NAS — nonalcoholic steatosis, NASH — nonalcoholic steatohepatitis.

Таблица 5. Корреляция между НАЖБП (УЗИ баллы) и метаболическими факторами риска у тучных больных

Table 5. Correlation between NAFLD (ultrasound scores) and metabolic risk factors in obese patients

НАЖБП, баллы NAFLD, scores	ХС ЛНП LDL cholesterol	ХС ЛВП HDL cholesterol	ТГ TG	HOMA-IR
НАС II группа NAS Group II	0,63**	-0,49*	0,54***	0,55**
НАС III группа NAS Group III	0,79***	-0,43*	0,61**	0,59**
НАСГ NASH	0,8***	-0,43*	0,63**	0,71**

Таблица 6. Структурно-функциональные показатели левого желудочка и сосудистой стенки ($M \pm m$)

Table 6. Structural and functional parameters of the left ventricular and the vascular wall

Показатели Indicators	МНЗФ нормальный вес I группа MUHP normal weight Group I $n = 29$	МНЗФ избыточный вес II группа MUHP overweight Group II $n = 43$	МНЗФ ожирение III группа MUHP obesity Group III $n = 40$	МЗФ нормальный вес контрольная группа MHP normal weight Control group $n = 30$
ИММ ЛЖ, $г/м^2$ LVMMI, $г/м^2$	$102,3 \pm 6,8^{***}$ ###	$110,5 \pm 5,4^{***}$	$119,6 \pm 5,5^{***}$	$77,2 \pm 5,2$
ТЗС, мм PWD, mm	$10,00 \pm 0,26^{***}$ ###	$10,72 \pm 0,28^{***}$	$11,60 \pm 0,23^{***}$	$7,50 \pm 0,28$
Объем ЛП, $мл/м^2$ Volume of LA, $мл/м^2$	$25,78 \pm 0,80^{***\wedge}$	$28,82 \pm 0,60^{***}$	$29,23 \pm 0,70^{***}$	$21,57 \pm 0,50$
Величина КИМ, мм IMC, mm	$1,10 \pm 0,02^*$	$1,12 \pm 0,08^*$	$1,17 \pm 0,04^{**}$	$0,86 \pm 0,08$
Констрикция ПА, % Constriction of BA, %	$8,10 \pm 0,69$	$9,70 \pm 0,71$	$8,70 \pm 0,82$	дилатация ПА на $10,5 \pm 0,5$ dilatation of BA by 10.5 ± 0.5

Примечания: Здесь и в таблице 7: ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа общей сонной артерии, ЛП — левое предсердие, ПА — плечевая артерия, ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу. Notes: Here and in Table 7: LVMMI — left ventricular myocardium mass index, IMC — common carotid intima-media complex, LA — left atrium, BA — brachial artery, PWD — posterior wall thickness in diastole.

ровано, что при нарастании ИМТ и признаков ВО достоверно увеличивался ИММ ЛЖ, ТЭЖ, толщина задней стенки ЛЖ и объем ЛП, которые были прямо связаны с УЗ-признаками проявлений НАЖБП, таблицы 6, 7. Особо подчеркнем тот факт, что у тучных больных размеры правой доли печени (ПЗР, КВР) имели прямую корреляцию с ТЗС ЛЖ ($r = 0,58$; $p < 0,05$) и объемом ЛП ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

У всех пациентов с МНЗФ диагностирована выраженная эндотелиальная дисфункция и признаки атеросклероза, оцененные по толщине КИМ общей сонной артерии. Корреляционный анализ показал достоверную положительную взаимосвязь между показателями сосудистого ремоделирования и признаками НАЖБП. Самые высокие значения коэффициентов корреляции оказались между показателями величины КИМ и НАЖБП у тучных больных, особенно при наличии фиброза печени, таблица 7.

В результате исследования получен ряд ранжированных предикторов, ассоциирующихся с прогрессированием патологических изменений в паренхиме печени. Среди предикторов выделен новый ряд прогностических факторов (ТЭЖ, ТИЖ, индекс VAI), указывающих на прямую роль параметров ВО, участвующих в формировании жировой инфильтрации печени (табл. 8).

Итак, выраженность ВО (по данным ТЭЖ, ТИЖ, индекса VAI) оказывает негативное влияние на структурно-функциональные показатели сердца и печени. Структурно-функциональные нарушения сердца и сосудов одновременно с жировой инфильтрацией печени при избыточной массе тела и метаболических нарушениях, по-видимому, являются звеньями одной цепи, взаимно отягчающими друг друга и способствующими повышению общего сердечно-сосудистого риска.

Таблица 7. Корреляция между НАЖБП (УЗИ, баллы) и параметрами ремоделирования сердца и сосудов

Table 7. Correlation between NAFLD (ultrasound scores) and heart and vascular remodelling parameters

НАЖБП, баллы NAFLD, scores	ИММ ЛЖ LVMMI	ТЭЖ EAT	КИМ IMC	ЭЗВД EDV
НАС II группа NAS Group II	0,55**	0,42*	0,56**	0,48*
НАС III группа NAS Group III	0,55**	0,52***	0,65**	0,52**
НАСГ NASH	0,55**	0,53***	0,68**	0,52**

Примечание: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.
Note: EDV — endothelium-dependent vasodilation.

Таблица 8. Показатели многофакторного анализа, отражающие значимость основных параметров, ассоциированных с прогрессированием патологических изменений в паренхиме печени

Table 8. Indicators of multivariate analysis reflecting the importance of the main parameters associated with the progression of pathological changes in the liver parenchyma

Показатель Indicator	Значимость Significance	%	Достоверность (p) p-value
ИМТ BMI	0,97	0,07	0,0001
Индекс HOMA IR HOMA IR Index	0,94	0,07	0,0001
ОТ, ОТ/ОБ WC, WTH	0,93; 0,87	0,07; 0,06	0,0001; 0,001
VAI	0,89	0,06	0,001
ТИЖ IAT	0,89	0,06	0,001
Правая доля печени The right lobe of the liver	0,87	0,06	0,001
ТЭЖ EAT	0,87	0,06	0,001
ТГ TG	0,84	0,05	0,002
ТЗС ЛЖ PWD LV	0,82	0,05	0,003
АлАТ ALT	0,74	0,04	0,01

ВЫВОДЫ

НАЖБП диагностируется у кардиологических больных при условии наличия избыточного веса, абдоминального ожирения и выраженных метаболических факторов риска. Жировая инфильтрация печени сопровождается дисфункцией эндотелия, наиболее демонстративной у тучных больных с нарушениями метаболизма.

Результаты исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и основными маркерами висцеральных жировых депо (ТЭЖ,

ТИЖ, индексом VAI), что повышает опасность кардиоваскулярных осложнений.

Наиболее значимые параметры сердечно-сосудистого ремоделирования (ИММ, объем ЛП, величина КИМ), коррелирующие с НАЖБП, наблюдаются у тучных больных в связи с прогрессированием патологических изменений в паренхиме печени.

НАЖБП может служить заболеванием, ассоциированным с висцеральным ожирением, увеличивающим кардиометаболический риск у больных с МНЗФ.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н. 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 колопрокт. 2016;26(2):1–20 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N. 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 Koloproktol. 2016;26(2):1–20 (In Rus.)].
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2015;6:31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Rus J Gastroenterol Hepatol Koloproktol. 2015;6:31–41 (In Rus.)].
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:274–85.
- Li L., Liu D. W., Yan H.Y. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. Obes Rev. 2016;17(6):510–9.
- Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015;10(13):37–43 [Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: the evolution of ideas, pathogenetic accents, approaches to therapy. Trudny patient. 2015;10(13):37–43 (In Rus.)].
- Литовский И.А., Гордиенко А.В. Атеросклероз и гипертоническая болезнь. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. М.: СпецЛит, 2013. 312 с. [Litovskiy I.A., Gordienko A.V. Atherosclerosis and hypertension. Issues of pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow: SpecLit, 2013. 312 p. (In Rus.)].
- Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Кравчук Ю.А. и др. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(1):62–71 [Denisov N.L., Grinevich V.B., Chernetsova Ye.V., Kravchuk Yu.A. et al. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017;27(1):62–71 (In Rus.)].
- Fracanzani A.L., Tiraboschi S., Pisano G. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. Atherosclerosis. 2016;246:208–13.
- Zhang Q.Q., Lu L.G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):78–84.
- Bhatia L., Scorletti E. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. Atherosclerosis. 2016;246:13–20.
- Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. World J Gastroenterol. 2005;11(2):4838–42.
- Lee M.K., Park H.J. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. Cardiovasc Diabetol. 2015;14(88):88–93.
- Jacobs K., Brouha S., Bettencourt R., Barrett-Connor E. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with visceral adiposity but not coronary artery calcification in the elderly. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(9):1337–44.
- Sebastiani G., Alshaalan R., Wong P., Rubino M. et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2015;21(2):6820–34.
- Sabir N., Sermez Y. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. Eur J Ultrasound. 2001;14(2–3):121–8.
- Соловьева А.В., Берстнева С.В., Пронкина В.В. Интраабдоминальный жир — фактор риска поражения гепатобилиарной системы при метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;10:48–9 [Solovyova A.V., Berstneva S.V., Pronkina V.V. Intra-abdominal fat as a risk factor for the hepatobiliary system in metabolic syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2013;10:48–9 (In Rus.)].
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал. 2016;4(132):7–13 [Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Baranova E.I. et al. The concept of new national clinical guidelines for obesity. Russian Journal of Cardiology. 2016;4(132):7–13 (In Rus.)].
- Vongsuwanh R., George J., McLeod D. et al. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2012;57:392–8.
- Petta S., Amato M.C., Di Marco V. et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:238–47.
- Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Авзалова Ф.Р. и др. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. Российский кардиологический журнал. 2017;4(144):40–6 [Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Makarova V.R., Avzalova F.R. et al. Heart remodeling in patients with overweight and obesity with comorbid cardiac disease. Russian Journal of Cardiology. 2017;4(144):40–6 (In Rus.)].
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2016;4(132):89–96 [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Methods for evaluating visceral obesity in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2016;4(132):89–96 (In Rus.)].
- Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Корноухова Л.А. и др. Современные концепции патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами неалкогольной жировой болезни печени. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017;1(12):57–62 [Denisov N.L., Grinevich V.B., Chernetsova E.V., Kornoukhova L.A. et al. Modern concepts of the pathogenesis of atherosclerotic lesions of the vascular wall in patients with abdominal obesity and various forms of non-alcoholic fatty liver disease. Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Centre. 2017;1(12):57–62 (In Rus.)].
- Privitera G., Spadaro L., Alagona C. Hepatic insulin resistance in NAFLD: relationship with markers of atherosclerosis and metabolic syndrome components. Acta Diabetol. 2016;53(3):449–59.

Сведения об авторах

Логачева Ирина Вячеславовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: logiv@udm.ru;
426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.
ORCID: 0000-0002-8544-8423

Рязанова Татьяна Александровна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения ультразвуковой диагностики БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Контактная информация: tatryaz@mail.ru;
426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

Макарова Виктория Равильевна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог отделения нарушений ритма сердца БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Контактная информация: viktoriyama88@mail.ru;
426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

Сурнина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист-эксперт по ультразвуковой диагностике Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; зав. отделением ультразвуковой диагностики БУЗ «Консультативно-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Контактная информация: uzd-ur@mail.ru;
426057, г. Ижевск, ул. Свободы, д. 228.

Information about the authors

Irina V. Logacheva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy with the Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Izhevsk State Medical Academy.

Contact information: logiv@udm.ru;
426034, Izhevsk, Communarov str., 281.
ORCID: 0000-0002-8544-8423

Tatyana A. Ryazanova — Post-Graduate Student, Department of Hospital Therapy with the Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Izhevsk State Medical Academy; Doctor, Ultrasound Diagnostics Department, Republican Clinical Diagnostic Centre.

Contact information: tatryaz@mail.ru,
426034, Izhevsk, Communarov str., 281.

Viktoriya R. Makarova — Department of Hospital Therapy with the Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Izhevsk State Medical Academy; Cardiologist, Department of Cardiac Rhythm Disturbances, Republican Clinical Diagnostic Centre.

Contact information: viktoriyama88@mail.ru,
426034, Izhevsk, Communarov str., 281.

Olga V. Surnina — PhD (Med.), Chief External Specialist — Expert in Ultrasound Diagnostics, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Republican Clinical Diagnostic Centre. Contact information: uzd-ur@mail.ru, 426057, Izhevsk, Svobody str., 228.

Поступила: 13.03.2018 Принята: 17.09.2018
Received: 13.03.2018 Accepted: 17.09.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Динамика соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне терапии алимемазином: результаты неинтервенционной наблюдательной программы («TERRA»)

В.Т. Ивашкин¹, О.З. Охлобыстина¹, М.В. Маевская¹, О.С. Шифрин¹,
З.А. Мамиева¹, Ю.Э. Азимова²

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

² ООО «Университетская клиника головной боли», ФГБУ НИИ Общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен®) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) на фоне коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии).

Материал и методы. В ходе открытого несравнительного неинтервенционного исследования наблюдались 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст составил $39,6 \pm 11,1$ года) с диагнозом «Синдром раздраженного кишечника» — K58 (K 58.0, K58.9), которым был назначен Тералиджен® (алимемазин) с постепенным увеличением дозы с 2,5 до 15 мг в сутки на фоне стандартного симптоматического лечения. Длительность наблюдения составляла 4 недели. Опросник 4ДДТС (4DSQ) использовался для оценки динамики и эффективности лечения в отношении психического состояния, а опросник «7 симптомов за 7 дней» («7 × 7») — для оценки динамики симптомов СРК и сопутствующей функциональной диспепсии (ФД). Оба опросника использовались трижды: до начала лечения, а также через 2 и 4 нед. от начала терапии.

Результаты. Терапия Тералидженом совместно со стандартным симптоматическим лечением определила значимую положительную динамику в самочувствии пациентов вследствие уменьшения таких симптомов, как боль и чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения, ранее насыщение, боль в животе перед опорожнением, вздутие живота, нарушение частоты и консистенции стула. Это отражалось в достоверном и последовательном снижении, суммарного балла по опроснику «7 симптомов за 7 дней» с $19,7 \pm 7,1$ балла (до лечения) до $11,6 \pm 5,9$ — через 14 дней ($p < 0,0001$) и $7,3 \pm 5,6$ балла через 28 дней терапии ($p < 0,0001$). На 18,3 % увеличилось количество пациентов, у которых не было симптомов, полностью редуцировались тяжелые нарушения, а также соответственно возросла на 36,7 и 8,2 % (с 3,3 до 40,0 % и с 11,8 до 20,0 %) доля пациентов с минимальной или легкой степенью выраженности жалоб.

Кроме этого, лечение алимемазином способствовало статистически значимой положительной динамике психоэмоционального состояния: снизился средний уровень дистресса с $14,9 \pm 10,0$ до $7,5 \pm 6,2$ (14-й день) и $4,4 \pm 5,8$ балла (28-й день), возросло на 49,4 % количество пациентов без симптомов дистресса до 91,1 % ($n = 51$) (на 28-й день); уменьшился средний уровень депрессии с $1,7 \pm 2,7$ до $0,5 \pm 1,2$ (14-й день) и $0,5 \pm 1,6$ балла (на 28-й день), возросла на 17,9 % — до 94,6 % ($n = 53$) доля пациентов без депрессии; редуцировался уровень тревоги с $6,0 \pm 6,3$ до $2,9 \pm 4,3$ (14-й день) и $1,5 \pm 3,8$ балла (28-й день), доля пациентов без тревоги увеличилась на 21,4 % — до 96,4 % ($n = 54$) (на 28-й день); понизился уровень соматизации с $13,5 \pm 7,3$ до $8,7 \pm 5,6$ (14-й день) и $5,1 \pm 4,4$ балла (28-й день), доля пациентов без соматизации увеличилась на 52,9 % и составила 92,9 % ($n = 52$) (на 28-й день) (по опроснику 4ДДТС (4DSQ)).

Большинство пациентов хорошо переносили алимемазин в дозе 15 мг/сут. У 15 пациентов наблюдались нежелательные явления, однако не зарегистрированы случаи выраженных и тяжелых побочных реакций, 4 пациентам препарат был отменен из-за повышенной сонливости.

Таким образом, применение алимемазина (Тералиджен®) у пациентов с СРК и сопутствующей ФД на фоне коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) позволяет редуцировать гастроэнтерологические (соматические), а также психические (аффективные, соматоформные) симптомы, улучшает самочувствие пациентов, является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, дистресс, соматизация, опросник 4ДДТС (4DSQ), опросник «7 × 7», алимемазин

Конфликт интересов: Исследование проведено при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Охлобыстина О.З., Маевская М.В., Шифрин О.С., Мамиева З.А., Азимова Ю.Э. Динамика соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне терапии алимемазином: результаты неинтервенционной наблюдательной программы («TERRA»). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):38–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-38-50>

Dynamics of Somatic and Comorbid Mental Disorders (Distress, Anxiety, Somatisation and Depression) in Patients with Irritable Bowel Syndrome during Therapy with Alimemazine: Results of an Non-Interventional Observational Programme (“Terra”)

Vladimir T. Ivashkin¹, Olga Z. Okhlobystina¹, Marina V. Mayevskaya¹, Oleg S. Shifrin¹, Zarina A. Mamieva¹, Yulia E. Azimova²

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

² LLC “University Hospital for Headache”, Moscow, Russian Federation

Aim. This study is aimed at investigating the efficacy and safety of alimemazine (Teraligen®) therapy in patients with irritable bowel syndrome (IBS) associated with comorbid mental disorders (distress, anxiety, somatisation and depression).

Materials and methods. During an open-label, non-comparative and non-interventional study, 60 patients diagnosed with the K58 (K 58.0, K58.9) irritable bowel syndrome were observed (12 men and 48 women, average age 39.6 ± 11.1 years) and treated with Teraligen® (alimemazine) with a gradual dose increase from 2.5 to 15 mg per day against the background of the standard symptomatic treatment used for such states. The observational study lasted for 4 weeks. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) was used to assess the dynamics and effectiveness of the treatment in terms of the patients' mental state, while the “7 symptoms per 7 days” (“7 × 7”) questionnaire was used to assess the dynamics of IBS symptoms and concomitant functional dyspepsia (FD). Both questionnaires were offered to the patients three times: before the start of the treatment and following 2 and 4 weeks of the therapy.

Results. Teraligen therapy along with the standard symptomatic treatment has shown a significant positive dynamics of the patients' state due to the reduction of such symptoms, as pain and burning sensation in the epigastrium, postprandial fullness, early satiety, abdominal pain before defecation, abdominal distension, impaired frequency and quality of defecation. This is confirmed by a reliable and consistent decrease in the total scores of the “7 × 7” questionnaire, with the scores changing from 19.7 ± 7.1 to 11.6 ± 5.9 and 7.3 ± 5.6 before treatment, on the 14th day ($p < 0.0001$) and on the 28th day of therapy ($p < 0.0001$), respectively. The number of patients reporting no symptoms increased by 18.3 %, indicating a complete reduction of severe disorders. The proportion of patients with the minimal or mild severity of complaints increased by 36.7 % and 8.2 % (from 3.3 % to 40.0 % and from 11.8 % to 20.0 %), respectively.

In addition, alimemazine treatment contributed to a statistically significant positive dynamics of the patients' psycho-emotional state. The average level of distress decreased from 14.9 ± 10.0 to 7.5 ± 6.2 (14th day) and to 4.4 ± 5.8 scores (28th day). The number of patients reporting no distress symptoms increased by 49.4 %, reaching 91.1 % ($n = 51$) on the 28th day of treatment. The mean level of depression decreased from 1.7 ± 2.7 to 0.5 ± 1.2 (14th day) and to 0.5 ± 1.6 (28th day), while the proportion of patients without depression increased by 17.9 % and reached 94.6 % ($n = 53$). The anxiety level was reduced from 6.0 ± 6.3 to 2.9 ± 4.3 (14th day) and to 1.5 ± 3.8 scores (28th day), and the proportion of patients without anxiety increased by 21.4 % reaching 96.4 % ($n = 54$) (28th day). The level of somatisation decreased from 13.5 ± 7.3 to 8.7 ± 5.6 (14th day) and to 5.1 ± 4.4 scores (28th day), and the proportion of patients without somatisation increased by 52.9 % and comprised 92.9 % ($n = 52$) (28th day) (according to the 4DSQ). Most of the patients tolerated alimemazine at a dose of 15 mg/day. In 15 patients, minor adverse reactions were observed; however, no cases of pronounced and severe side effects were recorded. In 4 patients, the treatment was cancelled due to increased drowsiness.

Conclusion. It is shown that the application of alimemazine (Teraligen®) in patients with IBS and concomitant FD associated with comorbid mental disorders (distress, anxiety, somatisation and depression) reduces gastroenterological (somatic) and mental (affective, somatoform) symptoms, improves the patients' state of health, thus being confirmed as effective and safe.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, distress, somatisation, 4DSQ, “7 × 7” questionnaire, alimemazine

Conflict of interest: The study was conducted with the support of the JSC Valenta Pharm.

For citation: Ivashkin V.T., Okhlobystina O.Z., Mayevskaya M.V., Shifrin O.S., Mamieva Z.A., Azimova Yu.E. Dynamics of Somatic and Comorbid Mental Disorders (Distress, Anxiety, Somatisation and Depression) in Patients with Irritable Bowel Syndrome during Therapy with Alimemazine: Results of an Non-Interventional Observational Programme (“Terra”). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):38–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-38-50>

Введение

В настоящее время психотропные средства все чаще включаются в схемы лечения гастроэнтерологических заболеваний. Это обусловлено не только необходимостью коррекции психического состояния пациентов, их медицинского поведения, но и способностью данной группы препаратов воздействовать на соматические симптомы заболеваний. Чаще всего поводом для назначения психотропных средств таким больным становятся различные функциональные нарушения ЖКТ, а также и других органов и систем [1].

Согласно биопсихосоциальной концепции, предложенной D. Grossman, функциональные расстройства возникают в результате взаимодействия психосоциальных и патофизиологических факторов, осуществляемого посредством двусторонней связи между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом [2]. В числе психосоциальных факторов рассматриваются особенности личности пациента, коморбидные психические расстройства, хронические стрессы и тяжелые эмоциональные потрясения, нарушение социальной адаптации и т. д. В частности, многочисленные исследования подтверждают существенную роль психогенных факторов в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) — самого распространенного функционального расстройства [3]. Так, авторы Римских критериев IV пересмотра сообщают о высокой распространенности среди больных СРК как общего психологического дистресса, так и более специфических эмоциональных нарушений: депрессии, тревоги, ипохондрии, соматоформных нарушений и т. д. [2]. Установлено (Полужкова Е.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2007), что 40–60 % больных, поступающих в гастроэнтерологические стационары РФ в связи с функциональными расстройствами ЖКТ, страдают депрессивным или тревожным расстройством [1]. В то же время примерно 50 % пациентов с СРК не соответствуют по клиническим проявлениям критериям депрессии или тревоги, что, однако, еще не означает полного отсутствия у них эмоциональных нарушений [4].

В целом, существует значительная гиподиагностика психических расстройств у таких больных, кроме этого, диагностический поиск вызывает определенные сложности, поскольку большинство пациентов испытывают трудности с восприятием и точным описанием своего эмоционального состояния. Также не всегда врачи-интернисты проявляют инициативу или имеют возможность уделить должное внимание оценке психического состояния пациента или рекомендовать обратиться к психиатру или психотерапевту. Соматизация приводит к атипичному течению поведенческих и психических (в том числе аффективных) расстройств с отсутствием у пациента собственно тревожных и депрессивный переживаний при наличии многочисленных и разнообразных соматических сим-

птомов. В связи с этим большинство больных наблюдаются у врачей соматических специальностей и редко обращаются к психиатрам [5].

Соматические симптомы у пациентов с функциональными расстройствами также имеют свою специфику. Как правило, речь идет о многообразных жалобах, связанных с нарушением функции кишечника, а также других органов. При этом симптомы носят хронический или часто рецидивирующий характер. В основе таких нарушений лежит дисфункция центральных механизмов болевой висцеральной чувствительности и регуляции моторики кишечника [6].

Перечисленные факторы во многом объясняют низкую эффективность лечения больных с синдромом раздраженного кишечника. Хотя в арсенале врачей в настоящее время имеется множество препаратов для лечения СРК, по данным некоторых исследований, не более 50 % пациентов оказываются удовлетворены результатами терапии [7]. Очевидность патофизиологической связи функционального расстройства ЖКТ, эмоциональных и вегетативных или соматоформных нарушений требует комплексной фармакологической коррекции данного заболевания [8, 9]. Это нашло отражение в Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, согласно которым наряду со стандартными лекарственными средствами, включающими спазмолитики, пробиотики, слабительные или противодиарейные препараты, в ряде случаев рекомендуется назначение психотропных препаратов, включая антипсихотик («малый нейролептик») — алимемазин, который, обладая мультимодальным действием, активно применяется для облегчения симптомов эмоциональных — тревожно-депрессивных, поведенческих нарушений и т. п., а также для коррекции вегетативной дисфункции (соматоформных нарушений) [10].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности терапии препаратом алимемазин (Тералиджен®) у пациентов с СРК на фоне коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии). В задачи исследования входило: 1) изучение распространенности и взаимосвязи соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с СРК; 2) оценка динамики выраженности клинических проявлений СРК, а также коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) на фоне терапии препаратом Тералиджен® (алимемазин).

Материалы и методы

Неинтервенционная наблюдательная программа изучения эффективности применения препарата Тералиджен® у пациентов с СРК (Teraligen® for

Irritable Bowel Syndrome, «TERRA») проводилось с января по декабрь 2017 г. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) после одобрения локальным этическим комитетом.

В программе приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 60 лет (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст составил $39,6 \pm 11,1$ года) с диагнозом «Синдром раздраженного кишечника (СРК)» — К58 (Синдром раздраженного кишечника с диареей — К 58.0, Синдром раздраженного кишечника без диареи — К58.9), установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и Клиническими рекомендациями РГА и АКР по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. В связи с наличием показаний пациентам был назначен Тералиджен® (алимемазин). Все больные, которые были включены в наблюдательную программу, подписали форму информированного согласия. В исследовании не могли принимать участие пациенты, принимавшие Тералиджен® (алимемазин) в течение последних 12 месяцев. Каждому участнику исследования была выдана памятка «Вам назначен Тералиджен®» с информацией о препарате, режиме его приема, описанием возможных нежелательных явлений, а также правилами его хранения.

Препарат Тералиджен® назначался с постепенным увеличением дозы (в течение 2 недель) с 2,5 до 15 мг в сутки. Одновременно пациенты могли получать стандартную симптоматическую терапию, включающую спазмолитик, осмотическое слабительное и противодиарейные препараты (в зависимости от типа СРК). Продолжительность наблюдения в рамках данной программы составляла 4 недели. Мониторинг динамики изменения изучаемых показателей осуществлялся путем заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента, в которой фиксировались демографические данные, диагноз и назначенная терапия. Пациенты заполняли 2 опросника: первый — «7 симптомов за 7 дней» — валидизированный опросник для оценки симптомов функциональной диспепсии (ФД) и СРК и второй — четырехмерный опросник симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС, Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ)), который выявлял симптоматику, связанную с дистрессом, депрессией, тревогой и соматизацией. В соответствии со схемой программы опросники заполнялись до начала лечения, а также через 2 и 4 недели от начала терапии [11–12].

Дальнейшая продолжительность курса лечения определялась врачом на основании зарегистрированных показаний, общего клинического впечатления и субъективной переносимости лечения пациентом.

Отчет о нежелательных явлениях (НЯ) осуществлялся согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных явлениях с установлением предположительной связи с приемом Тералиджена (алимемазин) посредством заполнения извещения о НЯ в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НЯ.

Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23. Использовались описательные статистики (частоты, среднее $\pm$ стандартное отклонение), а также *T*-критерий для сравнения парных выборок. При нормальном распределении использовался *t*-тест Стьюдента. Все показатели также проверялись с помощью непараметрического анализа (тест Уилкоксона). Показатель $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты исследования

Демографические данные

В исследовании приняли участие 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин, средний возраст составил $39,6 \pm 11,1$ года (18–58 лет)) с установленным диагнозом «Синдром раздраженного кишечника» (Код по МКБ: К58, Синдром раздраженного кишечника с диареей (К 58.0); Синдром раздраженного кишечника без диареи (К58.9)), все пациенты были включены в анализ. Смешанный вариант СРК отмечался у 21,7 % (13 человек), СРК с диареей у 45 % (27 человек), СРК без диареи у 33,3 % (20 человек). Продолжительность заболевания составила $6,2 \pm 5,7$ года (0,5–30 лет). Через 14 дней терапии Тералидженом выбыло из программы 3 пациента ($n = 57$), к 28 дню еще один ($n = 56$).

Терапия

Пациенты принимали Тералиджен® (алимемазин) в следующих дозировках: 86,7 % (52 человека) в дозе 15 мг/сут, 5 % ($n = 3$) — 10 мг/сут, 5 % ($n = 3$) — 5 мг/сут, 3 % ($n = 2$) — 2,5 мг/сут, в течение 28 дней. Доза препарата в некоторых случаях была скорректирована врачом на основании индивидуальных особенностей пациента, а в некоторых случаях самими пациентами. В процессе лечения 4 пациентам препарат был отменен из-за избыточной сонливости. 35 % (21 пациент) принимали сопутствующую терапию: тримебутин — 46,7 % ($n = 28$), псиллиум — 6,7 % ($n = 4$), макрогол — 6,6 % ($n = 4$), гидроксизин — 1,7 % ($n = 1$), мебеверин — 1,7 % ($n = 1$), рабепразол — 1,7 % ($n = 1$), эсциталопрам — 1,7 % ($n = 1$), лактулоза — 1,7 % ($n = 1$), натрия пикосульфат — 1,7 % ($n = 1$).

Динамика показателей анкеты опросника «Семь симптомов за семь дней»

Помимо изменения выраженности симптомов СРК анализировалась также динамика симптомов ФД (боль и чувство жжения в эпигастрии, ощущение

ние переполнения в подложечной области, чувство раннего насыщения), часто выявляемых у наблюдавшихся больных СРК.

1) Боль в эпигастральной области (в верхней средней области живота)

До начала лечения Тералидженом боль в эпигастральной области отмечалась у 73,3 % пациентов ($n = 44$) (рис. 1А). На 14-й и 28-й день терапии Тералидженом по сравнению с исходным уровнем выявлена положительная статистически значимая динамика, заключающаяся в уменьшении частоты и выраженности боли ($p < 0,0001$). Сходная динамика отмечалась на 28-й день по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$). Клиническое улучшение к 28 дню выражалось увеличением на 26,9 % доли пациентов без боли, а среди пациентов, которые продолжали отмечать боль ($n = 26$), установлено увеличение доли больных с более редкой частотой проявлений этого симптома (рис. 1А). Также на 14-й и 28-й день лечения у пациентов ($n = 26$) установлена статистически значимая положительная динамика, характеризовавшаяся уменьшением выраженности боли по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$). На 28-й день показано уменьшение доли пациентов с выраженной (на 5,9 %) и умеренной болью (на 44 %) (рис. 1Б).

2) Чувство жжения в эпигастральной области (в верхней средней области живота)

Чувство жжения в эпигастральной области до начала лечения наблюдалась у 46,7 % пациентов ($n = 28$) (рис. 2А). Через 14 и 28 дней терапии алимемазином отмечена статистически значимая положительная динамика, заключающаяся в уменьшении частоты этого симптома по сравнению с исходными данными ($p = 0,001$). На 28-й день лечения увеличилась доля пациентов как с отсутствием чувства

жжения (на 23,5 %), так и с меньшей частотой этого симптома (рис. 2А). У 13 пациентов было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности чувства жжения на 14-й и 28-й день лечения по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,004$). На 28-й день возросла (на 62,9 %) доля пациентов с незначительной степенью выраженности чувства жжения и уменьшилась (на 14,4 %) доля больных с умеренной выраженностью данного симптома (рис. 2Б).

3) Чувство переполнения в эпигастральной области (в верхней средней области живота) после еды

До начала лечения чувство переполнения в эпигастральной области после еды отмечали 75,0 % пациентов ($n = 45$) (рис. 3). На фоне терапии Тералидженом на 14-й и 28-й день по сравнению с исходным уровнем и на 28-й день по сравнению с 14-м днем у наблюдавшихся больных было отмечено статистически значимое уменьшение частоты чувства переполнения ($p < 0,0001$). На 28-й день терапии показано увеличение на 37,5 % доли пациентов с отсутствием чувства переполнения, а среди больных с сохранившимися жалобами ($n = 21$) увеличилась доля пациентов с его более редким возникновением (рис. 3).

4) Чувство раннего насыщения

До терапии Тералидженом чувство раннего насыщения было выявлено у 40,0 % пациентов ($n = 24$) (рис. 4). На 14-й и 28-й день лечения алимемазином по сравнению с исходными данными было отмечено статистически значимое уменьшение частоты указанного симптома ($p < 0,0001$). Положительная клиническая динамика (на 28-й день лечения) проявлялась ростом на 18,6 % доли пациентов с отсутствием раннего насыщения, а также увеличением доли пациентов ($n = 12$) с его более редким возникновением (рис. 4).

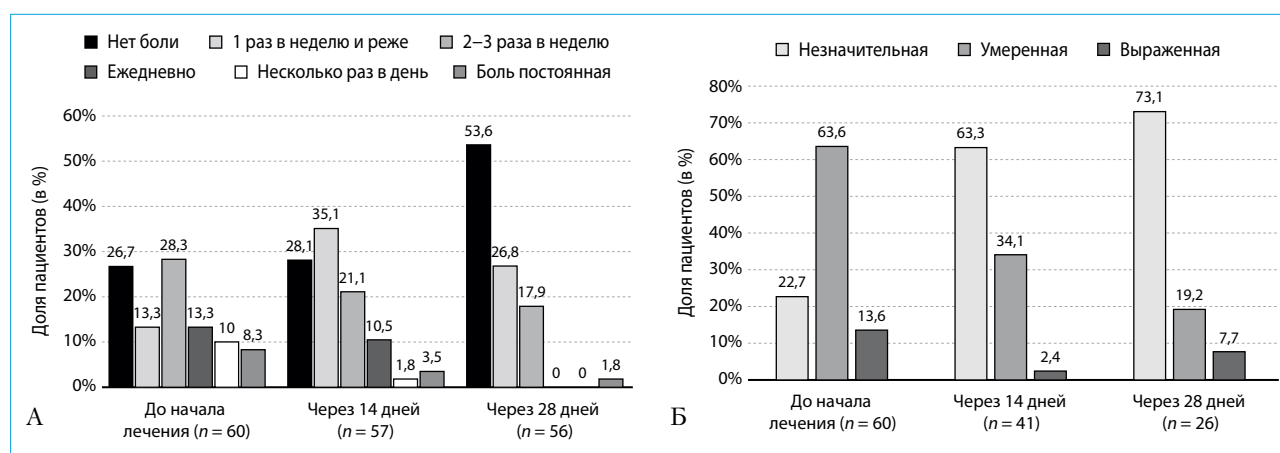


Рис. 1. Динамика степени выраженности и частоты боли в эпигастральной области до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n). А. Динамика частоты боли в эпигастральной области (%)

Б. Динамика степени выраженности боли в эпигастральной области (%)

Fig. 1. Dynamics of the severity and frequency of pain in the epigastric region before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n). А. Dynamics of pain frequency in the epigastric region (%)

Б. Dynamics of pain severity in the epigastric region (%)

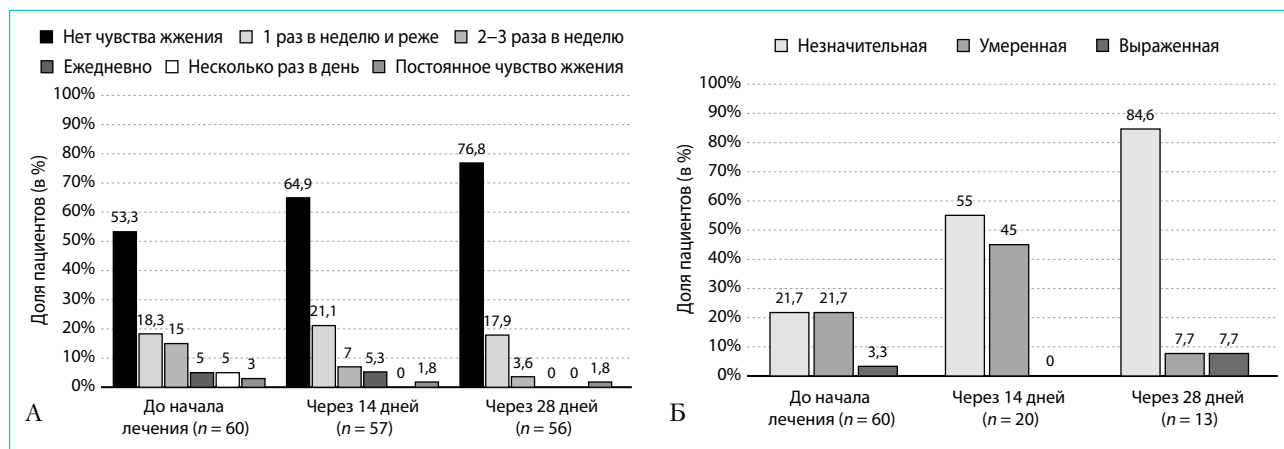


Рис. 2. Динамика частоты и степени выраженности чувства жжения в эпигастральной области до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералиджем (% , n) А. Динамика частоты чувства жжения в эпигастральной области (%) Б. Динамика степени выраженности чувства жжения в эпигастральной области (%)

Fig. 2. Dynamics of the severity and frequency of burning sensation in the epigastric region before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n). А. Dynamics of the frequency of burning sensation in the epigastric region (%) Б. Dynamics of the severity of burning sensation in the epigastric region (%)

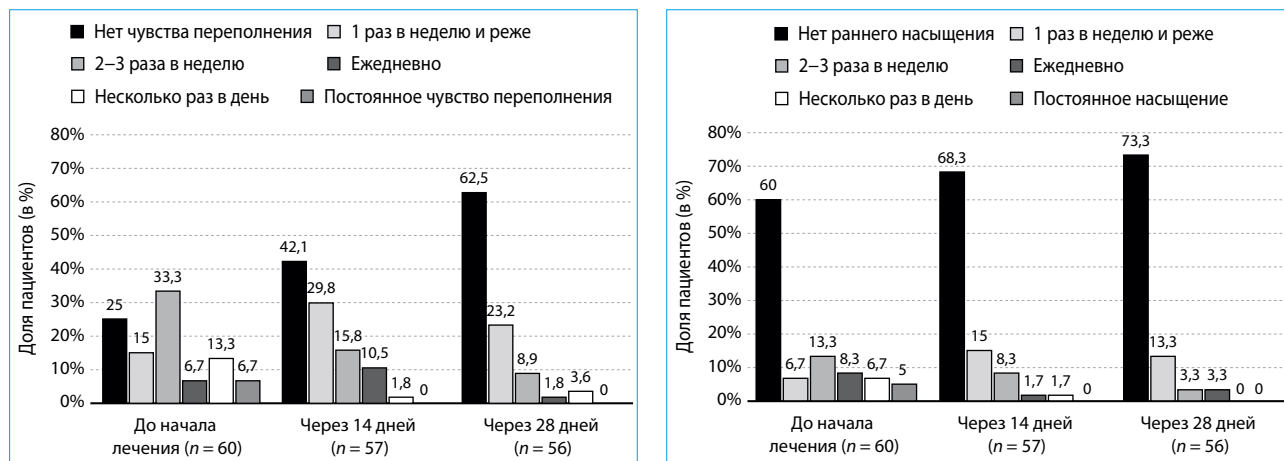


Рис. 3. Динамика частоты чувства переполнения в эпигастральной области после еды до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералиджем (% , n)

Fig. 3. Dynamics of the severity and frequency of postprandial fullness in the epigastric region before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n)

5) Боль в животе (до опорожнения), уменьшающаяся после опорожнения кишечника

До начала лечения алимемазином боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника, отмечалась у 80,0 % пациентов ($n = 48$) (рис. 5А). Была выявлена статистически значимая положительная динамика, характеризовавшаяся уменьшением частоты боли в животе на 14-й и 28-й день лечения Тералиджем по сравнению с исходными показателями, а также на 28-й день по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$). На 28-й день лечения на 21,1 % возросла доля пациентов с от-

Рис. 4. Динамика частоты чувства раннего насыщения до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералиджем (% , n)

сутствием боли. Среди пациентов, у которых боли сохранились ($n = 33$), увеличилась доля пациентов с ее более редким возникновением (рис. 5А). Кроме того, на 28-й день терапии на 48,0 % увеличилась доля пациентов с незначительной степенью выраженности боли и уменьшилась доля больных с выраженной и умеренной болью (соответственно на 7,2 и 20,8 %) (рис. 5Б).

6) Вздутие живота

До начала лечения вздутие живота было выявлено у 85 % пациентов ($n = 51$) (рис. 6). На 14-й и 28-й дни лечения алимемазином по сравнению

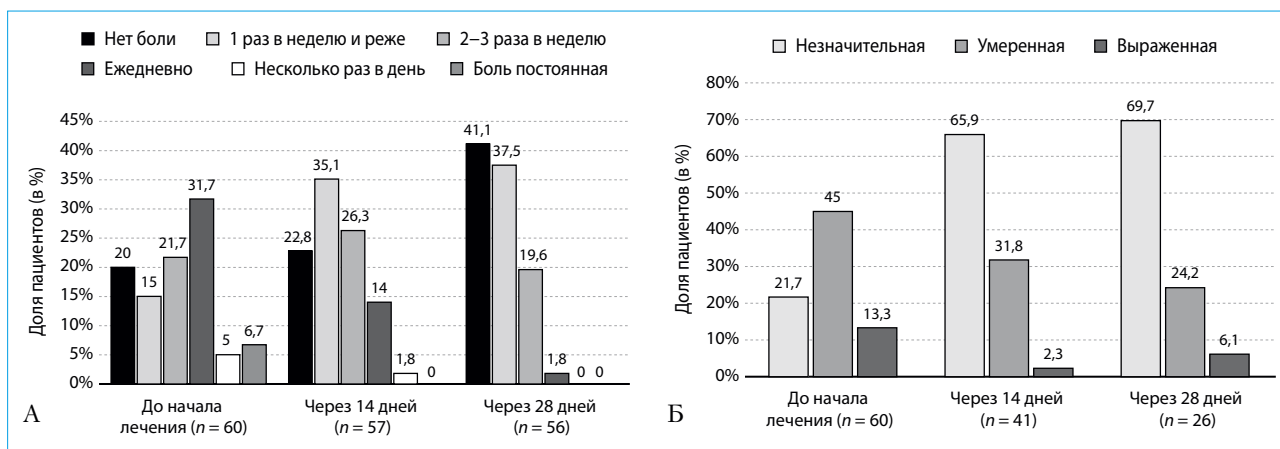


Рис. 5. Динамика частоты и степени выраженности боли в животе (до опорожнения), уменьшающейся после опорожнения кишечника, до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n). А. Динамика частоты боли в животе (%) Б. Динамика степени выраженности боли в животе (%)

Fig. 5. Dynamics of the frequency and severity of abdominal pain (before defecation), decreasing after defecation, before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy. А. Dynamics of the frequency of abdominal pain (%) Б. Dynamics of the severity of abdominal pain (%)

с исходными показателями, а также на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем отмечалось статистически достоверное уменьшение его частоты (соответственно $p < 0,0001$ и $p = 0,002$). На 28-й день лечения на 22,5 % увеличилась доля пациентов без вздутия, а также возросло число больных с его более редким возникновением (рис. 6).

7) Нарушение частоты и/или консистенции стула

До начала лечения нарушения частоты и/или консистенции стула отмечали 59 из 60 пациентов (98,3 %). При этом нарушения частоты стула наблюдались у 73,3 % ($n = 43$), а нарушения консистенции стула у 98,3 % ($n = 59$) (табл. 1). Через 28 дней терапии отмечалось статистически значи-

мая положительная динамика, касавшаяся нарушений частоты и/или консистенции стула, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) и также на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем ($p = 0,006$). На 28-й день лечения по сравнению с исходными показателями на 42,9 % возросла доля пациентов без нарушений частоты и/или консистенции стула, на 50,1 % — доля пациентов без нарушений частоты стула, на 48,3 % — доля больных без нарушений консистенции стула (табл. 1).

Анализ опросника «7 симптомов за 7 дней»

В целом, на фоне лечения Тералидженом выявлена отчетливая положительная динамика по дан-

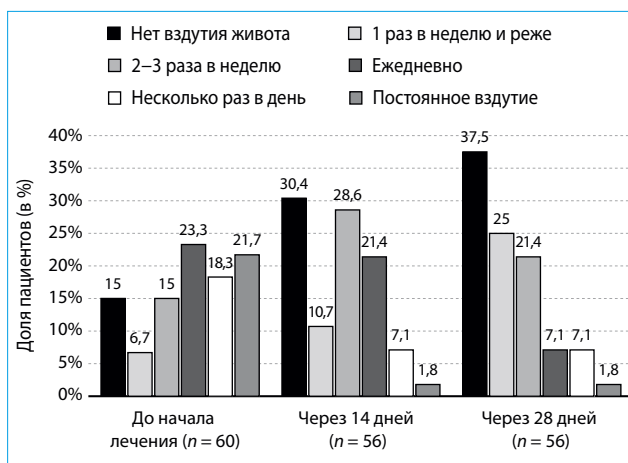


Рис. 6. Динамика частоты вздутия живота до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n)*

* Из 60 пациентов 3 выбыли, а также нет данных 1 пациента.

Fig. 6. Dynamics of abdominal distention before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n)

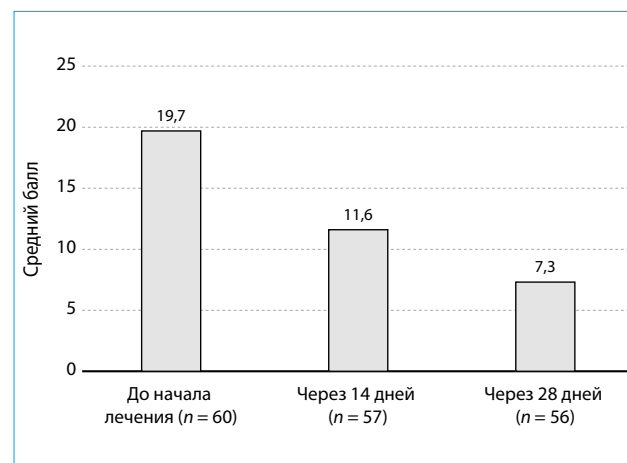


Рис. 7. Динамика среднего значения суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» до лечения, на 14-й и 28-й день терапии Тералидженом (баллы)

Fig. 7. Dynamics of the average total scores of the “7 × 7” questionnaire before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (scores)

Таблица 1. Динамика нарушения частоты и/или консистенции стула до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% , n, расчет исходя из общего количества пациентов: исходно — 60, через 14 дней — 57 и через 28 дней — 56 пациентов)

Table 1. Dynamics of changes in stool frequency and/or its consistency before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% , n, calculation is based on the total number of patients, i.e. initial number 60, after 14 days — 57 patients and after 28 days — 56 patients)

Показатель	Исходно (%, n)	Через 14 дней (%, n)	Разница с исходным уровнем (%, n)	Через 28 дней (%, n)	Разница с исходным уровнем (%, n)
1. Не отмечалось нарушений частоты и/или консистенции стула	1,7 (1)	24,6 (14)	22,9 (13)	44,6 (25)	42,9 (24)
2. Нарушение частоты стула					
Не отмечалось	26,7 (16)	57,9 (33)	31,2 (3)	76,8 (43)	50,1 (27)
Реже 3-х раз в неделю	41,7 (25)	19,3 (11)	-22,4 (14)	7,1 (4)	-34,6 (21)
Чаше 3-х раз в день	30,0 (18)	22,8 (13)	-7,2 (5)	16,1 (9)	-13,9 (9)
3. Нарушение консистенции					
Не отмечалось	1,7 (1)	24,6 (14)	22,9 (13)	50,0 (28)	48,3 (27)
Жидкий или кашицеобразный	51,7 (31)	38,6 (22)	-13,1 (9)	32,1 (18)	-19,6 (13)
Твердый или «орешками»	30,0 (18)	35,1 (20)	5,1 (2)	17,9 (10)	-12,1 (8)
Смешанный (жидкий и твердый)	16,7 (10)	1,8 (1)	-14,9 (9)	0 (0)	16,7 (10)

Таблица 2. Динамика симптомов СРК и ФД по данным опросника «7 симптомов за 7 дней» у пациентов до лечения, через 14 и 28 дней лечения Тералидженом (%)

Table 2. Dynamics of the IBS and FD symptoms according to the “7 × 7” questionnaire in patients before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (%)

Выраженность расстройств	Исходно (до лечения) (%)	Через 14 дней (%)	Разница с исходным (%)	Через 28 дней (%)	Разница с исходным (%)
Тяжелые (25 баллов и более)	21,8	3,3	-18,5	0	-21,8
Выраженные (19–24 балла)	33,5	5,0	-28,5	1,7	-31,8
Умеренные (13–18 баллов)	26,6	38,5	11,9	16,8	-9,8
Легкие (7–12 баллов)	11,8	28,3	16,5	20,0	8,2
Пограничные (2–6 баллов)	3,3	15,0	11,7	40,0	36,7
Нет расстройств (0–2 балла)	0	5,0	5,0	18,3	18,3

ным опросника «7 симптомов за 7 дней». Так, до лечения средний суммарный балл по нему составлял $19,7 \pm 7,1$, что свидетельствовало о наличии выраженных нарушений. Через 14 дней терапии он снизился до уровня верхней границы легких расстройств — $11,6 \pm 5,9$ балла ($p < 0,0001$), а через 28 достиг уровня нижней границы легких расстройств — $7,3 \pm 5,6$ балла ($p < 0,0001$) (рис. 7). На 28-й день лечения Тералидженом по сравнению с исходным уровнем на 18,3 % увеличилась доля пациентов без симптомов СРК и ФД. При этом важно отметить, что через 28 дней терапии не было отмечено пациентов с тяжелыми нарушениями (25 баллов и более), а также наблюдалось увеличение (соответственно на 36,7 и 8,2 %) доли пациентов с пограничным (2–6 баллов) или легким (7–12 баллов) уровнями расстройств (табл. 2).

Анализ данных четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации, 4ДДТС (4DSQ)

1) Оценка дистресса

До начала лечения пациентов средний балл по показателю дистресса составил $14,9 \pm 10,0$ (по 4ДДТС) (рис. 8), дистресса не было у 41,7 % ($n = 25$), умеренно повышенный уровень был у 40,0 % ($n = 24$) и значительно повышенный — у 18,3 % ($n = 11$) (рис. 9). На фоне терапии Тералидженом в сравнении с исходным уровнем у пациентов отмечалась положительная клиническая динамика — снижение среднего уровня дистресса на 14-й ($n = 57$) и 28-й дни ($n = 56$) лечения, составлявшего соответственно $7,5 \pm 6,2$ и $4,4 \pm 5,8$ балла (рис. 8). На 49,4 % (до 91,1 %) возросло количество паци-

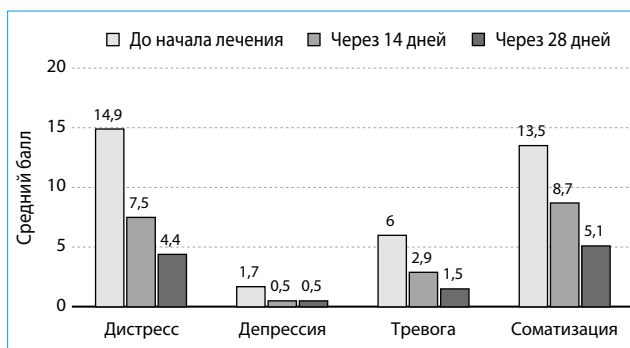


Рис. 8. Средние показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4ДДТС у пациентов до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералиджемом (баллы по опроснику 4ДДТС)

Fig. 8. Average parameters of distress, depression, anxiety and somatisation according to the 4DSQ in patients before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (4DSQ scores)

ентов с отсутствием дистресса, на 32,9 % (до 7,1 %) снизилось число больных с умеренным дистрессом и на 16,5 % (до 1,8 %) — со значительным (рис. 9). Изменения (по сравнению с исходным уровнем) были статистически значимыми как на 14-й, так и 28-й день лечения ($p < 0,0001$), а также и на 28-й по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$).

2) Оценка депрессии

До начала лечения средний балл по показателю депрессии у обследованных пациентов составил $1,7 \pm 2,7$ (по 4ДДТС) (рис. 8), депрессии не отмечалось у 76,7 % ($n = 46$), умеренный уровень наблюдался у 11,7 % ($n = 7$), значительно повышенный — у 11,7 % ($n = 7$) (рис. 10). На 14-й ($n = 57$) и 28-й день ($n = 56$) терапии Тералиджемом у пациентов отмечалась положительная клиническая дина-

мика в виде снижения среднего уровня депрессии до $0,5 \pm 1,2$ и $0,5 \pm 1,6$ балла соответственно (рис. 8), при этом на 28-й день на 17,9 % (до 94,6 %) возросла доля пациентов без депрессии, а также на 9,9 % (до 1,8 %) снизилась доля больных с умеренным и на 8,1 % (до 3,6 %) — со значительным уровнем (рис. 10). В сравнении с уровнем депрессии до лечения на 14-й и 28-й дни терапии отмечено его статистически значимое снижение ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$). При этом не было выявлено статистически значимых различий в уровне депрессии на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем ($p = 0,2$).

3) Оценка тревоги

До начала лечения средний балл показателя тревоги (по 4ДДТС) у обследованных больных был $6,0 \pm 6,3$ (рис. 8). Не наблюдалось тревоги у 75 % пациентов ($n = 45$), умеренно повышенный уровень зарегистрирован у 15 % ($n = 9$), значительно повышенный — у 10 % больных ($n = 6$) (рис. 11). Через 14 ($n = 57$) и 28 дней ($n = 56$) лечения алимемазином средний уровень тревоги в группе снизился и составил $2,9 \pm 4,3$ и $1,5 \pm 3,8$ балла соответственно (рис. 8). На 28-й день доля пациентов без тревоги увеличилась на 21,4 % и составила 96,4 % ($n = 54$), на 15 % уменьшилась доля больных с умеренным уровнем, на 6,4 % — со значительным уровнем (рис. 11). Снижение уровня тревоги на 14-й и 28-й дни лечения по сравнению с исходными показателями, а также на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем оказалось статистически достоверным (соответственно $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

4) Оценка соматизации

До начала лечения средний балл по показателю соматизации составил у наблюдавшихся пациентов $13,5 \pm 7,3$ (по 4ДДТС) (рис. 8), при этом сомати-

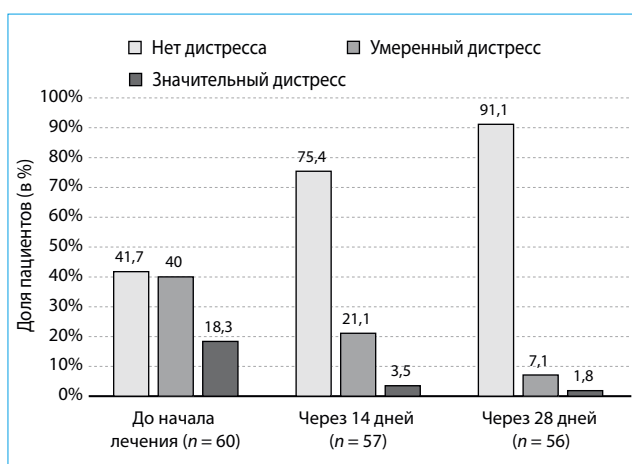


Рис. 9. Доля пациентов с различным уровнем дистресса до лечения, через 14 и через 28 дней терапии алимемазином (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 9. Proportion of patients with different levels of distress before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% according to 4DSQ)

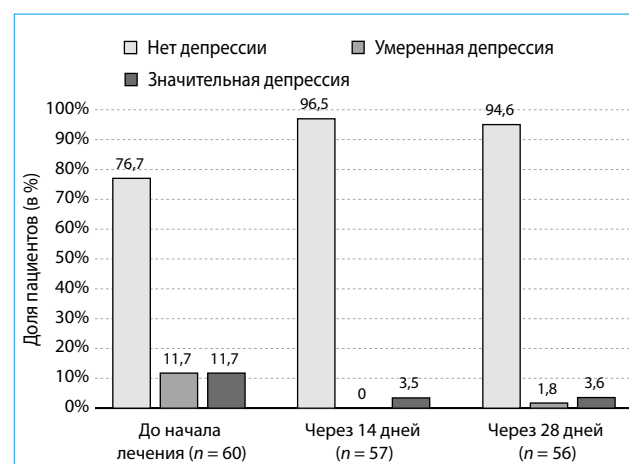


Рис. 10. Доля пациентов с различным уровнем депрессии до лечения, через 14 и 28 дней терапии алимемазином (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 10. Proportion of patients with different levels of depression before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teraligen therapy (% according to 4DSQ)

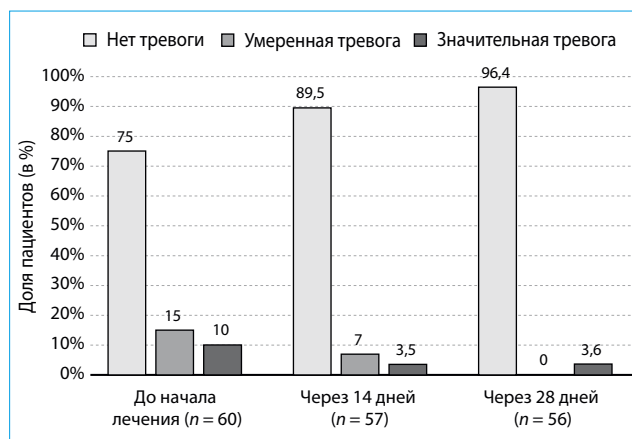


Рис. 11. Доля пациентов с различным уровнем тревоги до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% по опроснику 4ДТС)

Fig. 11. Proportion of patients with different levels of anxiety before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teralidgen therapy (% according to 4DSQ)

зация отсутствовала у 40 % больных ($n = 24$), умеренно повышенный уровень был у 41,7 % ($n = 25$), значительно повышенный — у 18,3 % пациентов ($n = 11$) (рис. 12). На 14-й ($n = 57$) и 28-й день ($n = 56$) лечения Тералидженом уровень соматизации снизился и составил, соответственно, $8,7 \pm 5,6$ и $5,1 \pm 4,4$ балла (рис. 8). К 28-ю доля пациентов с отсутствием соматизации увеличилась на 52,9 % и составила 92,9 % ($n = 52$), также на 36,3 % (до 5,4 %) уменьшилась доля с умеренной и на 16,5 % (до 1,8 %) — со значительной соматизацией (рис. 12). Снижение уровня соматизации на 28-й и 14-й дни лечения по сравнению с исходным уровнем, и также на 28-й день лечения по сравнению

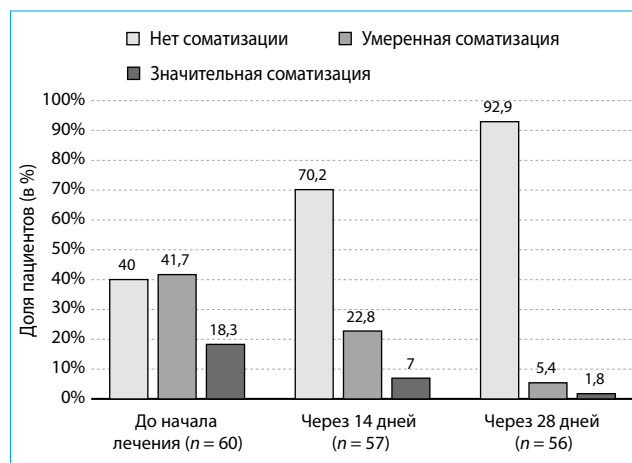


Рис. 12. Доля пациентов с различным уровнем соматизации до лечения, через 14 и 28 дней терапии Тералидженом (% по опроснику 4ДТС)

Fig. 12. Proportion of patients with different levels of somatisation before treatment, on the 14th day and on the 28th day of Teralidgen therapy (% according to 4DSQ)

с 14-м днем было статистически достоверным (соответственно $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$).

В ходе исследования была подтверждена взаимосвязь между выраженностью эмоционально-аффективных нарушений и степенью тяжести симптомов СРК и ФД (рис. 13). Показано, что при степени тяжести симптомов данных функциональных расстройств выше 20 баллов (по опроснику «Семь симптомов за семь дней») отмечается статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ($p = 0,05$ и менее).

Нежелательные явления

Нежелательные явления (НЯ) анализировались у всех 60 пациентов (табл. 3), включенных в анализ. У 15 пациентов (25 %) периодически наблюдались НЯ (у 4 пациентов было по 2 и у 11 пациентов — одно НЯ). Усиление боли в животе (5 случаев) и сонливость (6 случаев) были наиболее частыми НЯ. У 4 пациентов препарат был отменен из-за повышенной сонливости, у двух пациентов, напротив, была выявлена бессонница, а у одного — повышенная возбудимость. Не зарегистрированы случаи выраженных и тяжелых побочных реакций.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с СРК наряду с многочисленными соматическими симптомами (в том числе и свойственными сопутствующей ФД) в большинстве случаев обнаруживаются признаки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации в различных сочетаниях. При этом наибольшая степень тяжести соматических симптомов отмечалась у лиц с наиболее выраженными психическими нарушениями.

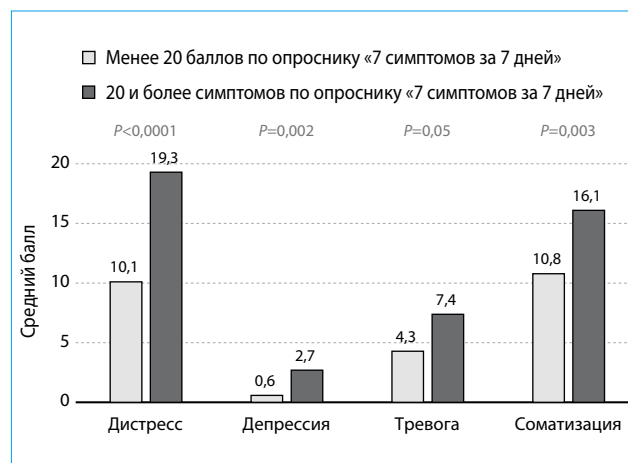


Рис. 13. Выраженность симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации у пациентов в зависимости от степени тяжести симптомов СРК и ФД (баллы по опроснику 4ДТС)

Fig. 13. Severity of the symptoms of distress, depression, anxiety and somatization in patients depending on the severity of IBS and FD symptoms (4DSQ scores)

Таблица 3. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в период терапии Тералидженом
Table 3. Adverse effects recorded during the period of Teraligen treatment

Нежелательное явление	Количество нежелательных явлений (%)
Боль	1 (1,7)
<i>Симптомы со стороны ЖКТ</i>	
Усиление боли в животе	5 (8,5)
Чувство переполнения в области желудка	2 (3,3)
Боль в области желудка	1 (1,7)
Жжение в области желудка	1 (1,7)
<i>Симптомы со стороны ЦНС</i>	
Сонливость	6 (10,2)
Бессонница	2 (3,3)
Повышенная возбудимость	1 (1,7)
Всего НЯ	19 (31,7 %)

Полученные результаты согласуются с данными европейских и американских исследований, согласно которым не менее половины пациентов с СРК имеют повышенный уровень тревоги и не менее трети — депрессии. Высокий уровень соматизации объясняет характерное для таких больных обилие симптомов, в том числе и негастроэнтерологических. Хронический дистресс рассматривается как один из факторов, способствующих развитию и персистированию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [13–15].

Эффективность психотропных средств из группы антидепрессантов и нейролептиков при функциональных соматических симптомах объясняется не только их влиянием на психическое состояние пациентов. Эти препараты способны изменять моторику желудочно-кишечного тракта, они также повышают порог болевой чувствительности за счет своего действия на центральную нервную систему. Таким образом, психотропные средства являются препаратами, влияющими на основное звено патогенеза функциональных расстройств — моторно-сенсорные нарушения.

Психотропные средства могут быть включены в схему лечения пациента с СРК при неэффективности соматотропной терапии, «ускользания симптомов» (ситуация, когда на смену симптомам, с которыми удалось справиться, приходят новые), частых рецидивах заболевания. Другим показанием к назначению этих средств служат симптомы психического неблагополучия, часто выявляемые у пациентов с СРК, такие как тревожно-депрессивные и соматотропные расстройства, ипохондрическая фиксация, аутоагрессивное поведение, не поддающиеся коррекции патологические представления о состоянии своего здоровья и т. д. [16, 17].

Результаты наблюдательной программы продемонстрировали, что положительная динамика

в состоянии пациентов, выраженная в уменьшении интенсивности всех соматических симптомов по данным опросника «7 × 7» фиксируется уже через 14 дней после начала терапии и сохраняется на фоне лечения и далее. При этом уже к 28 дню лечения ни у кого из обследованных не отмечалось тяжелых симптомов заболевания.

По результатам опросника 4ДДТС (4DSQ) на фоне приема Тералиджена также было зафиксировано достоверное улучшение показателей по шкалам тревоги, депрессии, соматизации и дистресса на 14-й и 28-й день лечения. Таким образом, алимемазин оказался эффективен в отношении соматических и психических симптомов у больных СРК с преобладанием запоров, диареи, а также смешанным вариантом, имеющих часто сопутствующие симптомы ФД.

Нежелательные эффекты при применении препарата встречались редко. Сонливость имела проходящий характер и исчезала в процессе титрования дозы, лишь у 4 пациентов препарат был отменен в связи с повышенной сонливостью. Усиление боли в животе и некоторых других соматических симптомов у нескольких пациентов на фоне лечения наиболее вероятно связано с волнообразным течением заболевания и, скорее всего, не было обусловлено приемом препарата.

Дальнейшие исследования могут продемонстрировать другие благоприятные клинические эффекты Тералиджена, а также оценить возможности его применения в комбинации с другими ЛС и методами терапии у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ.

Выводы

1. Пациенты с различными вариантами СРК характеризуются выраженностью и полиморфизмом соматических симптомов.

2. При уровне функциональных соматических симптомов выше 20 баллов (по опроснику «Семь симптомов за семь дней») отмечается статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ($p = 0,05$ и менее). Степень тяжести симптомов функциональных нарушений ЖКТ у этих пациентов коррелирует с выраженностью психических нарушений, в первую очередь со степенью дистресса и соматизации.

3. По результатам применения опросника «7 симптомов за 7 дней» Тералиджен® (алимемазин) эффективно купирует гастроэнтерологические (соматические) симптомы, достоверно уменьшая

частоту и выраженность таких жалоб, как боль, чувство жжения и переполнения в эпигастрии, чувство раннего насыщения, боль в животе перед опорожнением, вздутие живота, нарушение частоты и консистенции стула.

4. По результатам применения опросника 4ДДТС (4DSQ) терапия Тералидженом приводит к достоверному снижению уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.

5. Большинство пациентов с СРК хорошо переносили алимемазин в дозе 15 мг/сут. Серьезных побочных эффектов на фоне его применения отмечено не было.

Литература / References

1. Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Обоснование применения психотропных препаратов у больных синдромом раздраженного кишечника. РМЖ. 2007;9 (1, Приложение):1–3 [Poluektova E.A., Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. The rationale for the use of psychotropic drugs in patients with irritable bowel syndrome. Russian Medical Journal. 2007;9 (1, Appendix):1–3 (In Rus.)].
2. Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., Halpert A.D. et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1355–67.
3. Drossman D.A. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? Am J Med. 1999;107(5A):41–50.
4. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.
5. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H., Cho Y.K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Gut Liver. 2011;5(1):29–36.
6. Greenwood-Van Meerveld B., Moloney R.D., Johnson A.C., Vicario M. Mechanisms of stress-induced visceral pain: implications in irritable bowel syndrome. J Neuroendocrinol. 2016;28(8). DOI: 10.1111/jne.12361
7. Wilson A., Longstreth G., Knight K., Wong J. et al. Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. Manage Care Interface. 2004;17:24.
8. Dekel R., Drossman D.A., Sperber A.D. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2013;22(3):329–39.
9. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.
10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(5):76–93 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(5):76–93 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
11. Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C. et al. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry. 2006;6:34.
12. Langerak W., Langeland W. et al. A validation study of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in insurance medicine. Work. 2012;43(3):369–80.
13. Nagasako C.K., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108(2):59–64.
14. Wong H.Y., Chang L. Stress and the gut: Central influences. In: Spiller R., Grundy D. (eds) A basis for understanding functional diseases. Blackwell, 2004. P. 45–51.
15. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.
16. Pae C.U., Lee S.J., Han C., Patkar A.A. et al. Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome. Expert Opin Investig Drugs. 2013;22(5):565–72.
17. Albert U., Carmassi C., Cosci F., De Cori D. et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review. Int Clin Psychopharmacol. 2016;31(5):249–58.

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), главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Охлобыстина Ольга Зурабовна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы 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).
Контактная информация: Olga_okhl@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, с. 1.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы 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).

Мамиева Зарина Ахсарбековна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Азимова Юлия Эдвардовна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, ООО «Университетская клиника головной боли»; лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБУ НИИ Общей патологии и патофизиологии.
Контактная информация: azimova.j@mail.ru; niiopp@mail.ru; 121467, г. Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Olga Z. Okhlobystina* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: Olga_okhl@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Marina V. Mayevskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Zarina A. Mamieva — Medical Resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Yulia E. Azimova — Cand. Sci. (Med.), Neurologist, LLC “University Hospital for Headache”.
Contact information: azimova.j@mail.ru; 121467, Moscow, Molodogvardeyskaya str., 2, building 1.

Поступила: 26.09.2018 Поступила после доработки: 09.11.2018 Принята: 12.11.2018
Received: 26.09.2018 Revised: 09.11.2018 Accepted: 12.11.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ГАРМОНИЮ

- Эффективно устраняет вегетативные проявления ^{1,2,3,5,6}
- Уменьшает возбуждение и агрессию ^{3,4,5,6}
- Оказывает выраженное противотревожное действие ^{1,3,5,6}

1. Бехкер Р.А., Быков Ю.В. Аллимеозис: обзор применения. Журнал им. П. Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия». 2017, том 18, № 6.
2. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Рейхарт Д.В., Белослюцкий А.В., Арсучов В.С. Многоцентровая нейтронизационная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препаратов Тетрациклин у больных с диагнозом вегетативной дисфункции. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016, том 116, № 10, с. 10-15.
3. Шукшарев Д. Ф. Аллимеозис в психиатрической практике и общей медицине (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2013, № 1.
4. Васонина Е. Е., Белькина О. А. Нейропсихиатрические нарушения при деменции: механизмы развития и подходы к коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017, вып. 2, № 6.
5. Голочева В.А., Парфенов В.А. Как помочь пациентам с диагнозом «вегетососудистая дистония»? Консилиум Медикум. Неврология и ревматология. 2017, том 19, № 2.
6. Итатова Школа для психиатров и наркологов. Казань, 17-18 октября 2017 г. Журнал им. П. Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия». Экспрессвыпуск, 2017.

[illegible]

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

АО «Валента Фарм»
141101, Россия, МО, г. Щёлково, ул. Фабричная, д. 2
Тел.: +7 (495) 933 48 60. факс: +7 (495) 933 48 63

TRJ-001-12-17

Дополнительная информация
по препарату Тералиджен®.
www.con-med.ru/teraligen





РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XXX Юбилейная Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2019. Метаболическая организация функций желудка” (400–450 участников)	7 февраля	МОСКВА, Холидей Инн Москва Сокольники
Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)	1 – 3 марта	МОСКВА, Рэдиссон Славянская
Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология	Май	КАЗАНЬ
XXXI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Pancreas 2019. Как сберечь жизнь больным с заболеваниями поджелудочной железы” (350–450 участников)	6 июня	МОСКВА, Холидей Инн Москва Сокольники
XXXII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2019” (400–450 участников)	12 сентября	МОСКВА, Холидей Инн Москва Сокольники
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)	4 – 6 октября	МОСКВА, Рэдиссон Славянская
XXV Юбилейная Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (3500–4000 участников)	7 – 9 октября	МОСКВА
Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология	Ноябрь	ЕКАТЕРИНБУРГ
XXXIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2019. Воспаление, моторика, микробиом” (350–450 участников)	5 декабря	МОСКВА, Холидей Инн Москва Сокольники



Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки

А.С. Цуканов, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Разработать критерий для дифференциального диагноза между *MutYH*-ассоциированным полипозом и спорадическими полипами толстой кишки.

Материал и методы. Поиск мутаций в гене *MutYH* осуществлялся с помощью методов ПЦР, электрофореза и прямого секвенирования среди: 18 пациентов моложе 45 лет, у которых диагностировано более 100 полипов в толстой кишке; 86 больных старше 45 лет, имеющих от 4 до 100 полипов; а также 150 человек контрольной выборки.

Результаты. Мутации в гене *MutYH* выявлены у 2 из 18 больных, имеющих более 100 полипов. Среди 86 пациентов с 4–100 полипами, мутации найдены у 10 человек, у которых насчитывалось более 20 полипов. Мутаций не выявлено ни у одного пациента, имеющего от 4 до 19 полипов ($p < 0,05$). Установлено патогенное значение для развития заболевания не только биаллельных, но и моноаллельных мутаций.

Выводы. Впервые установлена нижняя граница количества полипов, позволяющая дифференцировать *MutYH*-ассоциированный полипоз со спорадическими полипами.

Ключевые слова: *MutYH*-ассоциированный полипоз, семейный аденоматоз толстой кишки, наследственные мутации, колоректальный рак

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кашников В.Н., Шельгин Ю.А. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):51–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>

Differential Diagnosis of *MutYH*-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps

Alexey S. Tsukanov, Vitaly P. Shubin, Alexander M. Kuzminov, Margarita Kh. Toboeva, Tatyana A. Savelyeva, Vladimir N. Kashnikov, Yuri A. Shelygin

A.N. Ryzhykh State Scientific Centre for Coloproctology, Moscow, Russian Federation

Aim. In this research, we aim to develop a criterion for differentiating *MutYH*-associated polyposis from sporadic colon polyps.

Materials and methods. A search for mutations in the *MutYH* gene was carried out using the PCR, electrophoresis and direct sequencing methods among the following groups of people: 18 patients under 45 years old with more than 100 polyps diagnosed in the large intestine; 86 patients over 45 years old with 4–100 polyps; 150 people of the control group.

Results. Mutations in the *MutYH* gene were detected in 2 out of 18 patients having more than 100 polyps. Among 86 patients with 4–100 polyps, mutations were found in 10 people having more than 20 polyps. Mutations in the *MutYH* gene were not detected in patients with 4–19 polyps ($p < 0.05$). The pathogenic significance of the disease development was established not only for biallelic, but also for monoallelic mutations.

Conclusion. For the first time, the lower limit of the polyp number has been established, allowing the *MutYH*-associated polyposis to be differentiated from sporadic polyps.

Keywords: *MutYH*-associated polyposis, familial adenomatous polyposis of the large bowel, hereditary mutations, colorectal cancer.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Toboeva M.Kh., Savelieva T.A., Kashnikov V.N., Shelygin Yu.A. Differential Diagnosis of *MutYH*-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):51–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>

В 2015 году в Российской Федерации диагностировано более 62 000 новых случаев колоректального рака. В структуре заболеваемости российских пациентов обоих полов рак толстой кишки (РТК) вышел уже на второе место среди всех онкологических заболеваний [1]. Необходимо отметить, что примерно 5 % от всех случаев заболевания обусловлено наследственной предрасположенностью с известной молекулярно-генетической причиной. К основным наследственным формам колоректального рака относятся синдром Линча, аденоматозные полипозные синдромы и гамартонные полипозные синдромы [2, 3]. Среди аденоматозных полипозных синдромов наиболее известным является семейный аденоматоз толстой кишки [4]. Принято выделять две основные формы данного заболевания: классическая, которая встречается более чем у 90 % больных и характеризуется сотнями (и даже тысячами) полипов в толстой кишке и ранним возрастом (до 35–45 лет) развития колоректального рака на их фоне; и ослабленная (примерно 8 % пациентов), при которой в толстой кишке пациента выявляется менее 100 аденоматозных полипов, а рак диагностируется в возрасте после 45–50 лет [3, 5]. Поскольку ослабленная форма заболевания является довольно редкой, для ее дифференциальной диагностики разрабатывались различные критерии отбора. Так, согласно данным М. Nielsen и соавторов, ослабленную форму нужно подозревать в семье, где у двух родственников в возрасте старше 30 лет диагностировано от 10 до 99 колоректальных полипов [6]. Критерий, предложенный А. Knudsen и соавторами, указывает на наличие от 3 до 99 аденоматозных полипов у больного в возрасте старше 20 лет [7]. Однако ни один из этих критериев не является окончательным, что указывает на целесообразность разработки новых рекомендаций.

Молекулярно-генетической причиной семейного аденоматоза толстой кишки, как правило, являются наследственные мутации в гене *APC* [8]. Гетерозиготные мутации этого гена встречаются примерно у 50–75 % пациентов с классической формой заболевания [9, 10], а также у 10–30 % с ослабленной формой аденоматозного полипоза [3]. Риск развития полипоза у носителя мутации в гене *APC* достигает 100 %, а встречаемость мутаций у европейцев колеблется от 1:5000 до 1:10 000 [11]. Среди пациентов с клиникой семейного аденоматоза без патогенных вариантов в гене *APC* были обнаружены мутации в гене *MutYH*. В 2002 году Al-Tassan и соавторы описали «семью N», в которой у нескольких родственников были диагностированы множественные аденоматозные полипы или случаи рака толстой кишки, а мутаций

в гене *APC* обнаружено не было [12]. Анализ соматических мутаций в гене *APC* непосредственно в полипах и аденокарциномах продемонстрировал высокий процент замен G:C на T:A, что указывало на дефект в системе эксцизионной репарации ДНК. Дальнейший поиск уже наследственных мутаций в генах, отвечающих за эксцизионную репарацию, позволил авторам идентифицировать герминальные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *MutYH* у всех пораженных родственников [12]. Таким образом, был впервые описан наследственный полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, получивший название *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАР). Ген *MutYH* располагается на первой хромосоме в участке 1p34.1, включает 16 экзонов и кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в восстановлении окислительного повреждения гуанина. В полипах и опухолях толстой кишки у пациентов с герминальными мутациями в гене *MutYH* довольно часто обнаруживают не только соматические мутации в гене *APC*, но и мутацию с.34G>T в гене *KRAS* [13]. Как правило, у больных с МАР в гене *MutYH* обнаруживаются патогенные миссенс-мутации, при этом у европейцев в 80 % случаев детектируются варианты p.Y165C (p.Y179C) и p.G382D (p.G396D). Однако ни одна из этих мутаций не встречается у азиатов и евреев, что указывает на наличие популяционных различий в спектре мутаций в гене *MutYH* [14, 15]. Кроме того, необходимо отметить, что в некоторых популяциях было продемонстрировано значение не только биаллельных, но и моноаллельных мутаций в гене *MutYH* в развитии полипоза. Так, исследователи из Канады и Финляндии продемонстрировали значение гетерозиготных мутаций для риска развития колоректального рака [16, 17]. Кроме того, мультицентровое исследование, включающее 3811 пациентов с колоректальным раком, а также 2802 пробанда контрольной выборки, показало, что носители гетерозиготных мутаций подвергаются повышенному риску развития рака толстой кишки [18].

Как правило, *MutYH*-ассоциированный полипоз клинически напоминает ослабленную форму семейного аденоматоза толстой кишки, при которой частота герминальных мутаций в гене *APC* у больных не превышает 10–30 % [3]. Наследственные мутации в гене *MutYH* у пациентов, имеющих менее 100 полипов, обнаруживаются в 20–30 % случаев [19]. Кроме того, примерно у 10 % больных, имеющих более 100 колоректальных полипов, у которых не выявлено мутаций в гене *APC*, также могут встречаться мутации в гене *MutYH* [20].

Всем пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом показано выполнение эндоскопического обследования толстой кишки уже с возраста 25 лет каждые 1–2 года. Больным, у которых невозможно удалить все аденоматозные полипы при колоноскопии, необходимо выполнение профилактической колэктомии, поскольку риск развития у них рака толстой кишки может достигать 100 % [3].

Данная статья посвящена проведенному в отделе и кабинете лабораторной генетики ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России системному исследованию по разработке критериев для проведения дифференциального диагноза у российских пациентов между *MutYH*-ассоциированным и спорадическим полипозом.

Материал и методы исследования

ДНК-диагностика проведена 18 пациентам в возрасте от 16 до 45 лет, у которых при эндоскопическом обследовании в толстой кишке выявлено более 100 аденоматозных полипов (клинический диагноз — «Семейный аденоматоз толстой кишки, классическая форма»), а также у 86 пациентов в возрасте старше 45 лет (46–77), имеющих от 4 до 100 колоректальных полипов. У всех 104 пациентов предварительно было проведено молекулярно-генетическое исследование, установившее отсутствие наследственной мутации в гене *APC*. Для контрольной выборки отобрано 150 человек в возрасте от 45 до 77 лет, у которых при проведении плановой колоноскопии по поводу геморроя, синдрома раздраженного кишечника или свищей не было диагностировано полипов или колоректального рака, а их родители не страдали от злокачественных новообразований. Все больные и участники контрольной выборки проходили плановое обследование, клинический мониторинг или хирургическое лечение в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с октября 2012 по январь 2018 года. От всех пациентов, вовлеченных в исследование, а также участников контрольной группы было получено информированное согласие. У всех пациентов и представителей контрольной выборки производился забор крови.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови пациентов и участников контрольной группы производили с помощью набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ДНК технология, Россия) согласно протоколу производителя. Амплификацию 16 кодирующих экзонов гена *MutYH* проводили с помощью набора праймеров, подобранных с использованием программного ресурса Primer3 software (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/input.htm>). Варианты нуклеотидной последовательности амплифицированных участков гена *MutYH* выявляли с помощью метода анализа однонитевого конформационного полиморфизма (Single-Stranded Conformation Polymorphism, SSCP). Электрофорез проводили

в 10 % полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК с электрофоретически обнаруженными вариантами секвенировали по двум комплементарным цепям с помощью прибора «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование гена *MutYH*, выполненное у 18 пациентов в возрасте от 16 до 45 лет с более чем 100 аденоматозными полипами, позволило обнаружить герминальные мутации в гене *MutYH* у 2 пациенток.

Мутация p.G382D (c.1145G>A) в гетерозиготном состоянии выявлена у больной 36 лет, у которой в анамнезе был рак толстой кишки на фоне аденоматозного полипоза в возрасте 16 лет. Согласно данным одного из наиболее крупных исследований, включающего 2332 пациента с гетерозиготными мутациями в гене *MutYH*, известно, что риск развития колоректального рака у подобных больных зависит от наличияотягощенного семейного анамнеза [21]. В связи с этим мы проанализировали родословную семьи данной пациентки и выяснили, что ее отец погиб от колоректального рака на фоне полипоза в возрасте 53 лет. Проведена ДНК-диагностика ее родного брата, у которого в возрасте 38 лет также обнаружены полипы, продемонстрировавшая у него наличие мутации p.G382D (c.1145G>A) в гене *MutYH*. Родословная описанной нами семьи указывает скорее на аутосомно-доминантный тип наследования, а следовательно, на патогенное значение мутации p.G382D в развитии аденоматозного полипоза. В дальнейшем был осуществлен поиск герминальной мутации p.G382D в гене *MutYH* у 150 человек контрольной выборки, но ни одной мутации у них найдено не было, что также говорит о значении данного наследственного варианта в развитии заболевания.

У второй пациентки выявлены 2 гетерозиготные наследственные мутации во втором кодирующем экзоне гена *MutYH*: p.P18L (c.53C>T) и p.G25D (c.74G>A) (рис. 1).

У пациентки уже в возрасте 19 лет был установлен клинический диагноз: «Семейный аденоматоз толстой кишки. Классическая форма» и проведено хирургическое вмешательство в объеме колэктомии с резекцией и демукозацией прямой кишки и формированием тонкокишечного внутритазового резервуара, илеоректального анастомоза. В препарате удаленной толстой кишки было выявлено около 230 полипов.

Необходимо отметить, что герминальные миссенс-мутации p.P18L и p.G25D, найденные у обследованной пациентки, могут быть как в компунд-гетерозиготном состоянии (на разных

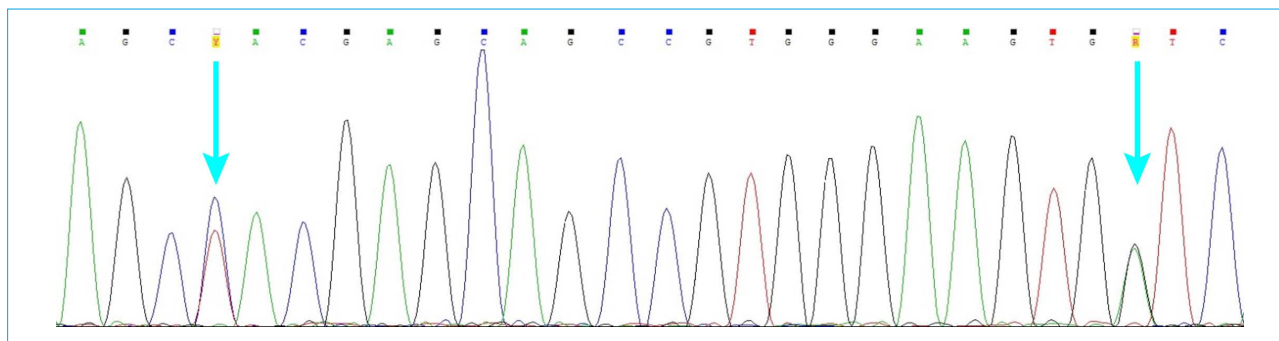


Рис. 1. Сиквенс фрагмента гена *MutYH*. Стрелками указаны наследственные миссенс-мутации p.P18L (с.53C>T) и p.G25D (с.74G>A)

Fig. 1. Sequence of the *MutYH* gene fragment. Arrows indicate hereditary missense mutations p.P18L (с.53C>T) and p.G25D (с.74G>A)

хромосомах), так и в составе общего гаплотипа (на одной хромосоме). В этой связи нами было проведено молекулярно-генетическое исследование у обоих родителей больной. В результате выполненной у родственников ДНК-диагностики выяснилось, что обе миссенс-мутации p.P18L и p.G25D имелись у матери пациентки. Соответственно у больной обе эти миссенс-мутации также находятся на одной хромосоме.

Таким образом, герминальные мутации в гене *MutYH* выявлены у 2 из 18 (11,1 %) больных, у которых в возрасте до 45 лет диагностировано более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке, а также отсутствовала мутация в гене *APC*. Согласно данным L. Wang и соавторов, частота

встречаемости мутаций в гене *MutYH* у подобного рода пациентов также составляет 10 % [20].

Кроме того, молекулярно-генетическое исследование гена *MutYH* проведено у 86 пациентов, имеющих от 4 до 100 аденоматозных полипов в толстой кишке. Наследственные мутации были выявлены у 10 пациентов (табл. 1).

У двоих неродственных пациентов (A7 и A407) была выявлена миссенс-мутация p.G169D в гетерозиготном состоянии. У обоих пациентов в толстой кишке диагностировано более 20 полипов, а также колоректальный рак. При этом у обоих больных имелся онкологически отягощенный семейный анамнез, который характерен скорее для ауто-сомно-доминантного типа наследования. В связи

Таблица 1. Данные о пациентах с мутациями в гене *MutYH*

Table 1. Data on patients with mutations in the *MutYH* gene

Пациент Patient	Пол/Возраст Gender/Age	Полипы Polyps (n)	РТК у пациента T-Cell Receptor in patient	Мутация Mutation
A7	М/54 М/54	23	1	p.G169D
A30	М/58 М/58	Около 40 Аррох 40	1	p.G382D
A66	Ж/64 F/64	50–60	2	p.D382D
A88	Ж/48 F/48	Около 80 Аррох 80	1	p.Y165C/p.G169D
A102	М/59 М/59	Около 100 Аррох 100	1	p.C165C
A254	М/59 М/59	Около 80 Аррох 80	3	p.D382D
A255	Ж/58 F/58	Около 80 Аррох 80	-	p.C165C
A299	Ж/46 F/46	Около 100 Аррох 100	2	p.Y165C/p.R231H
A395	Ж/62 F/62	Более 50 More than 50	2	p.G382D/p.R231H
A407	Ж/69 F/69	Более 20 More than 20	3	p.G169D

с этим был проведен поиск герминальной мутации p.G169D в гене *MutYH* у 150 человек контрольной выборки. Ни одной мутации p.G169D у них найдено не было. Все описанные факты указывают на вероятное значение данного гетерозиготного наследственного варианта в развитии заболевания.

Еще одна гетерозиготная миссенс-мутация p.G382D выявлена у больного с диагнозом колоректального рака, у которого в толстой кишке было диагностировано около 40 аденоматозных полипов. Как уже указывалось выше, данный наследственный вариант не встретился у 150 человек контрольной выборки, что указывает на его значимость в развитии заболевания.

У семи пациентов выявлены биаллельные мутации в гене *MutYH* (табл. 1), соответственно, у них диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза был установлен без проведения дальнейших генетических исследований в контрольной выборке. Необходимо отметить, что все найденные биаллельные варианты являлись миссенс-мутациями, среди которых наиболее часто встретились p.Y165C и p.G382D (78,6 %), что характерно и для остальных европейских пациентов [14]. При этом у больных были детектированы и другие варианты миссенс-мутаций: p.G169D и p.R231H, что указывает на необходимость изучения всей нуклеотидной последовательности гена *MutYH*, а не только 7 и 13 кодирующих экзонов.

Крайне важно отметить, что у 9 из 10 пациентов с герминальными мутациями (у 7 — биаллельные, у 3 — моноаллельные) имелось от одного до трех случаев рака толстой кишки (табл. 1). Эти данные наглядно демонстрируют актуальность прицельного отбора пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, а также необходимость выполнения у них регулярного эндоскопического обследования и целесообразность хирургического вмеша-

тельства по удалению толстой кишки в том случае, когда проведение полипэктомии не представляется возможным, особенно с учетом высокой частоты скрытой малигнизации [3, 22].

Необходимо отметить тот факт, что мутации в гене *MutYH* определялись лишь у 10 из 34 пациентов (29,4 %), имеющих от 20 до 100 полипов. При этом у остальных 52 больных, в толстой кишке которых диагностировано от 4 до 19 полипов, мутаций в гене *MutYH* выявлено не было ни в одном наблюдении ($p = 0,00001$). Хотелось бы подчеркнуть, что частота выявления мутации в гене *MutYH* не отличалась в группе больных, имеющих более 100 полипов (у 2 из 18 человек) ($p > 0,05$). При объединении 2 выборок пациентов мутации в гене *MutYH* выявлены у 12 из 52 человек, имеющих более 20 полипов, и не найдены у 52 больных с количеством полипов от 4 до 19 ($p = 0,0002$). Таким образом, мы вправе считать, что наличие более 20 полипов в толстой кишке позволяет подозревать у больного наличие *MutYH*-ассоциированного полипоза.

Выводы

При молекулярно-генетическом исследовании, проведенном у 104 пациентов с множественными полипами толстой кишки, у 12 человек обнаружены наследственные мутации в гене *MutYH*. Продemonстрировано патогенное значение для развития заболевания не только биаллельных, но и моноаллельных наследственных мутаций в гене *MutYH*, а также установлена целесообразность изучения всех кодирующих экзонов данного гена.

Наличие *MutYH*-ассоциированного полипоза необходимо подозревать у пациентов, у которых в толстой кишке выявлено более 20 полипов и отсутствует мутация в гене *APC*.

Литература / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Centre branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2017. 250 p. (In Rus.).]
2. Семенов Д.А., Ачкасов С.И., Цуканов А.С., Сушков О.И. Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики (обзор литературы). Колопроктология. 2014;3:57–61 [Semenov D.A., Achkasov S.I., Tsukanov A.S., Sushkov O.I. Lynch syndrome. From “Family G” to DNA-diagnosics (literature review). Koloproktologiya. 2014;3:57–61 (In Rus.).]
3. Kastrinos F., Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. Cancer Journal. 2011; 17(6):405–15.
4. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. Хирург. 2017;3:14–24 [Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M. Familial adenomatous polyposis. Surgeon. 2017;3:14–24 (In Rus.).]
5. Burt R.W., Leppert M.F., Slaterry M.L. et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 2004;127:444–51.
6. Nielsen M., Hes F.J., Nagengast F.M. et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. Clinical genetics. 2007;71:427–33.
7. Knudsen A.L., Bisgaard M.L., Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. Familial Cancer. 2003;2:43–55.
8. Kinzler K.W., Nilbert M.C., Su L.K. et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science. 1991;253:661–5.
9. Rivera B., González S., Sánchez-Tomé E. et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. Annals of Oncology. 2011;22:903–9.

10. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Мутации в гене *APC* у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки. Генетика. 2017;53(3):356–63 [Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Mutations in the *APC* gene in Russian patients with the classical form of familial adenomatous polyposis. Russian Journal of Genetics. 2017;53(3):356–63 (In Rus.)].
11. Rozen P., Macrae F. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening. Fam Cancer. 2006;5:227–35.
12. Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J. et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. Nat Genet. 2002;30:227–32.
13. Nielsen M., Morreau H., Vasen H.F., Hes F.J. *MutYH*-associated polyposis (MAP). Crit Rev Oncol Hematol. 2011;79:1–16.
14. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110:223–62.
15. Guarinos C., Juárez M., Egoavil C. et al. Prevalence and characteristics of *MUTYH*-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. Clin Cancer Res. 2014;20:1158–68.
16. Croitoru M.E., Cleary S.P. et al. Association between Biallelic and Monoallelic Germline *MYH* Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2004;96:1631–4.
17. Enholm S., Hienonen T., Suomalainen A. et al. Proportion and phenotype of *MYH*-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. American Journal of Pathology. 2003;163(3):837–2.
18. Cleary S.P., Cotterchio M., Jenkins M.A. et al. Germline *MutYH* Human Homologue Mutations and Colorectal Cancer: A Multisite Case-Control Study. Gastroenterology. 2009;136:1251–60.
19. Gismondi V., Meta M., Bonelli L. et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the *MYH* gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. International Journal of Cancer. 2004;109:680–4.
20. Wang L., Baudhuin L.M., Boardman L.A. et al. *MYH* mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. Gastroenterology. 2004;127:9–16.
21. Win A.K., Dowty J.G., Cleary S.P. et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in *MUTYH*, with and without a family history of cancer. Gastroenterology. 2014;146(5):1208–11.
22. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н. и др. Высокая частота малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор, определяющий необходимость трансанальных эндоскопических операций. Колопроктология. 2013;44(2):3–8 [Chernyshov S.V., Orlova L.P., Zhdankina S.N. et al. High incidence of hidden malignancies in villous tumors as a factor defining the transanal endosurgery. Coloproctology. 2013;44(2):3–8 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Цуканов Алексей Сергеевич* — доктор медицинских наук, заведующий кабинетом лабораторной генетики ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: tsukanov81@rambler.ru; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2. ORCID: 0000-0001-8571-7462

Шубин Виталий Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: shwit@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2. ORCID: 0000-0002-3820-7651

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: 9249591@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2. ORCID: 0000-0002-7544-4752

Тобоева Маргарита Хетаговна — клинический аспирант ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: rita.toboeva@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2.

Савельева Татьяна Александровна — врач отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: saveleva_tatijana@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2.

Information about the authors

Alexey S. Tsukanov* — Dr. Sci. (Med.), Laboratory Head, Laboratory Genetics Office, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: tsukanov81@rambler.ru; 123423, Moscow, Saliya Adil str., 2. ORCID: 0000-0001-8571-7462

Vitaly P. Shubin — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Laboratory Genetics Office, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: shwit@mail.ru; 123423, Moscow, Saliya Adil str., 2. ORCID: 0000-0002-3820-7651

Alexander M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Coloproctology Combined with a Group for Studying the Familial Adenomatous Polyposis, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: 9249591@mail.ru; 123423, Moscow, Saliya Adil str., 2. ORCID: 0000-0002-7544-4752

Margarita Kh. Toboeva — Post-Graduate Student, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: rita.toboeva@mail.ru; 123423, Moscow, Saliya Adil str., 2.

Tatyana A. Savelyeva — Doctor, Department of General Coloproctology Combined with a Group for Studying the Familial Adenomatous Polyposis, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: saveleva_tatijana@mail.ru; 123423, Moscow, Saliya Adil str., 2.

Кашников Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».

Контактная информация: info@gnck.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

ORCID: 0000-0002-5385-7898

Шельгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».

Контактная информация: info@gnck.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Vladimir N. Kashnikov — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru; 123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.

ORCID: 0000-0002-5385-7898

Yuriy A. Shelygin — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Chief External Expert Coloproctologist, Ministry of Health of the Russian Federation, Departmental Head, Coloproctology department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Director, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru; 123423, Moscow, Saliam Adil str., 2.

ORCID: 0000-0002-8480-9362

Поступила: 25.09.2018 Принята: 29.10.2018

Received: 25.09.2018 Accepted: 29.10.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Роль вакуум-терапии при заживлении ран после хирургического лечения эпителиального копчикового хода

М.Ф. Черкасов¹, К.М. Галашокян¹, Ю.М. Старцев¹, Д.М. Черкасов¹, А.А. Помазков¹, С.Г. Меликова¹, В.Ю. Кацьяев², А.А. Матвиенко²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней ФПК и ППС, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ГБУ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных с эпителиальным копчиковым ходом (ЭКХ) путем стимуляции заживления ран открытым методом.

Материалы и методы. В исследование включено 54 пациента с ЭКХ. Основная группа включала 29 пациентов с открытым ведением и последующей вакуум-терапией, контрольная группа — 25 пациентов, которым для лечения использовались мажевые повязки.

Результаты. На 8-й день вакуум-терапии участки грануляционной ткани определялись в 23 (79,3 %) случаях, а в контрольной — в 10 (40,0 %) ($p = 0,041$). Через месяц полное заживление ран отмечено у 24 (82,8 %) пациентов основной группы, а в контрольной ни в одном из наблюдений не зафиксировано ($p < 0,0001$). Цитологически с 8-х суток после вакуум-терапии отмечено снижение воспаления у 24 (82,8 %) больных основной группы, к 16-м суткам у 17 (58,6 %) пациентов в ране отмечены регенераторные процессы ($p < 0,05$). Средняя скорость заживления ран в основной группе была достоверно выше и составила $2,15 \pm 0,15$ см²/сут., в контрольной — $0,76 \pm 0,18$ см²/сут.

Выводы. Вакуум-терапия является эффективным способом стимуляции репаративных процессов при открытом способе лечения ЭКХ.

Ключевые слова: эпителиальный копчиковый ход, хирургическое лечение, открытое ведение раны, вакуум-терапия, VAC-терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черкасов М.Ф., Галашокян К.М., Старцев Ю.М., Черкасов Д.М., Помазков А.А., Меликова С.Г., Кацьяев В.Ю., Матвиенко А.А. Роль вакуум-терапии при заживлении ран после хирургического лечения эпителиального копчикового хода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-58-67>

The Role of Vacuum-Assisted Wound Closure Therapy after the Surgical Treatment of the Pilonidal Sinus

Mikhail F. Cherkasov¹, Karapet M. Galashokyan¹, Yuri M. Startsev¹, Denis M. Cherkasov¹, Andrey A. Pomazkov¹, Sabina G. Melikova¹, Vladimir Yu. Katsiyaev², Alexander A. Matvienko²

¹ Rostov State Medical University, Department of Surgical Diseases, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov Regional Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim. This study is aimed at improving the treatment of patients with the pilonidal sinus (PS) by open wound healing methods.

Materials and methods. The study included 54 patients with PS. The main group consisted of 29 patients treated by an open (exposure) management technique and a subsequent vacuum-assisted wound closure therapy. The control group consisted of 25 patients treated with conventional ointment bandages.

Results. On the 8th day of vacuum-assisted therapy (VAC-therapy), the areas of granulation tissue were identified in 23 (79.3 %) and 10 (40.0 %) ($p = 0.041$) cases in the main group and the control group, respectively. Following one month of treatment, complete wound healing was observed in 24 (82.8 %) patients in the main group, with no patients in the control group showing signs of complete healing ($p < 0.0001$). Cytologically, starting from the 8th day of VAC-therapy, a decrease in inflammation was observed in 24 (82.8 %) patients in the main group, with the wound

regenerative processes being recorded on the 16th day in 17 (58.6 %) patients ($p < 0.05$). The average rate of wound healing in the main group was significantly higher and equal to $2.15 \pm 0.15 \text{ cm}^2/\text{day}$, compared to the value of $0.76 \pm 0.18 \text{ cm}^2/\text{day}$ in the control group.

Conclusion. Vacuum-assisted wound closure therapy is an effective way to stimulate reparative processes during the open management of wounds after the surgical treatment of PS.

Keywords: pilonodal sinus, surgical treatment, open (exposure) wound management, vacuum-assisted wound closure therapy, VAC-therapy

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

For citation: Cherkasov M.F., Galashokyan K.M., Startsev Yu.M., Cherkasov D.M., Pomazkov A.A., Melikova S.G., Katsiyaev V.Yu., Matvienko A.A. The Role of Vacuum-Assisted Wound Closure Therapy after the Surgical Treatment of the Pilonodal Sinus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-58-67>

Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ) имеет широкое распространение и встречается в 26 случаях на 100 000 населения [1]. Чаще болеют лица молодого трудоспособного возраста до 30 лет, у мужчин это заболевание встречается в два раза чаще, чем у женщин [2].

Этиология и патогенез ЭКХ в настоящее время служат предметом дискуссии. Врожденная теория заболевания является наиболее распространенной, особенно в отечественной колопроктологии. При этом многие зарубежные ученые считают это заболевание приобретенным [3].

В настоящее время основным радикальным способом лечения ЭКХ является хирургический, однако ни один из существующих методов хирургического лечения не признан идеальным [4]. Арсенал радикальных оперативных методов лечения хронического ЭКХ можно разделить на две группы: иссечение ЭКХ без ушивания раны и иссечение с ушиванием раны. Систематический обзор литературы, включающий 17 рандомизированных клинических исследований за 24-летний период, показал, что нет явных различий между открытыми и закрытыми методами лечения [5]. Открытый метод имеет существенный недостаток — продолжительный период заживления раневого дефекта, составляющий, по данным литературы, от 2 до 3 месяцев [6].

Для ускорения процессов заживления открытых ран после иссечения ЭКХ использовался расфокусированный луч CO_2 -лазера, ультразвуковое и ультрафиолетовое облучение, инфракрасный диодный лазер, электростимуляция, а также обогащенная тромбоцитами плазма [4, 7]. Однако использование данных способов не позволяет достичь желаемых результатов и незначительно ускоряет заживление ран, не оказывает существенного влияния на профилактику нагноения и других осложнений. За последние годы все чаще для ускорения заживления ран крестцово-копчиковой области стали использовать вакуум-терапию (VACTM, NPWT), которая является одной из инновационных методик воздействия на течение раневого процесса [8].

Цель настоящей работы — улучшение результатов лечения больных копчиковым ходом путем стимуляции заживления послеоперационной раны после радикального иссечения ЭКХ с открытым ведением раны.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 54 пациентов с эпителиальным копчиковым ходом, которым за период с января 2013 по декабрь 2017 года в хирургическом отделении клиники ФГБОУ ВО РостГМУ выполнены открытые операции иссечения ЭКХ.

Клиническое исследование одобрено заседанием Локального независимого этического комитета университета от 14.11.2013 г. № 16/13. У всех пациентов получены добровольные информированные согласия на участие в данном научном исследовании.

В обеих группах исследования выполнялась радикальная операция — иссечение эпителиального копчикового хода и патологически измененных тканей. Мужчин было 46 (85,2 %), женщин — 8 (14,8 %). Длительность заболевания варьировала от одного месяца до 5 лет.

Больные были распределены на основную группу (I группа клинических наблюдений), включающую 29 пациентов в возрасте от 21 до 57 лет (средний возраст $32,4 \pm 5,6$, $M_e = 22$), которым после иссечения ЭКХ с оставлением раны открытой проводилась вакуум-терапия для стимуляции заживления. Контрольная группа (II группа клинических наблюдений) включала 25 больных в возрасте от 17 до 50 лет (средний возраст $32,7 \pm 2,4$, $M_e = 21$), которым выполнено радикальное иссечение ЭКХ с оставлением раны открытой и последующим лечением мазевыми повязками. Различий по полу, возрасту не отмечено.

Всем пациентам выполняли радикальное иссечение копчикового хода по стандартной методике: плановая операция выполнялась в положении больного по Депажу под спинномозговой анестезией, проводилось прокрашивание свищевых отверстий ЭКХ 1 % водным раствором бриллиантового зеленого, затем двумя полукруглыми кожными разрезами иссекали ЭКХ с патологически измененными тканями. Операцию заканчивали оставлением раны открытой и рыхлым введением в рану повязок с левомеколем.

Для стимуляции заживления ран пациентам основной группы в послеоперационном периоде использовалась оригинальная методика вакуум-

терапии [9]. Во время иссечения копчикового хода электрокоагуляцией выполняли тщательный гемостаз. Спустя 24 часа после операции проводили перевязку: маевой тампон извлекали из раны и использовали сменную дренажную вакуумную повязку. Укладывали в рану тщательно смоделированную стерильную повязку-губку, устанавливали раневой дренаж, накладывали стерильную повязку с антисептиком. При необходимости края раны сводили и наклеивали пленочное покрытие. Дренажную трубку подключали к портативному аппарату для терапии контролируемым отрицательным давлением. Сразу начинали выполнять круглосуточную вакуум-терапию по следующей схеме: в течение первых 8 суток при начальном отрицательном давлении 50 мм рт. ст. с интервалом 2 минуты и конечном отрицательном давлении 125 мм рт. ст. с интервалом 5 минут. После заполнения раны здоровой грануляционной тканью и переходом во II фазу раневого процесса вакуум-терапию выполняли по схеме: при начальном отрицательном давлении 75 мм рт. ст. с интервалом 7 минут и конечном отрицательном давлении 125 мм рт. ст. с интервалом 2 минуты. Смену вакуумной повязки выполняли каждые 4 суток после начала вакуум-терапии.

Больным контрольной группы проводилось традиционное лечение, включающее промывание ран антисептическими растворами (0,05 % водный раствор хлоргексидина, 1 % раствор йодпирона и бетадина), применение мазей на водорастворимой (левомеколь) или жирорастворимой основе (мазь Вишневского) в зависимости от фазы раневого процесса.

Оценка результатов включала: клиническую характеристику заживления послеоперационных ран, цитологическую оценку мазков-отпечатков

с определением типа цитогранных, а также исследование планиметрических показателей, таких как изменение площади раны (%) и скорость заживления ран (см²/сут).

Расчет статистических данных производился на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и статистической программы R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). В исследовании были применены следующие статистические методы обработки данных: критерий Шапиро — Уилка для проверки на нормальность распределений, описательная статистика, тест Краскала — Уоллиса, метод Немеи и тест Фишера. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При выполнении клинической характеристики заживления послеоперационных ран нами учитывались следующие параметры: наличие воспаления в ране (отек, гиперемия, болезненность, характер экссудации), появление участков грануляционной ткани (переход во II фазу раневого процесса), появление краевой эпителизации (переход в III фазу раневого процесса), сокращение размеров раны (феномен раневой контракции) и наступление полной эпителизации раны. Данные параметры фиксировались во время перевязок на 4, 8, 12, 20 и 31-й дни лечения. Сравнение частот встречаемости данных параметров представлено в таблице 1.

Представленные результаты заживления открытых послеоперационных ран наглядно демонстрируют следующие клинические наблюдения (рис. 1, 2).

Таблица 1. Сравнение частот качественных показателей заживления послеоперационных ран в группах исследования

Table 1. Comparison of the qualitative indicators of postoperative wound healing in the groups under study

Критерии оценки Evaluation criteria	День исследования Day	Основная группа Main group $n = 29$		Контрольная группа Control group $n = 25$		p
		есть present	нет absent	есть present	нет absent	
Наличие воспаления Inflammation	4	10 (34,5 %)	19 (65,5 %)	21 (84,0 %)	4 (16,0 %)	0,006
Наличие участков грануляционной ткани Areas of granulation tissue	8	23 (79,3 %)	6 (20,7 %)	10 (40,0 %)	15 (60,0 %)	0,041
Появление краевой эпителизации Marginal epithelialisation	12	19 (65,5 %)	10 (34,5 %)	6 (24,0 %)	19 (76,0 %)	0,02
Сокращение размеров раны Wound size reduction	20	23 (79,3 %)	6 (20,7 %)	7 (28,0 %)	18 (72,0 %)	0,007
Полная эпителизация раны Complete epithelialisation of the wound	31	24 (82,8 %)	5 (17,2 %)	0 (0 %)	25 (100 %)	< 0,0001

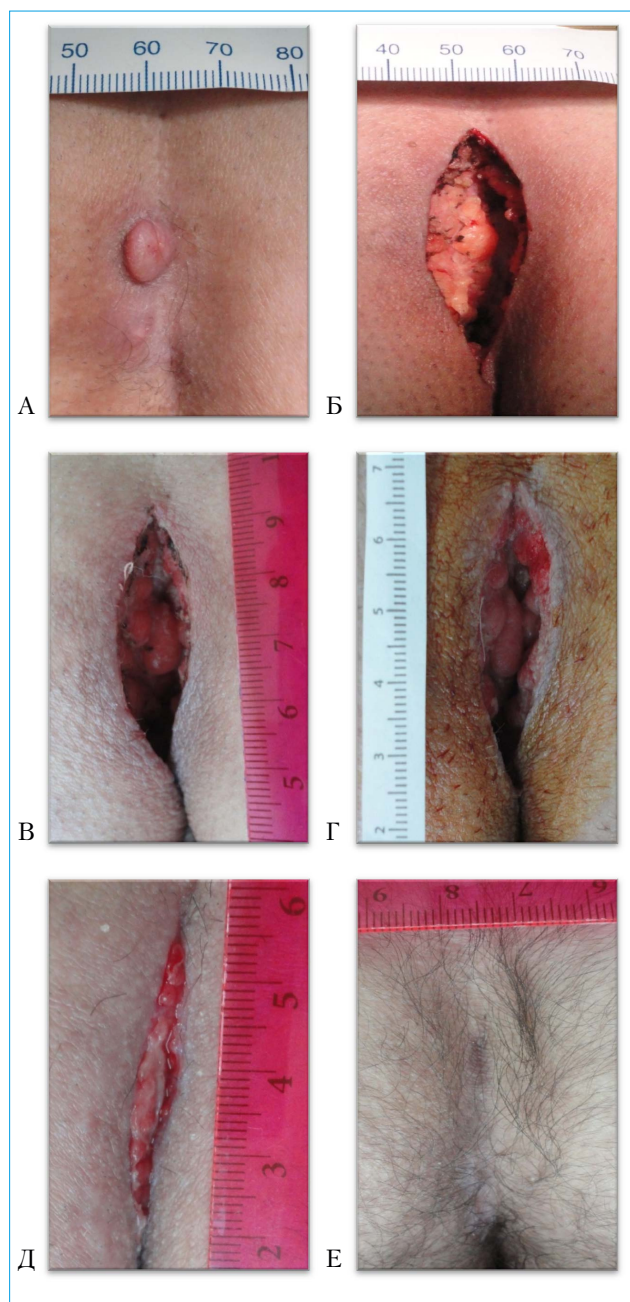


Рис. 1. Динамика заживления открытой послеоперационной раны у пациента М., 38 лет, 2015 г., основная группа. А — локальный статус; Б — послеоперационный вид раны после иссечения ЭКХ, площадь послеоперационной раны составляет 41 см²; В — 4-е сутки вакуум-терапии; Г — 8-е сутки вакуум-терапии; Д — 12-е сутки вакуум-терапии; Е — полная эпителизация послеоперационной раны на 29-е сутки после иссечения ЭКХ

Fig. 1. The healing dynamics of an open postoperative wound in patient M., 38 years old, 2015, main group. А — local status; Б — postoperative view of the wound after the excision of the PS, the area of the postoperative wound is 41 cm²; В — 4th day of VAC-therapy; Г — 8th day of VAC-therapy; Д — 12th day of VAC-therapy; Е — complete epithelialisation of the postoperative wound on the 29th day after the excision of PS



Рис. 2. Динамика заживления открытой послеоперационной раны у пациента К., 21 год, 2015 г., контрольная группа. А — локальный статус; Б — послеоперационный вид после иссечения ЭКХ, площадь послеоперационной раны составляет 46 см²; В — 4-е сутки лечения; Г — 8-е сутки лечения мазевыми повязками; Д — 12-е сутки лечения; Е — 52-й день лечения после иссечения ЭКХ, полная эпителизация раны

Figure 2. The healing dynamics of an open postoperative wound in patient K., 21 years old, 2015, control group. А — local status; Б — postoperative view after the excision of PS, the area of postoperative wound is 46 cm²; В — 4th day of treatment; Г — 8th day of treatment with ointment bandages; Д — 12th day of treatment; Е — 52th day of treatment after the excision of PS, complete epithelialisation of the wound

Таким образом, при клинической оценке состояния ран на 4-й день послеоперационного лечения гиперемия краев, развитие отека и болезненность, определяющие фазу воспаления, выявлены у 21 (84,0 %) пациента контрольной группы. Воспалительные реакции у больных после вакуум-терапии отмечались значительно реже — в 10 (34,5 %) случаях ($p = 0,006$).

В течение первой недели послеоперационного лечения отмечается снижение числа воспалительных реакций, особенно выражено это прослеживается в группе лечения с использованием вакуум-терапии. Уже на 8-й день после вакуум-терапии в основной группе существенно чаще, чем в контрольной группе, определялись участки грануляционной ткани, в 23 (79,3 %) и в 10 (40,0 %) случаях соответственно ($p = 0,041$).

На 12-й день лечения у 19 (65,5 %) больных основной группы послеоперационная рана уменьшается в размерах, отмечается краевая эпителизация. В контрольной группе краевая эпителизация отмечена только у 6 (24,0 %) больных ($p < 0,02$).

На 20-е сутки у больных в обеих группах преобладают процессы эпителизации ран с формированием фиброзной ткани. Одновременно с краевой эпителизацией происходит равномерное concentрическое сокращение краев и стенок раны (феномен раневой контракции). Подобные явления в основной группе отмечены у 23 (79,3 %) больных, в то время как в контрольной группе — лишь у 7 (28,0 %) пациентов ($p < 0,007$).

Через месяц после хирургического лечения полное заживление ран зарегистрировано у 24 (82,8 %) пациентов основной группы, а в группе сравнения с лечением мазевыми повязками данный показатель ни в одном из наблюдений не зафиксирован ($p < 0,0001$).

Резюмируя клинический анализ местных показателей течения раневого процесса в основной группе, можно отметить, что в течение первой не-

дели наблюдалось постепенное активное снижение выраженности воспалительной раневой реакции и появление начальных признаков репаративных процессов. К началу второй недели отмечалось активное формирование здоровой грануляционной ткани, что приводило к быстрой эпителизации раны, создавая к третьей неделе вакуум-терапии благоприятные условия для раневой контракции и образования соединительной ткани.

При изучении динамики раневого процесса встречалось только три типа цитограмм: воспалительный, воспалительно-регенераторный и регенераторный. Сравнение частот встречаемости данных типов цитограмм позволило выявить значимые различия на 8, 12 и 16-й дни послеоперационного лечения (табл. 2). В основной группе наблюдались повышение частоты обнаружения воспалительно-регенераторного типа цитограмм на 8 день лечения, воспалительно-регенераторного и регенераторного типов на 12-й день, а также повышение частоты встречаемости регенераторного типа на 16-й день лечения. Понижение частоты встречаемости воспалительных типов цитограмм в основной группе относительно контрольной группы определялись на 8, 12, 16-е дни послеоперационного лечения. Статистически значимых различий в цитограммах на 4-й день лечения в группах сравнения не отмечено.

Представленные результаты цитологических исследований открытых послеоперационных ран наглядно демонстрируют следующие клинические примеры.

На 4-е сутки после операции при цитологическом исследовании мазков-отпечатков статистически значимых различий в основной и контрольной группах обнаружено не было ($p = 0,1$). При этом воспалительный тип цитограмм преобладал в обеих группах: 22 (76,5 %) и 25 (100 %) случаев соответственно. У 7 (24,3 %) пациентов основной группы отмечался регенераторный тип цитограмм (рис. 3).

Таблица 2. Сравнение частоты встречаемости цитограмм в группах исследования

Table 2. Comparison of cytograms in the groups under study

Тип цитограммы Cytogram type	Основная группа Main group <i>n</i> = 29				Контрольная подгруппа Control group <i>n</i> = 25			
	Дни исследования / Day							
	4 день 4th day	8 день 8th day	12 день 12th day	16 день 16th day	4 день 4th day	8 день 8th day	12 день 12th day	16 день 16th day
Воспалительный Inflammatory	22 (75,7 %)	5 (17,2 %)	0	0	25 (100 %)	17 (68,0 %)	10 (40,0 %)	5 (20,0 %)
Воспалительно-регенераторный Inflammatory and regenerative	7 (24,3 %)	24 (82,8 %)	20 (69,0 %)	12 (41,4 %)	0	8 (32,0 %)	13 (52,0 %)	15 (60,0 %)
Регенераторный Regenerative	0	0	9 (31,0 %)	17 (58,6 %)	0	0	2 (8,0 %)	5 (20,0 %)
<i>p</i>	0,1	0,01	0,009	0,03	-	-	-	-

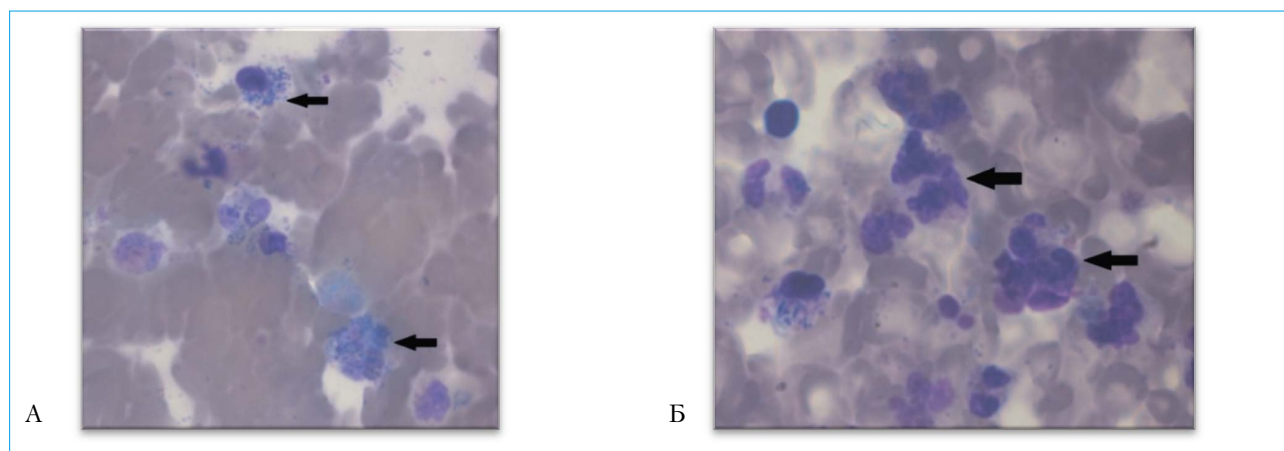


Рис. 3. Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности раны на 4 день лечения. Фагоцитирующие нейтрофилы. Окраска по Романовскому — Гимзе $\times 1000$. А — основная группа. Пациент М., 28 лет, 2015 г.; Б — контрольная группа. Пациент П., 26 лет, 2015 г.

Fig. 3. The cytogram of imprint smears from the surface of the wound on the 4th day of treatment. Phagocytic neutrophils. Romanowsky — Giemsa stain $\times 1000$. А — Main group. Patient М., 28 years old, 2015; Б — Control group. Patient P., 26 years old, 2015

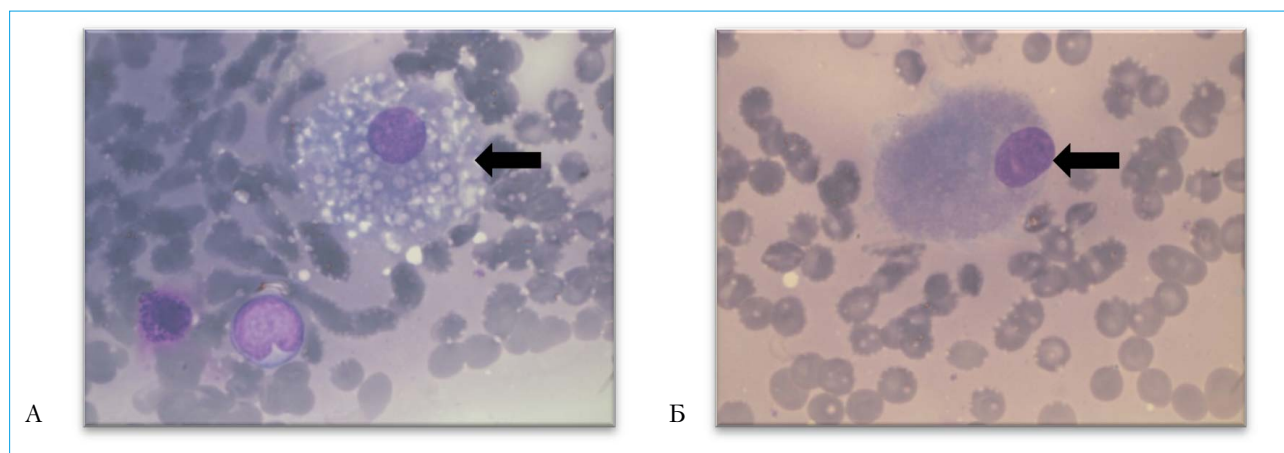


Рис. 4. Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности раны на 8 день лечения. Окраска по Романовскому — Гимзе $\times 1000$. А — основная группа. Пациент М., 28 лет, 2015 г. Проллиферирующий одноядерный гистиоцит, рядом макрофаг и сегментоядерный нейтрофил; Б — контрольная группа. Пациент П., 26 лет, 2015 г. Единичный одноядерный гистиоцит

Fig. 4. The cytogram of imprint smears from the surface of the wound on the 8th day of treatment. Romanowsky — Giemsa stain $\times 1000$. А — Main group. Patient М., 28 years old, 2015. Proliferating mononuclear histiocyte with a macrophage and a segmented neutrophil; Б — Control group. Patient P., 26 years old, 2015.

A single mononuclear histiocyte

При анализе мазков-отпечатков на 8-й день лечения в основной группе отмечалось статистически значимое увеличение числа воспалительно-регенераторного типа цитограмм — 24 (82,8 %) случаев. В контрольной группе преобладала воспалительная цитологическая картина — 17 (68 %) ($p = 0,01$) (рис. 4).

Через 12 дней после операции в основной группе преобладает воспалительно-регенераторный тип цитограмм — 20 (69 %) случаев. У 9 (31 %) пациентов впервые отмечалось появление регенераторной цитологической картины. На этом фоне в основной группе нарастает число больных, у ко-

торых определяются пласты незрелого плоского эпителия с крупными ядрами, отмечены скопления волокнистых тяжей с фиксированными в них лейкоцитами, что свидетельствует об активном формировании рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 5).

При анализе мазков-отпечатков на 16-й день после операции воспалительный тип цитограмм определялся только у 5 (20,0 %) пациентов контрольной группы. Воспалительно-регенеративный тип отмечался у 12 (41,4 %) больных основной и у 15 (60,0 %) пациентов контрольной группы. Регенераторная цитологическая картина определя-

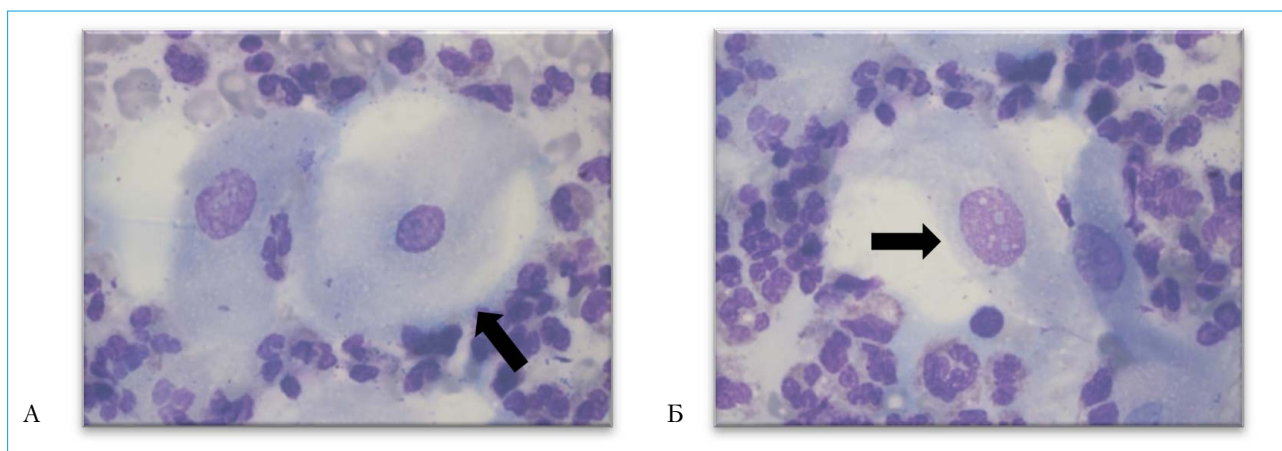


Рис. 5. Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности раны на 12 день после операции. Клетки незрелого плоского эпителия с крупными ядрами на фоне скопления волокнистых тяжей с фиксированными в них лейкоцитами. Окраска по Романовскому — Гимзе $\times 1000$. А — основная группа. Пациент М., 28 лет, 2015 г.; Б — контрольная группа. Пациент П., 26 лет, 2015 г.

Fig. 5. The cytogram of imprint smears from the surface of the wound on the 12th day after the surgery treatment. The cells of immature flat epithelium with large nuclei against the background of accumulated fibrous strands with fixed leukocytes. Romanowsky — Giemsa stain $\times 1000$. А — Main group. Patient M., 28 years old, 2015; Б — Control group. Patient P., 26 years old, 2015

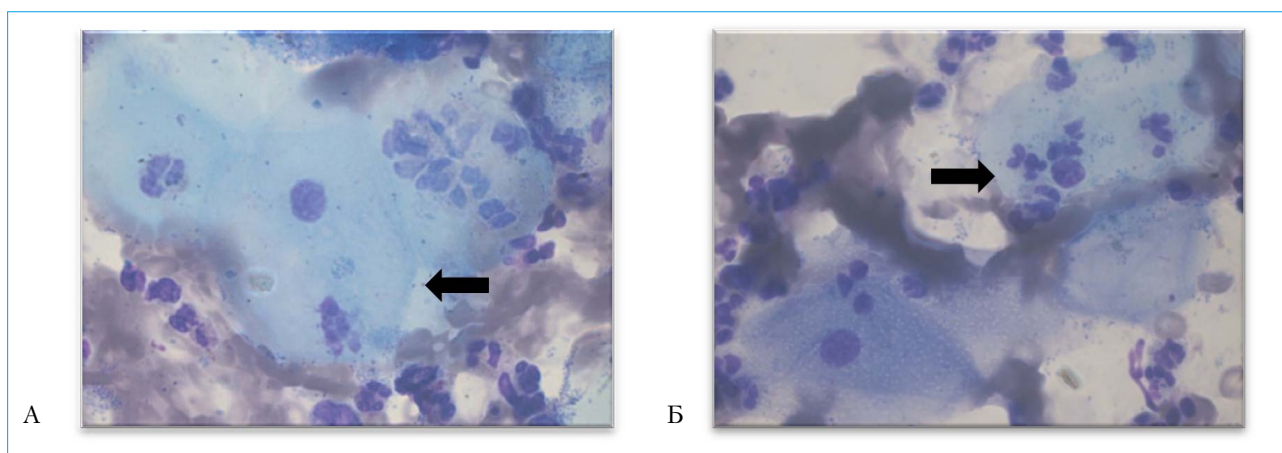


Рис. 6. Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности раны на 16 день лечения. Группа зрелых клеток плоского эпителия. Окраска по Романовскому — Гимзе $\times 1000$. А — основная группа. Пациент М., 28 лет, 2015 г.; Б — контрольная группа. Пациент П., 26 лет, 2015 г.

Fig. 6. The cytogram of imprint smears from the surface of the wound on the 16th day of treatment. A group of the mature cells of flat epithelium. Romanowsky — Giemsa stain $\times 1000$. А — Main group. Patient M., 28 years old, 2015; Б — Control group. Patient P., 26 years old, 2015

лась в 17 (58,6 %) и 5 (20,0 %) случаях соответственно ($p = 0,03$). На этом фоне после вакуум-терапии в ране появлялись небольшие группы зрелых клеток плоского эпителия — признаки начинающейся эпителизации, а при стандартном ведении скопления зрелого плоского эпителия в послеоперационных ранах выявлялись реже (рис. 6). В основной группе чаще появляются расположенные разрозненно или скоплениями незрелые элементы фиброзной ткани — фибробласты с крупными ядрами и длинными отростками цитоплазмы, что свидетельствует о переходе в фазу фиброза (рис. 7).

По данным цитологического метода исследования, уже с 8-х суток после вакуум-терапии отмечалось снижение воспалительной реакции у 24 (82,8 %) больных, с 12-го дня у 9 (31 %) пациентов в ранах определялась регенераторная цитологическая картина со скоплением клеток незрелого эпителия, что говорит об ускорении процессов репарации. К 16-м суткам у 17 (58,6 %) пациентов в ране отмечались регенераторные процессы. В эти сроки в контрольной группе преобладали воспалительно-регенераторные цитограммы — 15 (60 %) наблюдений.

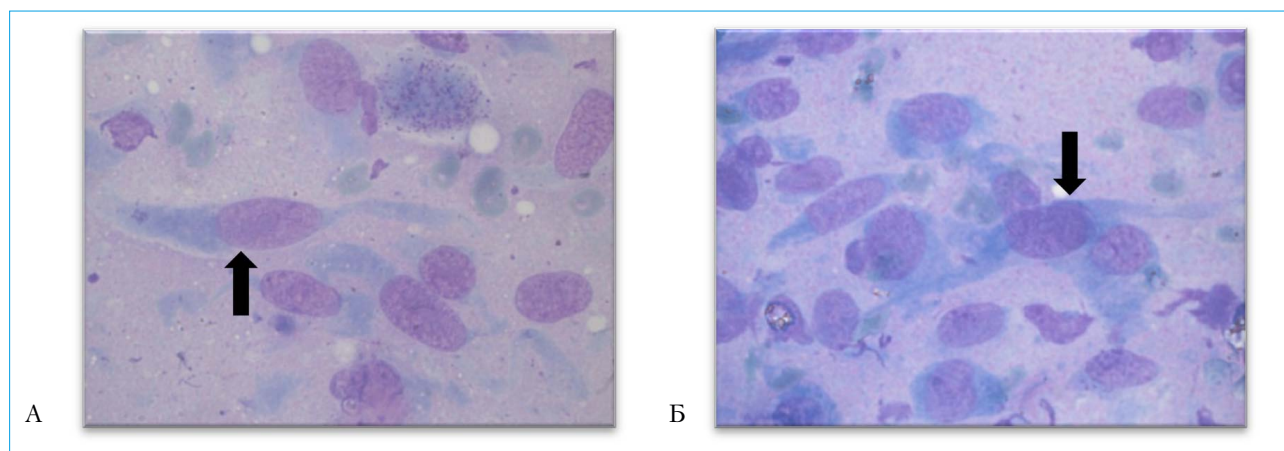


Рис. 7. Цитограмма мазков-отпечатков с поверхности раны на 16 день лечения. Скопления фибробластов с крупными ядрами и длинными отростками цитоплазмы. Окраска по Романовскому — Гимзе $\times 1000$.

А — основная группа. Пациент М., 28 лет, 2015 г.; Б — контрольная группа. Пациент П., 26 лет, 2015 г.

Fig. 7. The cytogram of imprint smears from the surface of the wound on the 16th day of treatment. The clusters of fibroblasts with large nuclei and long cytoplasmic extensions. Romanowsky — Giemsa stain $\times 1000$.

А — Main group. Patient M., 28 years old, 2015; Б — Control group. Patient P., 26 years old, 2015

Оценка скорости заживления проводилась по сравнению с начальной площадью раны на 4, 8, 12, 16 и 31-й день после операции. Средняя скорость заживления раны в основной группе была достоверно выше и составила $2,15 \pm 0,15$ см²/сут., колеблясь от 0,15 до 3,5 см²/сут., в контрольной — $0,76 \pm 0,18$ см²/сут. (колеба-

лась от 0,44 до 1,43 см²/сут.). Сравнение средних уровней скорости заживления ран в обеих группах позволило выявить значимые различия по всем дням исследования. В основной группе наблюдались повышенные значения данного показателя в течение всего периода лечения ($p < 0,0001$, табл. 3).

Таблица 3. Относительная скорость заживления в группах исследования

Table 3. Relative healing rates in the groups under study

Послеоперационный день лечения Postoperative day of treatment	Относительная скорость заживления раны, см ² /сут. Relative wound healing rates, cm ² /day		<i>p</i>
	основная группа main group <i>n</i> = 29	контрольная группа control group <i>n</i> = 25	
4 день / 4th day	$2,01 \pm 0,69$	$0,75 \pm 0,15$	$< 0,0001$
8 день / 8th day	$1,88 \pm 0,64$	$0,67 \pm 0,17$	$< 0,0001$
12 день / 12th day	$2,01 \pm 0,6$	$0,67 \pm 0,14$	$< 0,0001$
16 день / 16th day	$2,51 \pm 0,64$	$0,84 \pm 0,21$	$< 0,0001$
31 день / 31th day	$2,6 \pm 0,64$	$0,84 \pm 0,21$	$< 0,0001$

Таблица 4. Сравнительные изменения площади раны в обеих группах в различные сроки

Table 4. Comparative changes in the wound area in both groups at different treatment periods

Послеоперационный день лечения Postoperative day of treatment	Изменение площади раны, % Change in the wound area, %		<i>p</i>
	основная группа main group <i>n</i> = 29	контрольная группа control group <i>n</i> = 25	
4 день / 4th day	$16,0 \pm 4,34$	$6,29 \pm 2,49$	$< 0,0001$
8 день / 8th day	$30,1 \pm 3,38$	$12,5 \pm 1,55$	$< 0,0001$
12 день / 12th day	$45,1 \pm 3,22$	$18,1 \pm 2,62$	$< 0,0001$
16 день / 16th day	$61,9 \pm 3,7$	$24,1 \pm 1,8$	$< 0,0001$
31 день / 31th day	$98,3 \pm 3,43$	$50,8 \pm 2,7$	$< 0,0001$

Уменьшение площади раны за 16 дней в основной группе происходило в два раза быстрее, чем в контрольной, и составило в среднем $61,9 \pm 3,7$ % (от 59 до 65 %) в основной группе и $24,1 \pm 1,8$ % (от 21 до 26 %) — в контрольной. Сравнение средних уровней изменения площади ран в обеих группах исследования позволило выявить значимые различия в течение всех дней исследования, при этом в основной группе наблюдались повышенные значения данного показателя в течение всего периода проводимого лечения ($p < 0,0001$, табл. 4).

При анализе планиметрических данных в обеих группах средняя скорость заживления и уменьшение площади раны за первые 16 дней лечения достоверно выше у больных основной группы ис-

следования, которым после иссечения ЭКХ рана оставалась открытой и выполнялась вакуум-терапия ($p < 0001$).

Выводы

Результаты клинических, цитологических и планиметрических методов исследования подтверждают, что стимуляция репаративных процессов в послеоперационных ранах при открытом способе лечения ЭКХ с помощью вакуум-терапии способствует более активному течению фаз раневого процесса, что позволяет улучшить результаты лечения и сроки реабилитации пациентов по сравнению со стандартным ведением ран с использованием мажевых повязок.

Литература / References

1. Loganathan A., Arsalani Zadeh R., Hartley J. Pilonidal Disease: time to reevaluate a common pain in the rear! Dis Colon Rectum. 2012;55(4):491–3. DOI: 10.1097/dcr.0b013e31823fe06c
2. Sondenaa K., Andersen E., Nesvik I., Soreide J.A. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. Int J Colorect Dis. 1995;10(1):39–42. DOI: 10.1007/bf00337585
3. Лурия И.А., Цема Е.В. Этиология и патогенез пилонидальной болезни. Колопроктология. 2013;3(45):35–49 [Lurin I.A., Tsema E.V. Etiology and pathogenesis of pilonidal disease. Coloproctology. 2013;3(45):35–49 (In Rus.)].
4. Тумов А.Ю., Костарев И.В., Батищев А.К. Этиопатогенез и хирургическое лечение эпителиального копчикового хода (Обзор литературы). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2015;25(2):69–78 [Titov A.Yu., Kostarev I.V., Batischev A.K. Etiopathogenesis and surgical treatment of epithelial pilonidal sinus (Review of the literature). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;25(2):69–78 (In Rus.)].
5. McCallum I., King P.M., Bruce J. Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. Cochrane Database Syst Rev. 2007;17(4):cd006213.
6. Segre D., Pozzo M., Perinotti R., Roche B. The treatment of pilonidal disease: guidelines of the Italian Soci-

ety of Colorectal Surgery (SICCR). Tech Coloproctol. 2015;19(10):607–13.

7. Spyridakis M., Christodoulidis G., Chatzitheofilou C., Symeonidis D. et al. The Role of the Platelet-Rich Plasma in Accelerating the Wound-Healing Process and Recovery in Patients Being Operated for Pilonidal Sinus Disease: Preliminary Results. World J Surg. 2009;33(8):1764–9. DOI: 10.1007/s00268-009-0046-y
8. Черкасов М.Ф., Галашокян К.М., Старцев Ю.М. и др. Вакуум-терапия в комплексном лечении эпителиального копчикового хода. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;1:58–62 [Cherkasov M.F., Galashokyan K.M., Startsev Yu.M. et al. Vacuum therapy in the complex treatment of the pilonidal sinus. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017;1:58–62 (In Rus.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2017158-62
9. Черкасов М.Ф., Старцев Ю.М., Глушников В.А., Галашокян К.М. Пат. 2559936 Российская Федерация, МПК А 61 М 27/00, А 61 В 17/00. Способ лечения эпителиального копчикового хода / Заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ. № 2014142876/14; заявл. 23.10.2014; опубл. 20.08.2015, Бюл. № 23. 8 с. [Cherkasov M.F., Startsev Yu.M., Glushnikov V.A., Galashokyan K.M. Patent 2559936 Russian Federation, IPC A 61 M 27/00, A 61 V 17/00. A method for treating the pilonidal sinus / Applicant and patent owner RostGMU. No. 2014142876/14; appl. 23.10.2014; publ. 20.08.2015, Byul. No. 23. 8 p. (In Rus.)].

Сведения об авторах

Черкасов Михаил Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет.

Контактная информация: kafedra@aaanet.ru; 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. ORCID: 0000-0001-7587-8406

Галашокян Карапет Мелконович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет.

Контактная информация: yacarpusha88@gmail.com; 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. ORCID: 0000-0001-5577-2436

Information about the authors

Mikhail F. Cherkasov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Surgical Diseases, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Rostov State Medical University.

Contact information: kafedra@aaanet.ru; 344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky per., 29. ORCID: 0000-0001-7587-8406

Karapet M. Galashokyan* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Surgical Diseases, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Rostov State Medical University.

Contact information: yacarpusha88@gmail.com; 344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky per., 29. ORCID: 0000-0001-5577-2436

Старцев Юрий Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет.
Контактная информация: kafedra@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: 0000-0002-5769-4598

Черкасов Денис Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет.
Контактная информация: doctor1012@rambler.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: 0000-0003-0320-7923

Помазков Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет.
Контактная информация: kafedra@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: 0000-0001-6285-9556

Меликова Сабина Гаджиевна — старший лаборант кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет.
Контактная информация: sarbonka@bk.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: 0000-0002-1966-1664

Кацияев Владимир Юрьевич — врач-патологоанатом, Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро».
Контактная информация: kvu.08@mail.ru;
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а.

Матвиенко Александр Анатольевич — врач-цитолог, Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро».
Контактная информация: 40life@mail.ru;
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а.

Yuri M. Startsev — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Surgical Diseases, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Rostov State Medical University.
Contact information: kafedra@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky per., 29.
ORCID: 0000-0002-5769-4598

Denis M. Cherkasov — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Surgical Diseases No. 2, Rostov State Medical University.
Contact information: doctor1012@rambler.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky per., 29.
ORCID: 0000-0003-0320-7923

Andrey A. Pomazkov — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Surgical Diseases, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Rostov State Medical University.
Contact information: kafedra@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29.
ORCID: 0000-0001-6285-9556

Sabina G. Melikova — Senior Research Assistant, Department of Surgical Diseases, Faculty of Continuing Medical Education and Professional Development, Rostov State Medical University.
Contact information: sarbonka@bk.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky per., 29.
ORCID: 0000-0002-1966-1664

Vladimir Yu. Katsiyaev — Anatomical Pathology Specialist, Rostov Regional Pathoanatomical Bureau.
Contact information: kvu.08@mail.ru;
344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaya str., 170A.

Alexander A. Matvienko — Cytologist, Rostov Regional Pathoanatomical Bureau.
Contact information: 40life@mail.ru; 344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaya str., 170A.

Поступила: 25.02.18 Принята: 29.10.2018
Received: 25.02.18 Accepted: 29.10.2018



Пациент с неконтролируемой отрыжкой: что делать?

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

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

Цель. Описать возможное клиническое значение отрыжки и представить клиническое наблюдение с описанием дифференциального диагноза отрыжки.

Основное содержание. Отрыжка может быть явлением физиологическим или патологическим. Патологическая отрыжка требует адекватного диагностического подхода с целью уточнения природы ее возникновения. *Гастральная отрыжка* осуществляется рефлексорно при растяжении желудка избытком воздуха, попавшим при глотании, что инициирует преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера и как следствие выход воздуха из желудка в пищевод, а затем в глотку. *Супрагастральная отрыжка* — это явление, при котором воздух, попадая в пищевод, не достигает желудка, а стремительно выходит обратно в глотку, при этом, в отличие от аэрофагии, попадание воздуха в пищевод не сопровождается актом глотания. Супрагастральная отрыжка — не рефлексорный процесс, рассматривается как проявление поведенческого расстройства. Суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения высоко информативны для выявления различных типов отрыжки (гастральной и супрагастральной), а также механизмов их осуществления. Представлено клиническое наблюдение пациентки 47 лет с супрагастральной отрыжкой, которой назначена речевая терапия под контролем логопеда.

Заключение. Суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения (в том числе в комбинации с импедансометрией) позволяют провести полноценную дифференциальную диагностику отрыжки, что позволяет выбрать наиболее эффективную тактику ведения пациента.

Ключевые слова: супрагастральная отрыжка, поведенческое расстройство, рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения в комбинации с импедансометрией, речевая терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. Пациент с неконтролируемой отрыжкой: что делать? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-68-76>

A Patient with Uncontrollable Belching: What to Do?

Igor V. Maev, Yury A. Kucheryaviy, Elena V. Barkalova, Maria A. Ovsepyan

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

Aim. In this paper, we discuss the clinical significance of belching and present a clinical case with the description of the belching differential diagnosis.

Main findings. Belching may be either a physiological or a pathological phenomenon. *Pathological belching* requires an adequate diagnostic approach in order to clarify the nature of its occurrence. *Gastric belching* occurs reflexively at the moment of stomach stretching by excess air trapped during swallowing, which initiates the transient relaxation of the lower esophageal sphincter. As a consequence, the swallowed air escapes from the stomach first into the esophagus and then into the throat. *Supragastric belching* is a phenomenon, in which the air entering the esophagus does not reach the stomach, but rapidly returns to the throat. In this case, unlike aerophagia, the air entering the esophagus is not accompanied by the act of swallowing. Supragastric belching is not a reflex process; rather, it is considered to be a manifestation of behavioural disorders. 24-hour pH-impedancemetry and high-resolution esophageal manometry are highly informative methods for detecting various types of belching (gastric and supragastric), as well as their mechanisms. We present a clinical observation of a 47-year-old patient suffering from supragastric belching and treated by speech therapy under the supervision of a speech therapist.

Conclusion. 24-hour pH-impedancemetry and high-resolution esophageal manometry (also in combination with impedancemetry) provide a complete differential diagnosis of belching and allow the most effective patient management strategy to be selected.

Keywords: supragastric belching, behavioural disorder, pH-impedancemetry, high-resolution manometry in combination with impedancemetry, speech therapy

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

For citation: Maev I.V., Kucheryaviy Yu.A., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. A Patient with Uncontrollable Belching: What to Do? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-68-76>

Введение

Отрыжка — симптом, который знаком практически каждому человеку и чаще всего не связан с какими-либо заболеваниями. Поэтому практикующий врач относительно редко сталкивается с консультированием пациента по поводу изолированной жалобы на отрыжку. Происходит это лишь в том случае, когда отрыжка приобретает патологический характер, а именно становится частой настолько, что значимо снижает качество жизни человека и ограничивает его социальную активность. Несмотря на кажущуюся простоту симптома, отрыжка имеет гетерогенный характер, а следовательно, требует адекватной дифференциальной диагностики, что позволяет врачу выбрать оптимальную тактику ведения каждого отдельного пациента.

Современные представления об отрыжке: типы и механизмы возникновения

Отрыжка представляет собой выход воздуха из пищевода в глотку. Выделяют два основных типа отрыжки: гастральная и супрагастральная.

Гастральная отрыжка осуществляется рефлексорно при растяжении желудка избытком воздуха, попавшим при глотании, что инициирует преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера и, как следствие, выход воздуха из желудка в пищевод, а затем в глотку. Физиологическая гастральная отрыжка может возникать до 30 раз в день, предотвращая попадание большого количества воздуха в тонкую кишку [1]. В ряде случаев воздух из желудка выходит в пищевод, однако раскрытия верхнего пищеводного сфинктера не происходит и воздух возвращается в желудок. Это состояние называется незавершенная гастральная отрыжка. Избыточная гастральная отрыжка может наблюдаться у пациентов с функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и др. наряду с другими жалобами, соответствующими основному расстройству [2].

Особый тип отрыжки представляет *супрагастральная отрыжка*. Это явление, при котором воздух, попадая в пищевод, не достигает желудка, а стремительно выходит обратно в глотку. Это не рефлексорный процесс, а проявление поведенческого расстройства. Ранее считалось, что выраженная отрыжка является результатом заглатывания большого количества воздуха, и ее включали в понятие «аэрофагия». Однако, как известно теперь, у большинства этих пациентов попадание воздуха

в пищевод не сопровождается актом глотания, что характерно для аэрофагии [3]. В настоящее время описано два механизма супрагастральной отрыжки. Первый механизм включает в себя повышение давления диафрагмы, которое приводит к созданию отрицательного давления в грудной клетке, раскрытию верхнего пищеводного сфинктера и затягиванию воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость (механизм «воздушного подсоса», «air-suction»), что сопровождается типичным звуковым эффектом. Второй механизм — повышение давления в глотке и вследствие этого проталкивание воздуха в пищевод также с последующим быстрым ретроградным движением его в ротовую полость с реализацией типичным звуком [4]. Частота супрагастральной отрыжки может достигать 20 раз в минуту, и пациенты могут демонстрировать этот звук прямо на приеме у врача. Отмечено, что среди пациентов с супрагастральной отрыжкой высокая распространенность тревожных расстройств. Начало и усугубление симптоматики часто связано со стрессовыми ситуациями [5]. Супрагастральная отрыжка никогда не беспокоит в течение сна [6]. Пока остаются неясными причины возникновения такого типа поведения пациентов. Некоторые из них отмечают, что изначально их произвольные попытки произвести отрыжку имели целью облегчить чувство дискомфорта в животе, однако со временем этот процесс приобрел бесконтрольный характер [7].

Дифференциальная диагностика отрыжки

Зная особенности гастральной и супрагастральной отрыжки, можно уже на этапе первичного консультирования с высокой точностью их дифференцировать. Однако «золотым стандартом» инструментальной диагностики отрыжки является *pH-импедансометрия*, которая благодаря импеданс-датчикам способна уловить появление воздуха в полости пищевода, а также определить направление его движения [8].

Манометрия пищевода высокого разрешения, особенно в комбинации с импедансометрией, также имеет высокую ценность в диагностике типов отрыжки и особенно в выявлении механизмов ее возникновения.

Суточная pH-импедансометрия

Суточная pH-импедансометрия представляет собой комбинацию традиционного pH-исследования, которое выявляет кислые рефлюксы по эпизодам

pH < 4, и импеданс-исследования, позволяющего выявлять любые по физическим свойствам рефлюксы (жидкие, газовые, смешанные) вне зависимости от pH (в том числе при pH > 4), что является ее преимуществом перед обычной pH-метрией. На сегодняшний день pH-импедансометрия — «золотой стандарт» выявления всех типов рефлюксов [9]. Действительно, основной целью проведения pH-импеданс мониторинга является диагностика пациентов с ГЭРБ для постановки диагноза, особенно в случаях эндоскопически негативной изжоги, для анализа связи симптомов пациента с рефлюксами, для оценки эффективности проводимого лечения преимущественно при подозрении на рефрактерное течение и т. д. [10]. Однако, по сути, данный метод позволяет понять, *какое* (по физическим характеристикам и по уровню pH) содержимое находится в полости пищевода и в *каком направлении* (антеградном или ретроградном) оно движется (рис. 1).

Гастральная отрыжка характеризуется увеличением значений импеданса начиная с дистальных каналов в направлении к самым проксимальным.

Таким образом, воздух покидает пищевод в оральном направлении, что отражается в возвращении значений импеданса к базальному уровню в направлении от дистальных каналов к проксимальным [11] (рис. 2А).

Супрагастральная отрыжка характеризуется быстрым увеличением значений импеданса начиная с проксимальных каналов в направлении к самым дистальным. Далее воздух также покидает пищевод в направлении ротовой полости, что отражается в возвращении значений импеданса к базальному уровню в направлении от дистальных каналов к проксимальным [11] (рис. 2Б).

Манометрия пищевода высокого разрешения

Манометрия пищевода высокого разрешения (high resolution manometry, HRM) представляет собой современный метод исследования посредством использования высокочувствительных многоканальных катетеров, который позволяет детально оценить пищеводную моторику [12]. Получаемые данные с помощью программного обеспечения преобразуются в полихромное изображение,

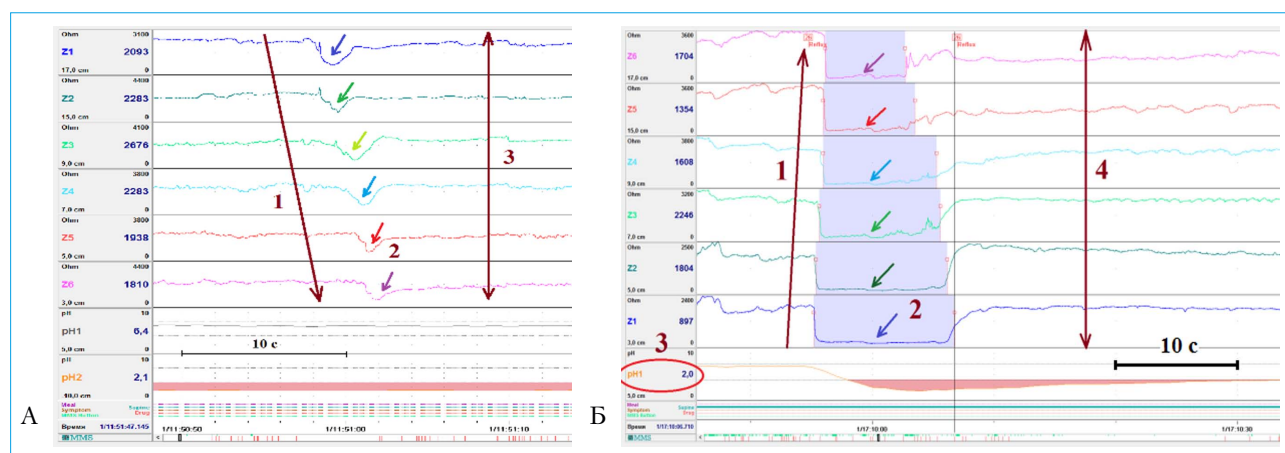


Рис. 1. pH-импедансометрия. Характеристики содержимого.

А. Глоток:

- 1 — антеградное направление изменения импедансных кривых;
- 2 — цветные стрелки — снижение импедансных кривых более чем на 50 % от базальных значений — жидкий глоток;
- 3 — изменения импедансных кривых отмечаются по всем 6 каналам.

Б. Рефлюкс (жидкий кислый высокий):

- 1 — ретроградное направление изменения импедансных кривых;
- 2 — цветные стрелки — снижение импедансных кривых более чем на 50 % от базальных значений — жидкий рефлюкс;
- 3 — уровень pH в пищеводе на 5 см выше нижнего пищевода сфинктера 2,0 (<4) — кислый рефлюкс;
- 4 — изменения импедансных кривых отмечаются по всем 6 каналам до уровня 17 см — высокий рефлюкс

Fig. 1. pH impedancemetry. Content characteristics.

А. Gulp:

- 1 — the antegrade direction of impedance curve alteration;
- 2 — coloured arrows mark the impedance curve reduction by more than 50 % of the basal values — liquid gulp;
- 3 — alterations in impedance curves are noted for all 6 channels.

Б. Reflux (liquid acidic high):

- 1 — the retrograde direction of impedance curve alteration;
- 2 — coloured arrows mark the impedance curve reduction by more than 50 % of the basal values — liquid reflux;
- 3 — esophageal pH level at 5 cm higher than the lower esophageal sphincter 2.0 (<4) - acidic reflux;
- 4 — alterations in the impedance curves are noted for all 6 channels up to the level of 17 cm — high reflux.

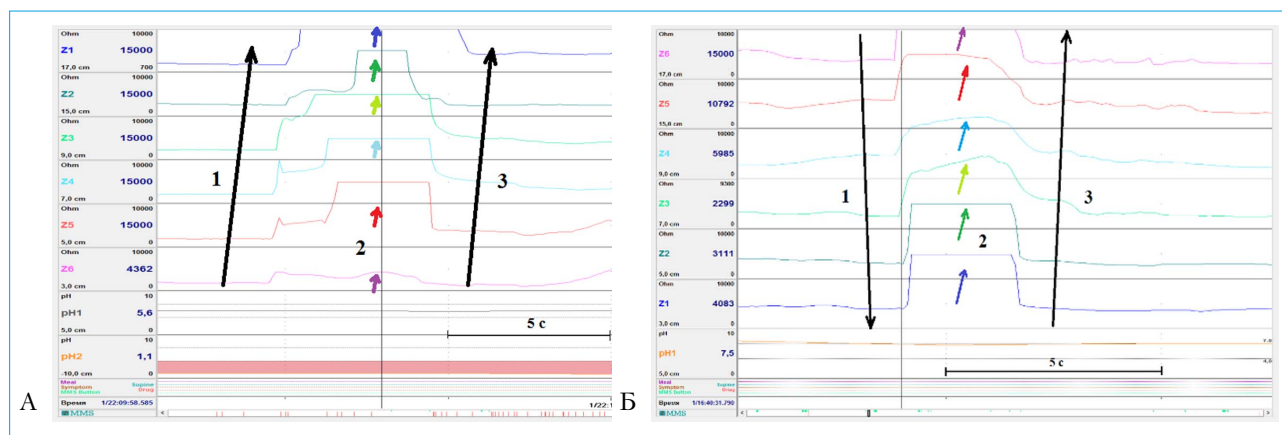


Рис. 2. рН-импедансометрия. Отрывка.

А. Гастральная:

- 1 — ретроградное направление изменения импедансных кривых;
- 2 — цветные стрелки — подъем импедансных кривых более чем на 50 % от базальных значений — воздух;
- 3 — возвращение импедансных кривых к базальному уровню от дистальных каналов к проксимальным.

Б. Супрагастральная:

- 1 — антеградное направление изменения импедансных кривых;
2 — цветные стрелки — подъем импедансных кривых более чем на 50 % от базальных значений — воздух;
4 — возвращение импедансных кривых к базальному уровню от дистальных каналов к проксимальным

Fig. 2. pH impedancemetry. Belching.

A. Gastric:

- 1 – the retrograde direction of impedance curve alteration;
- 2 – coloured arrows mark the rise of impedance curves by more than 50 % of the basal values – air;
- 3 – the return of the impedance curves to the basal level from the distal to the proximal channels.

B. Supragastric:

- 1 – the antegrade direction of impedance curve alteration;
2 – coloured arrows mark the rise of impedance curves by more than 50 % of the basal values – air;
4 – the return of the impedance curves to the basal level from the distal to the proximal channels

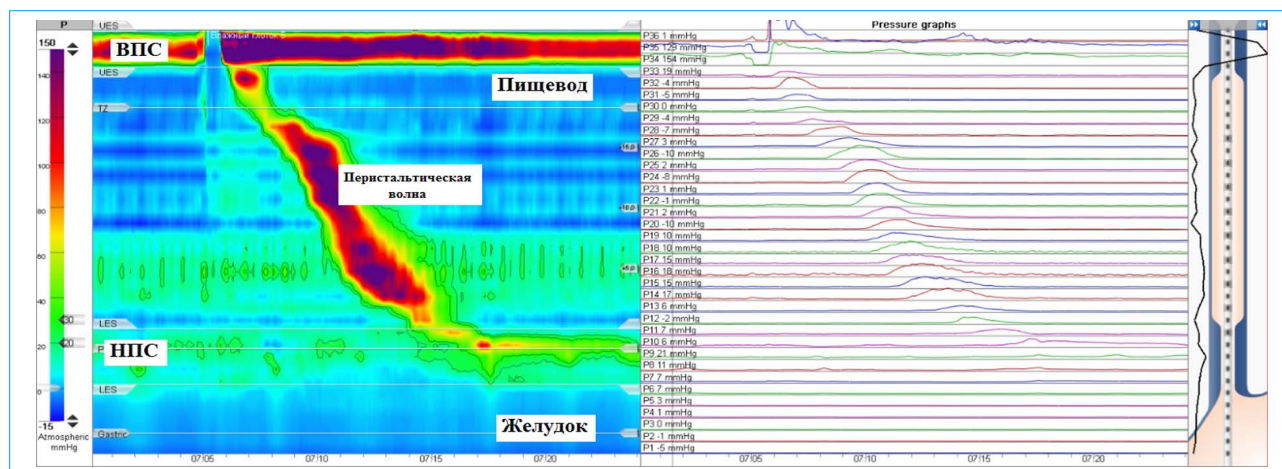


Рис. 3. Манометрическая картина глотка.

Слева — полихромное изображение данных при манометрии высокого разрешения (ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер); справа — графическое изображение данных при традиционной манометрии

Fig. 3. Manometric picture of the gulp.

On the left – a polychromatic image of the data via high-resolution manometry (UES – upper esophageal sphincter; LES – lower esophageal sphincter); on the right – a graphic image of the conventional manometry data

демонстрирующее внутрипищеводную топографию давления [13], что в ряде случаев дает преимущество манометрии высокого разрешения перед традиционной [14] (рис. 3).

Основными показаниями для манометрического исследования, как правило, являются дисфагия, некардиальные боли за грудиной, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в случаях ее

рефрактерного течения и решения вопроса о фундопликации и др. [15, 16]. Анализ манометрических данных проводится на основе Чикагской классификации 3-го пересмотра, которая включает в себя четыре основные категории состояния моторики пищевода: 1. Нарушения проходимости пищеводно-желудочного перехода; 2. Основные нарушения перистальтики (отсутствие сократимости, дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод); 3. Незначительные нарушения перистальтики (неэффективная моторика, фрагментированная перистальтика); 4. Нормальная моторика пищевода [17].

В случае необходимости дифференциальной диагностики отрыжки особое диагностическое значение имеет комбинация манометрии высокого разрешения и импедансометрии, что позволяет визуализировать в режиме реального времени эпизоды отрыжки, а также моторные механизмы их осуществления. При супрагастральной отрыжке данный метод позволяет определить, каким образом, путем «подсоса» воздуха за счет сокращения диафрагмы или путем проталкивания его за счет сокращения мышц глотки, реализуется данный тип отрыжки [2].

Лечение

Избыточная гастральная отрыжка может быть проявлением заболеваний ЖКТ, таких как ГЭРБ, функциональная диспепсия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, что прежде всего требует лечения основного заболевания [2].

В настоящее время основным направлением лечения пациентов с супрагастральной отрыжкой как поведенческого расстройства является поведенческая терапия в виде речевой терапии, что обуславливает необходимость участия специалистов по патологии речи. Согласно крупнейшему на сегодняшний день исследованию, посвященному оценке эффективности такого подхода, около 83 % пациентов с супрагастральной отрыжкой продемонстрировали эффективность терапии [3]. Основными шагами-принципами лечения являются: 1. Подробное разъяснение пациенту механизмов, лежащих в основе беспокоящих его симптомов, с указанием на их исключительно поведенческую природу («выученное» поведение) и принятие пациентом идеи о возможности «переучивания» (когнитивный аспект терапии); 2. Выполнение под контролем специалиста по патологии речи упражнений с вовлечением мышц глотки, диафрагмы и голосовых связок [7]. Также известно, что супрагастральная отрыжка способна быть причиной возникновения гастроэзофагеальных рефлюксов, что может провоцировать развитие или усугублять течение ГЭРБ. Поведенческая терапия у этих пациентов не только повышает их качество жизни и социальную активность, но и снижает выраженность ГЭРБ [18].

Клинический случай

Пациентка Н., 47 лет, обратилась к гастроэнтерологу с необычной жалобой на частое, «труд-

но поддающееся подсчету», чувство «бурления» и «перемещения» за грудиной, не имеющее связи с чем-либо и не беспокоящее в период ночного сна. Непосредственно на приеме пациентка неоднократно демонстрировала эпизоды «подергивания» грудной клетки, похожие на икоту, сопровождающиеся выше описанными субъективными ощущениями.

Из анамнеза заболевания стало известно, что данные симптомы беспокоят на протяжении последних 2 лет с постепенным нарастанием частоты проявления, особенно последние 2 месяца. Кроме того, сама пациентка четко связывала начало развития беспокоящего состояния с перенесенной сложной жизненной ситуацией потери близкого родственника. Обращалась к терапевту и гастроэнтерологу по месту жительства, по назначению принимала ингибиторы протонной помпы, прокинетики, антацидные препараты, нейролептики в низких дозах, однако без какого-либо эффекта. Снова обратиться к специалисту заставило учащение симптомов, что создавало для пациентки значимый дискомфорт в социальном аспекте жизни. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в прошлом отрицает.

Первоначальный план обследования включал в себя такие инструментальные методы диагностики, как электрокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, в том числе верхних отделов ЖКТ с контрастированием бариевой взвесью, эзофагогастродуоденоскопию. В результате проведенных исследований данных за нарушение сердечной деятельности, органические изменения органов грудной клетки и верхних отделов ЖКТ, а также эндоскопически видимую патологию пищевода и желудка обнаружено не было. В качестве дополнительных методов исследования были назначены суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения.

Пациентке была проведена суточная рН-импедансометрия, по результатам которой было зафиксировано 98 эпизодов отрыжки, из которых 93 представляли супрагастральный тип и лишь 5 гастральный тип. За время исследования пациентка отметила 93 симптома, и все они совпали с эпизодами супрагастральной отрыжки (рис. 4А и Б). Интересным оказалось то, что часть супрагастральных отрыжек, по данным рН-импеданс-анализа, была реализована — отмечалось быстрое антеградное движение воздуха (в направлении желудка), после чего наблюдалось его ретроградное перемещение (в направлении ротовой полости) и выход из пищевода, что отражалось в возвращении импедансных кривых к исходному уровню (рис. 4В). При этом часть эпизодов супрагастральной отрыжки были нереализованными — также отмечалось быстрое антеградное движение воздуха (в направлении желудка), после чего наблюдалось его ретроградное перемещение

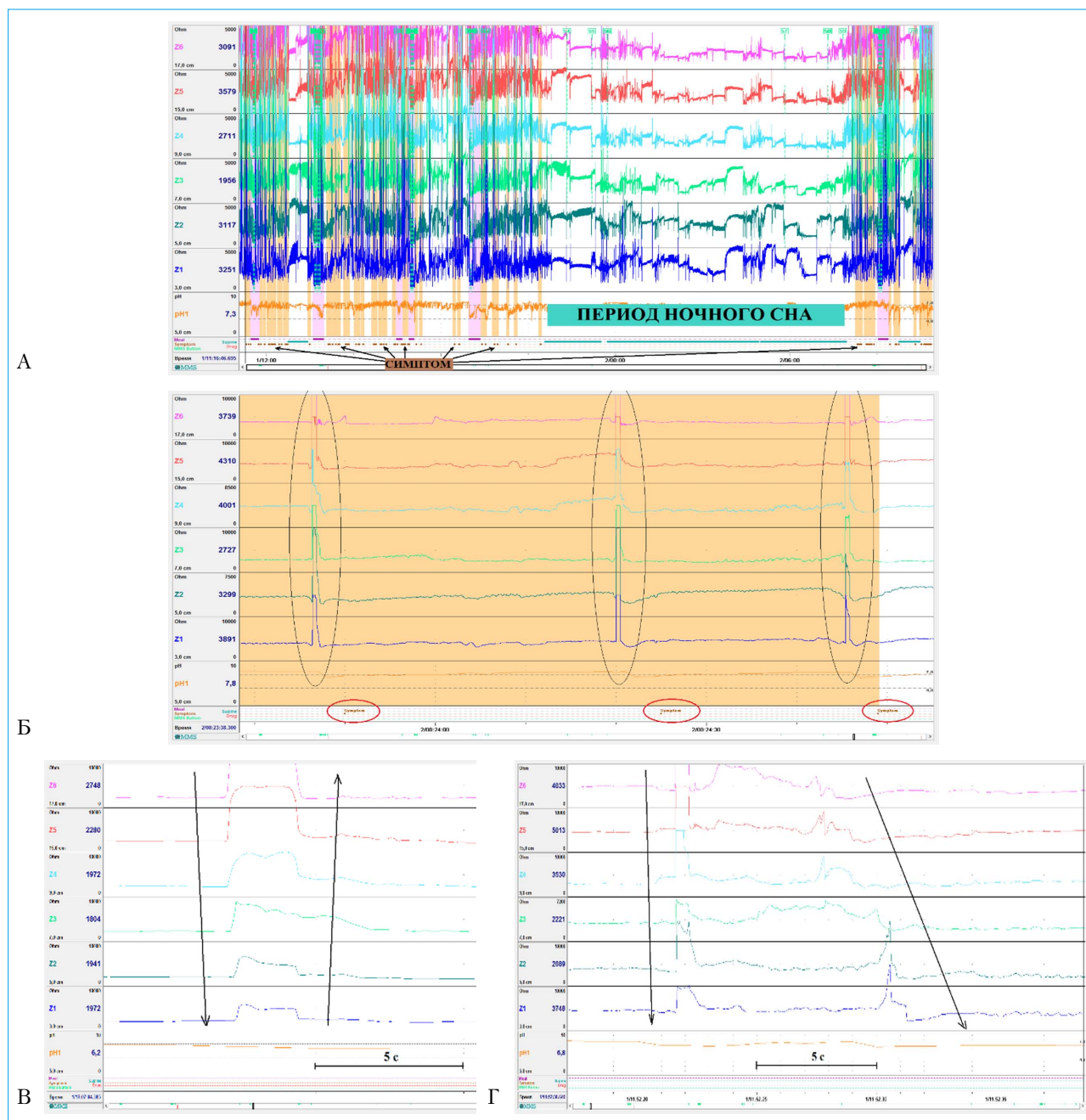


Рис. 4. Данные pH-импедансометрии. Пациентка Н., 47 лет.

А. Общий вид pH-импедансометрии: пациенткой отмечено большое количество симптомов, которые отсутствуют в период ночного сна.

Б. Связь симптомов с эпизодами супрагастральной отрыжки:

Черные овалы — эпизоды супрагастральной отрыжки;

Красные овалы — моменты нажатия пациенткой кнопки «симптом» сразу после возникновения эпизода супрагастральной отрыжки.

В. Реализованная супрагастральная отрыжка: быстрое антеградное движение воздуха с последующим его ретроградным перемещением и выходом из пищевода, что отражается в возвращении импедансных кривых к базальному уровню.

Г. Нереализованная супрагастральная отрыжка: быстрое антеградное движение воздуха с последующим его ретроградным движением, однако, согласно изменениям импедансных кривых, воздух остается в полости пищевода до последующего глотка, с которым он антеградно перемещается в желудок, что отражается в возвращении импедансных кривых к базальному уровню

Fig. 4. pH impedancemetry data. Patient N., 47 years old.

A. General view of pH impedasometry: the patient noted a large number of symptoms that are absent during the period of night sleep.

Б. The relationship of symptoms with episodes of supragastric belching:

Black ovals mark the episodes of supragastric belching;

Red ovals mark the moments, when the patient presses the “symptom” button immediately after the occurrence of an episode of supragastric belching.

В. Implemented supragastric belching: rapid antegrade movement of the swallowed air with its subsequent retrograde movement and exit from the esophagus, which is reflected in the return of the impedance curves to the basal level.

Г. Unimplemented supragastric belching: rapid antegrade movement of the swallowed air with its subsequent retrograde movement. However, according to the alteration of impedance curves, the air remains in the esophagus cavity until the next gulp, with which it antegradely moves into the stomach, which is reflected in the return of the impedance curves to the basal level.

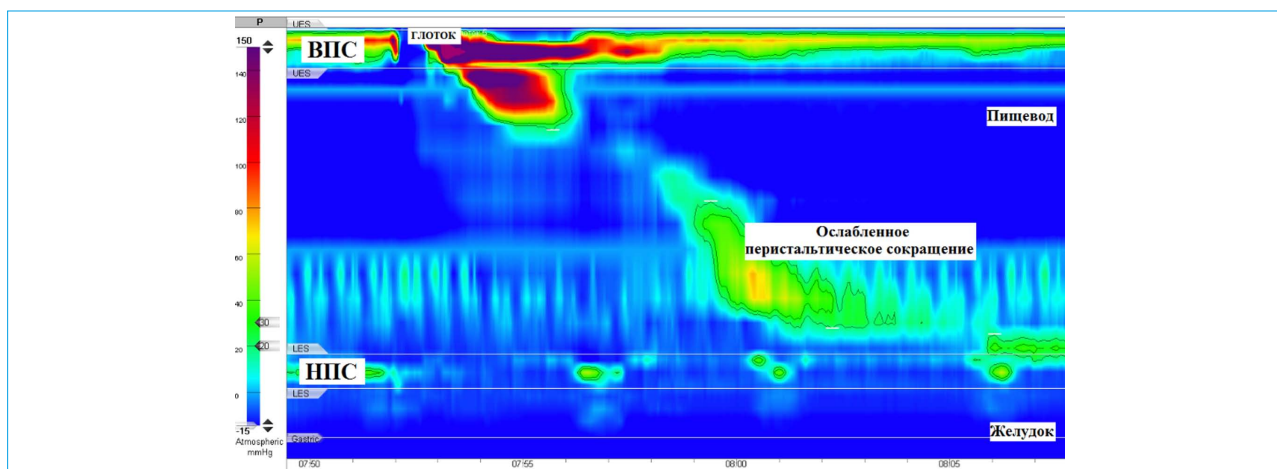


Рис. 5. Данные манометрии высокого разрешения. Пациентка Н., 47 лет. Неэффективная моторика. ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер

Fig. 5. High resolution manometry data. Patient N., 47 years old. Ineffective motility. UES — upper esophageal sphincter; LES — lower esophageal sphincter

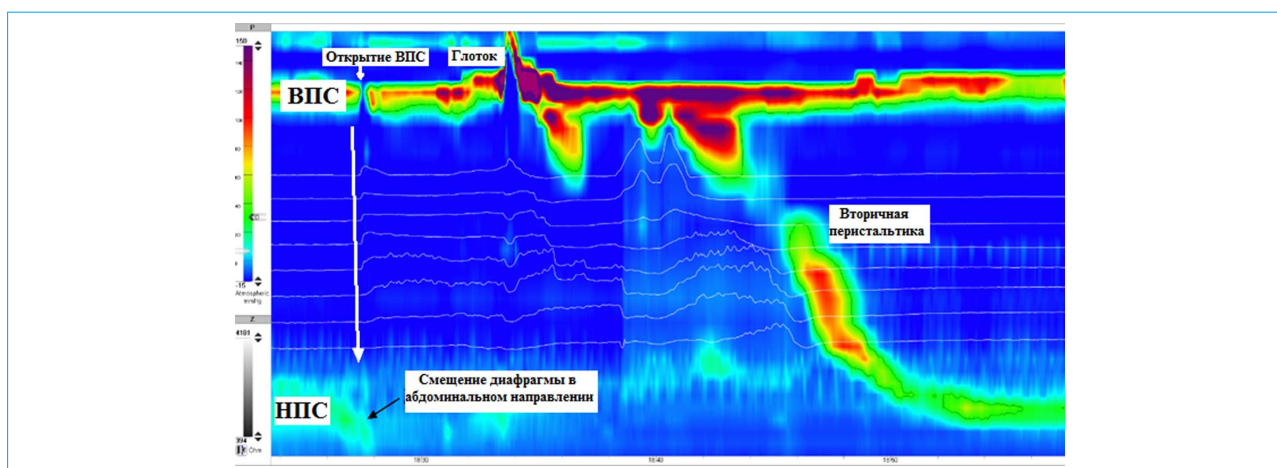


Рис. 6. Комбинация манометрии высокого разрешения и импедансометрии. Нереализованная супрагастральная отрыжка.

ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер. Длинная стрелка указывает антеградное направление движения воздуха через открытый ВПС в полость пищевода в момент смещения диафрагмы в абдоминальном направлении (механизм «подсоса» воздуха). Воздух остается в пищеводе до последующего глотка и посредством вторичной перистальтики продвигается в желудок

Fig. 6. The combination of high resolution manometry and impedancemetry. Unimplemented supragastric belching.

UES — upper esophageal sphincter; LES — lower esophageal sphincter. The long arrow indicates the antegrade direction of air movement through the open UES into the esophagus cavity at the time of the diaphragm movement in the abdominal direction (air “inflow” mechanism). The air remains in the esophagus until the next gulp and moves into the stomach through the secondary peristalsis.

(в направлении ротовой полости), однако, согласно изменениям импедансных кривых, воздух оставался в полости пищевода до последующего глотка, с которым он антеградно перемещался в желудок (рис. 4Г). При прицельном расспросе выяснилось, что пациентка подавляла выход воздуха (реализацию отрыжки) с типичным звуком, находясь на публике, что исходно затрудняло понимание истинной клинической картины.

Данные первой манометрии пищевода высокого разрешения, проведенной по стандартной методике, демонстрировали наличие у пациентки неэффективной моторики (более 50 % глотков сопровождались низкой интенсивностью сокращения грудного отдела пищевода). В ходе данного манометрического исследования привычных для пациентки симптомов отмечено не было (рис. 5).

Целью повторного манометрического исследования было с помощью комбинации манометрии высокого разрешения и импедансометрии зафиксировать эпизоды супрагастральной отрыжки для понимания механизма ее появления, что было необходимо в аспекте дальнейшей терапии. В течение 20 минут было отмечено 16 эпизодов супрагастральной отрыжки, как реализованной, так и нереализованной, в основе которых лежал механизм «воздушного подсоса» (“air-suction”) (рис. 6).

Пациентке была рекомендована речевая терапия под контролем логопеда, информированного по поводу выявленного механизма супрагастральной отрыжки.

Заключение

В основе эффективности лечения любого пациента лежит полноценная диагностика с использованием современных методов исследования. Суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения (в том числе в комбинации с импедансометрией) — это высокотехнологичные функциональные методы, которые обладают широкими диагностическими возможностями. В частности, они позволяют проводить дифференциальную диагностику отрыжки и других предположительно пищеводных симптомов, в том числе проявляющихся нетипично.

В описанном случае первоначально пациентка предъявляла необычные жалобы, поскольку подавляла супрагастральную отрыжку, находясь в обществе других людей. Суточная рН-импедансометрия, а также комбинация манометрии высокого разрешения и импедансометрии позволили выявить эпизоды реализованной и нереализованной супрагастральной отрыжки, а также механизм, лежащий в основе симптоматики, что позволило наметить четкую тактику ведения пациентки.

Литература / References

1. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R. et al. Relationships between air swallowing, intragastric air, belching and gastro-oesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:341–7.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив.* 2018;05:93–100 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. High resolution manometry and the new classification of esophageal motility disorders. *Therapeutic Archive.* 2018;05:93–100 (In Rus.)].
3. Ten Cate L., Herregots T.V.K., Dejonckere P.H., Hemmink G.J.M. et al. Speech therapy as treatment for supragastric belching. *Dysphagia.* 2018;33(5):707–15.
4. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J. Mechanisms of gastric and supragastric belching: a study using concurrent high-resolution manometry and impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(12):573–9.
5. Chitkara D.K., Bredenoord A.J., Rucher M.J. et al. Aerophagia in adults: a comparison with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:855–8.
6. Karamanolis G., Triantafyllou K., Tsiamoulos Z. et al. Effect of sleep on excessive belching: a 24-hour impedance-pH study. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:332–4.
7. Bredenoord A.J. Management of belching, hiccups, and aerophagia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:6–12.
8. Bredenoord A.J., Smout A.J. Physiologic and pathologic belching. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:772–5.
9. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E. et al. 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;29:1–15.
10. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А. и др. 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., Ovspeyan M.A., Kucheryavyy Yu.A. et al. Esophageal pH-impedance monitoring and high-resolution manometry in patients with various forms of gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive.* 2017;89(2):76–83 (In Rus.)].
11. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. *The Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1196–203.
12. Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Манометрия высокого разрешения в диагностике нарушений двигательной функции пищевода. *Мед Совет.* 2018;(5):104–10 [Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. High resolution manometry in the diagnosis of esophageal motility disorders. *Medical Council.* 2018;(5):104–10 (In Rus.)].
13. Gyawali C.P. High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(Suppl 1):2–4.
14. Rohof W.O.A., Bredenoord A.J. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):37.
15. Savarino E., de Bortoli N., Bellini M., Galeazzi F. et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry — A GISMA-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1124–35.
16. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения в клинической практике. *Клин Мед.* 2017;95(12):1127–37 [Maev I.V., Barkalova E.V., Ovspeyan M.A., Kucheryavyy Yu.A. et al. High resolution esophageal manometry in clinical practice. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2017;95(12):1127–37 (In Rus.)].
17. Kahrilas P., Bredenoord A., Fox M., Gyawali C. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015;27:160–74.
18. Glasinovic E., Wynter E., Arguero J., Ooi J. et al. Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):539–47.

Сведения об авторах

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

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

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

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

Баркалова Елена Вячеславовна* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 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 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

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

Information about the authors

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation.

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Yury A. Kucheryaviy — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Researcher, Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology.

Contact information: proped@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Elena V. Barkalova* — Research Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Laboratory Head, Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology.

Contact information: maslovaalena@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Maria A. Ovsepyan — Senior Researcher, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Researcher, Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology.

Contact Information: solnwshko_@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Поступила: 15.06.18 Принята: 10.09.2018
Received: 15.06.18 Accepted: 10.09.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Иберогаст®



Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью² (класс 1A)³ для многоцелевой терапии функциональной диспепсии и СРК⁴



 **Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой**

 **Уменьшает основные симптомы СРК и функциональной диспепсии (боль, нарушения стула, жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения, тошнота)⁴**

 **Снижает висцеральную гиперчувствительность⁵**

 **Начинает действовать с первых минут⁶**



L.RU.MKT.CC.04.2017.1733

1. Уникальность комбинации 9 лекарственных подтверждается патентом Европейского патентного ведомства № 019477 от 30.04.2014, дата подачи заявки 25.06.2009.

2. При исследовании 315 пациентов с функциональной диспепсией на 56 день наблюдения достоверное улучшение симптомов со стороны ЖКТ (в том числе эпигастральной и спастической боли в животе) при приеме Иберогаста (на 6,9 ± 4,8 балла) по сравнению с группой плацебо (на 5,9 ± 4,3 балла, p < 0,05), von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann KJ., Maffert-Herter P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007 Jun; 102(6):1268-75.

3. Functional Gastrointestinal Diseases – Effective Treatment Using Multi-Target Therapy // G-TELEX 02.2011.

4. Ottlunger B., Storr M., Maffert-Herter P., Allescher HD. STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders Wien Med Wochenschr. 2013 Feb; 163(3-4):65-72.

5. Liu CY, Müller MH, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, Grundy D, Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 759 – 64.

6. По данным исследования 272 пациентов самое раннее значимое улучшение симптомов определялось через 5 минут, а клинически значимое улучшение симптомов происходило в среднем через 15-30 минут. Vinson BR, Holtmann G. Onset of Action and Efficiency of STW 5 in the Clinical Setting in Patients With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2013. - V.144, Issue 5, S.1, S682.

Иберогаст®. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 18 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга - из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. **Особые указания:** следует учитывать возможность взаимодействия с лекарственными средствами, метаболизм которых осуществляется с участием системы цитохрома P450 (корни солодки, плоды расторопши, цветы ромашки могут оказывать ингибирующее действие на ряд изоферментов цитохрома P450). В случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 14 дней необходима консультация врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе, управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ЛП-000094, **инструкция по применению** от 13.01.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Держатель регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мериан Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

XXIV Международный конгресс “Гепатология сегодня”



**даты проведения
29 - 31 марта 2019**



РОПИГ[®] Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru



Болезнь Кароли (клиническое наблюдение)

И.Г. Никитин^{1,3}, А.А. Карабиненко^{1,2}, А.Э. Никитин², Е.И. Дедов^{1,2}, Д.Г. Жукова^{1,2}, Е.Д. Преснова¹, С.А. Корвяков², Р.Х. Азимов², Е.В. Резник¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Частота болезни Кароли оценивается как 1 случай на 1 миллион человек, и опубликованных клинических наблюдений крайне мало. На данный момент лечение болезни Кароли сводится к симптоматической терапии, предотвращению возникновения осложнений, коррекционным оперативным вмешательствам и трансплантации печени.

Цель наблюдения. Продемонстрировать случай редкого врожденного заболевания печени — болезни Кароли (Caroli), характеризующейся сегментарной необструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков.

Основные положения. Женщина 21 года госпитализирована с признаками системной воспалительной реакции, гепатоспленомегалией, желтухой, портальной гипертензией, печеночно-клеточной недостаточностью, проявлениями цитолитического, холестатического синдромов. В 8-летнем возрасте была выявлена киста желчевыводящих протоков, наложен цистоентероанастомоз. В 20 лет в связи с высокой портальной гипертензией произведено портокавальное шунтирование и наложен мезентериально-кавальный анастомоз. При настоящей госпитализации при УЗИ и МСКТ органов брюшной полости с контрастированием выявлено расширение внутрипеченочных желчных протоков, что позволило диагностировать болезнь Кароли.

Заключение. Описан случай болезни Кароли, приведший к развитию непрерывно рецидивирующего холангита, билиарного цирроза печени, что явилось основанием для трансплантации печени. Болезнь Кароли необходимо вносить в круг дифференциальной диагностики у больных с лихорадкой неясного генеза и синдромом холестаза. Необходима ранняя диагностика болезни Кароли для предотвращения осложнений, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих этим редким заболеванием.

Ключевые слова: болезнь Кароли, кисты внутрипеченочных желчных протоков, билиарный цирроз, портальная гипертензия, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никитин И.Г., Карабиненко А.А., Никитин А.Э., Дедов Е.И., Жукова Д.Г., Преснова Е.Д., Корвяков С.А., Азимов Р.Х., Резник Е.В. Болезнь Кароли (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-77-83>

Caroli Disease (Clinical Observation)

Igor G. Nikitin^{1,3}, Aleksander A. Karabinenko^{1,2}, Alexey E. Nikitin², Evgeniy I. Dedov^{1,2}, Daria G. Zhukova^{1,2}, Evgenia D. Presnova¹, Sergey A. Korvyakov², Rustam H. Azimov², Elena V. Reznik¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Therapeutic and Rehabilitation Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

The incidence of Caroli disease is estimated to be 1 case per 1 million people; as a result, there are very few available clinical observations. At the moment, the treatment of Caroli disease is limited to symptomatic therapy and the prevention of complications, as well as to corrective surgery and liver transplantation.

Aim. The aim of this observation is to describe one case of a rare congenital liver disease – Caroli disease – characterised by a segmented non-obstructive fibrocystic dilation of the intrahepatic bile ducts.

Key findings. A 21-year-old woman was hospitalised with the signs of a systemic inflammatory reaction, hepatosplenomegaly, jaundice, portal hypertension, hepatocellular insufficiency, as well as with the manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes. At the age of 8, she was diagnosed with a cyst of the bile ducts, which was treated with cystoenteroanastomosis. At the age of 20, in connection with high portal hypertension, portocaval shunting was performed and a mesenteric-caval anastomosis was applied. During the present hospitalisation, an expansion of the

intrahepatic bile ducts was revealed by ultrasound and MSCT of the abdominal cavity with contrast, which made it possible to diagnose Caroli disease.

Conclusion. A case of Caroli disease is described, which resulted in continuously recurrent cholangitis and biliary cirrhosis. This state required liver transplantation. Caroli disease should be included in differential diagnosis in patients suffering from the fever of unknown origin and cholestasis syndrome. An early diagnosis of Caroli disease is important for preventing complications, improving the quality of life and increasing the life expectancy of patients suffering from this rare disease.

Keywords: Caroli disease, intrahepatic bile duct cysts, biliary cirrhosis, portal hypertension, splenomegaly, esophageal varices

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

For citation: Nikitin I.G., Karabinenko A.A., Nikitin A.E., Dedov E.I., Zhukova D.G., Presnova E.D., Korvyakov S.A., Azimov R.H., Reznik E.V. Caroli Disease (Clinical Observation). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-77-83>

Пациентка Н. 21 года поступила в терапевтическое отделение с жалобами на общую слабость, вздутие живота, ознобы с гектической температурой до 39,6 °С, боли в груди на высоте вдоха, снижение памяти, нарушение сна.

В 8 лет пациентке Н. по поводу врожденной кисты холедоха был наложен цистозентероанастомоз. В 18 лет была выявлена спленомегалия и портальная гипертензия. В 20 лет при ЭГДС выявлено варикозное расширение вен пищевода и желудка 2–3 степени с высоким риском кровотечения на фоне высокой портальной гипертензии, выполнены паллиативные операции на ветвях *v. portae*: порто-кавальное шунтирование и мезентериально-кавальный анастомоз бок в бок. Через полгода после этого стала отмечать периодическое повышение температуры тела до 38,5 °С, сопровождающееся ознобом, разрешающееся в течение суток, без катаральных симптомов. С этого же времени отмечаются явления печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии, диспепсии, синдром эндокринных расстройств (в т. ч. аменорея).

Во время настоящей госпитализации ведущим клиническим симптомом была лихорадка гектического типа (до 39,6 °С). При осмотре выявлена умеренная желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, расширение границ печени (+2 см по срединноклюичной линии) и увеличение размеров селезенки 20 × 10 см. Признаков асцита не обнаружено.

По данным лабораторного исследования, выявлены снижение белково-синтетической функции печени — гипоальбуминемия (28 г/л), повышение маркеров цитолиза и холестаза (АСТ — 78 Ед/л, ЛДГ — 222 Ед/л, ГГТП — 414 г/л), гипербилирубинемия (52–68 мкм/л), проявления гиперспленизма (лейкопения $2,404 \times 10^9$ /л и тромбоцитопения $82,5 \times 10^9$ /л), повышение СРБ до 87 мг/л.

В клиническом анализе мочи, при ЭКГ, ЭХОКГ, ИФА сыворотки крови на антитела к вирусам гепатита В и С, прямой пробе Кумбса патологических отклонений не обнаружено. При КТ грудной клетки — инфильтративные и очаговые изменения в легких не выявлены, в клиническом анализе мочевых патологических изменений не обнаружено.

Маркеры ревматических и онкологических заболеваний не выявлены.

При ЭГДС в нижней трети пищевода определяются 3 ствола варикозных вен, выступающих в просвет на 2–3 мм, диаметром до 3–4 мм, слизистая над ними не изменена. Заключение: варикозное расширение вен 1–2-й степени в нижней трети пищевода.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено: увеличение печени (рис. 1) за счет левой доли (ККР ЛД — 10,6 см, КВР ПД — 14 см), в просвете желчного пузыря лоцируется газ, свободная желчь отсутствует, внутрипеченочные желчные протоки расширены, просвет гомогенный, долевые протоки диаметром до 8–9 мм (рис. 2). В единичных протоках лоцируются пузырьки газа. В проекции холедоха лоцируются (не менее 5) эхогенные и гиперэхогенные однородные структуры, некоторые из которых с акустическими дорожками, размерами от 10 до 18 мм (рис. 3а и 3б). Селезенка увеличена до 20 × 10 × 8 см, структура паренхимы однородная (рис. 4). Селезеночная вена расширена до 13 мм, проходима. Заключение: Эхопризнаки невыраженной гепатомегалии за счет левой доли, выраженной спленомегалии, портальной гипертензии. Эхопризнаки билиарной гипертензии, аэробиллии, множественных образований (конкрементов?) в проекции холедоха, отключенного? желчного пузыря (в анамнезе наложение цистозентероанастомоза, портокавального анастомоза).

По данным МСКТ органов брюшной полости, выявлены признаки цирроза печени, портальной гипертензии, билиарной гипертензии, аэрохолии, спленомегалии, обнаружены конкременты в правом печеночном протоке и в бифуркации общего печеночного протока.

На МСКТ органов брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества определяется нарушение архитектоники сегментов печени: I, II и III сегменты увеличены в размерах, IV и V уменьшены в размерах. Визуализируются расширенные сегментарные и субсегментарные желчные протоки в правой и левой долях печени. Правый печеночный проток диаметром 1,0 см содержит конкремент неоднородный по структуре размерами



Рис. 1. УЗИ картина увеличенной левой доли печени больной Н.: в просвете желчного пузыря лоцируется газ, свободная желчь отсутствует, внутрипеченочные протоки расширены

Fig. 1. The ultrasound picture of the enlarged left lobe of the liver, patient N.: gas is located in the lumen of the gallbladder, free bile is absent, the intrahepatic ducts are dilated



Рис. 2. УЗИ картина увеличенной левой доли печени больной Н.: расширены долевые протоки (диаметром до 8–9 мм)

Fig. 2. The ultrasound picture of the enlarged left lobe of the liver, patient N.: dilated lobar ducts (up to 8–9 mm in diameter)



Рис. 3. УЗИ картина увеличенной левой доли печени больной Н.: в единичных протоках лоцируются пузырьки газа (рис. 3а). В проекции холедоха лоцируются (не менее 5) эхогенные и гиперэхогенные однородные структуры, некоторые из которых с акустическими дорожками, размерами от 10 до 18 мм (рис. 3б)

Fig. 3. The ultrasound picture of the enlarged left lobe of the liver, patient N.: Gas bubbles are located in the single ducts (Fig. 3a). Echogenic and hyperechogenic homogenous structures (not less than 5) are located in the projection of the choledochous duct, some of which have acoustic paths and sized from 10 to 18 mm (Fig. 3b)

1,1 × 1,0 см, дополнительно визуализируется конкремент в области бифуркации общего печеночного протока размерами 1,15 × 1,0 см. В сегментарных протоках правой доли печени определяется воздух. Левый печеночный проток диаметром 0,85 см. В просвете желчного пузыря определяется воздух. Селезенка на КТ объемом 1050 см³, увеличена, селезеночная вена расширена до 1,8 см. По медиальной и задней поверхностям селезенки визуализируются расширенные венозные коллатерали.

На основании указанных выше данных у пациентки с высокой долей вероятности имеет место врожденная патология — болезнь Кароли, состо-

яние после наложения цистоентероанастомоза, осложнившееся формированием вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии (ПКШ от 2016 г.), гиперспленизмом, печеночно-клеточной недостаточностью, рецидивирующим холангитом, септициемией, системной воспалительной реакцией (СВР).

В 3-кратных посевах крови из разных вен получен рост *E. coli*, чувствительной ко всему исследованному спектру антибиотиков. Назначена антибактериальная терапия ванкомицином по 1 г и цефоперазоном/сульбактамом по 1 г через каждые 12 ч внутривенно, гепатопротекторы (урсо-



Рис. 4. УЗИ картина увеличенной селезенки больной Н.: Селезенка увеличена до $20 \times 10 \times 8$ см, структура паренхимы однородная. Селезеночная вена расширена до 13 мм, проходима

Fig. 4. The ultrasound picture of the enlarged spleen, patient N.: The spleen is enlarged to $20 \times 10 \times 8$ cm, the structure of the parenchyma is homogeneous. The splenic vein is expanded to 13 mm, passable

фальк). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса болей в животе, диспепсии, улучшения аппетита, лабораторных показателей: в клиническом анализе крови (прирост лейкоцитов и тромбоцитов), тенденция к снижению биохимических маркеров воспаления: СРБ в течение 3 дней снизился с 87 до 20 мг/л. Гектическая и фебрильная лихорадка перестала регистрироваться, в вечерние часы сохранялись кратковременные эпизоды субфебрилитета до $37,1^{\circ}\text{C}$.

Также на фоне проводимой терапии было отмечено развитие острого почечного повреждения: значительное нарастание уровня креатинина с 64,9 до 275 мкмоль/л, снижение СКФ (MDRD) до 20,8 мл/мин/1,73 м². Было решено отменить ванкомицин, продолжить антибактериальную терапию цефоперазоном/сульбактамом 2 г/сут.

Учитывая тяжесть течения заболевания, высокие риски непрерывно рецидивирующего течения холангита и септицемии, нарастание проявлений печеночно-клеточной недостаточности и очевидный временный эффект проводимой антибактериальной терапии, пациентка была направлена в отделение трансплантации печени НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского, где произведена трансплантация печени (донор — мать).

Обсуждение

Болезнь Кароли (кавернозная эктазия желчевыводящих путей) — это редкое врожденное заболевание (аномалия), характеризующееся сегментарной необструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков с частым формированием внутрипеченочных

камней. Сочетание дилатации внутрипеченочных желчных протоков и врожденного фиброза печени называют синдромом Кароли [11, 16, 17]. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу, связано с мутацией гена PKHD1, который кодирует комплекс белка фиброцистина/полидуктина. В ряде случаев болезнь Кароли диагностируется у плода уже в III триместре беременности на этапе развития протоковой пластины [2, 5, 18]. У данной пациентки, несмотря на наличие оснований для диагностики болезни Кароли уже в детском и подростковом возрасте [17], болезнь Кароли была диагностирована лишь в 21 год.

Основными жалобами больных с болезнью Кароли являются спастические боли в правом подреберье, иногда иррадиирующие в спину, желтуха, снижение аппетита и похудание. Заболевание часто дебютирует холангитом с желтухой, гектической лихорадкой и ознобами [17]. В случае незначительного расширения внутрипеченочных желчных протоков заболевание длительное время может протекать латентно. В период обострения отмечаются кожный зуд, ахоличный стул, нарушение всасывания жиров, стеаторрея, гиповитаминоз, болезненность и незначительное увеличение печени, а также изменение биохимических показателей крови: повышение билирубина и его фракций, аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы (АСТ, АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Нередко желтуха связана с выходом мелких конкрементов из кист в общий желчный проток [6, 8, 13, 15, 17, 20, 21]. У данной пациентки на первый план в клинической картине выступали осложнения, с которыми пришлось бороться преимущественно методами хирургических паллиативных коррекций и трансплантацией печени.

В литературе описан случай 2-месячного мальчика с двумя редкими врожденными патологиями — болезнью Кароли и мальформацией вены Галена. Предположена взаимосвязь патогенеза этих двух редких заболеваний с возможным общим молекулярным механизмом — сверхэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов. Также возможен вклад повышенной экспрессии лиганда Notch Jaged 1 как в развитии мозговых артериовенозных мальформаций в целом, так и в образовании расширенных внутрипеченочных желчных протоков, например при болезни Кароли [4].

N. Kadakia и др. описали случай 18-месячной девочки с аутосомно-рецессивным поликистозным заболеванием почек, синдромом Кароли и гепатобластомой фетального типа. Опухоль печени была прооперирована без химиотерапии, и на протяжении 9 лет после резекции не возникало рецидивов, при этом гепаторенальная функция была стабильно нормальной [11].

К. Janowski и др. описали случай девочки 9 лет, которая поступила в больницу с асимптомической

спленомегалией, подтвержденной при УЗИ. По лабораторным данным была доказана нормальная функция печени, без повышения холестатических маркеров. При КТ исследовании выявлены спленомегалия, нормальные размеры печени, но были обнаружены портосистемные коллатеральные сосуды вдоль малой кривизны желудка, кардии, тела поджелудочной железы, в области ворот печени и селезенки. При ЭГДС был выявлен варикоз вен в нижней трети пищевода с трофическими изменениями и признаки гастропатии в связи с портальной гипертензией. При УЗИ и КТ предпеченочная блокада сосудов была исключена. Через 6 месяцев при контрольном лабораторном обследовании, УЗИ и ЭГДС, кроме спленомегалии и варикозного расширения вен пищевода, другой патологии не выявлено. При биопсии печени выявлен портальный и перипортальный фиброз печени с наличием волокнистых полос между портальными трактами без признаков цирроза, синусоидальная дилатация с незначительной пролиферацией внутрипеченочных желчных протоков. Желчные протоки были неправильной формы, стенки выложены кубическим эпителием. Отсутствовала воспалительная инфильтрация паренхимы. Пациентке был поставлен диагноз врожденного фиброза печени и рекомендовано систематическое наблюдение в связи с портальной гипертензией и риском кровотечения [10]. С большой долей вероятности, в данном случае речь идет об одном из вариантов врожденной дисплазии соединительной ткани и наличии болезни Кароли.

Зафиксированы случаи нетипичных клинических симптомов болезни Кароли. X.Y. Yang и др. описали случай 8-месячного мальчика, у которого единственным симптомом было несимметричное увеличение печени и почек. Гепаторенальная функция была в пределах нормы. Но в сыворотке крови были увеличены 4 биомаркера, указывающие на наличие фиброза печени. При МРТ исследования были выявлены диффузная кистозная дилатация внутрипеченочных желчных протоков, а также поликистоз почек. При генетическом секвенировании были выявлены 2 гетерозиготные миссенс-мутации поликистоза почек и печени (ген PKHD1): с.9292G> А и с.2507T> С. Первая миссенс-мутация является новой, а вторая миссенс-мутация была описана ранее X. Нao и др. при проведении полного геномного секвенирования у двух близнецов в китайской семье с синдромом Кароли [5, 18].

Ранняя диагностика болезни Кароли помогает предотвратить развитие осложнений и облегчить жизнь пациента [20, 21]. Ведущими методами инструментальной диагностики болезни Кароли являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), эндоскопическая ретроградная (ЭРХГ), чрескожная чреспеченочная (ЧЧХГ) и магнитно-резонансная холангиография (МРХГ) с контрастированием протоков [2, 9, 14, 20, 21]. Морфологическую основу болезни

Кароли составляют мешотчатые расширения внутрипеченочных желчных протоков, чередующиеся с нормальными протоками. Это свидетельствует о наличии врожденной несостоятельности соединительно-тканного каркаса стенок протоков ЖВП. Расширенные протоки могут инфицироваться и содержать камни [2, 20, 21].

УЗИ позволяет выявить характерный признак болезни Кароли — расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 6 мм), кисты [20, 21]. Эхографически кисты проявляются тонкостенными округлыми образованиями внутри паренхимы печени. Их дифференциация от вен производится по данным ультразвуковой доплерографии. Возможно нагноение кист и абсцедирование печени. Также при УЗИ печени можно выявить увеличение размеров печени, увеличение ее эхогенности вследствие фиброза паренхимы [20, 21]. Болезнь Кароли часто сопровождается поликистозом почек, что также диагностируется с помощью УЗИ [1].

При выявлении при УЗИ расширения протоков показано проведение холангиографии. Процедурой выбора является эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ). При невозможности ретроградного заполнения ЖВП используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Оба метода позволяют одновременно дренировать ЖВП при обструкции, однако при эндоскопическом подходе наблюдается меньшая частота осложнений. При ЭРХГ возможно проведение эндоскопической сфинктеротомии (для удаления камней). Внутривенная холангиография с целью диагностики холестаза неинформативна. Несмотря на то что золотым стандартом визуализации билиарного дерева является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эксперты EASL рекомендуют воздержаться от рутинного применения этого метода в диагностике холестаза из-за высокого риска осложнений и летальности, связанных с проведением данной процедуры, считая более безопасным выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ). КТ-холангиография с введением внутривенного контраста имеет высокий риск побочных реакций, включающих анафилаксию и внезапную смерть, что ограничивает использование данной методики [17].

Биопсия печени может быть проведена только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита) [9]. При всех подозрениях на наличие болезни или синдрома Кароли необходимо проводить генетическое обследование.

Рекомендаций по лекарственной терапии болезни Кароли на сегодняшний день нет, лечение ограничено профилактикой осложнений. Частыми осложнениями болезни Кароли являются бактериальный холангит, билиарный цирроз печени с формированием портальной гипертензии и печеночно-

клеточной недостаточности, возможна перфорация кисты с развитием желчного перитонита. Лечение болезни Кароли включает антибактериальные препараты широкого спектра при холангите и курсы урсодезоксихолевой кислоты для предотвращения образования камней [17].

Так как заболевание протекает циклично и с каждым разом обострения становятся тяжелее, то эффективно хирургическое лечение данного заболевания. У больных с локализацией патологического процесса в одной доле печени операцией выбора является резекция пораженной доли печени [3]. При диффузной форме болезни Кароли данная операция неэффективна, необходима трансплантация печени [7, 16, 19, 20].

У животных болезнь Кароли активно изучается. Показано, что у мышей линии Pkhd1^{del4/del4} при моделировании болезни Кароли билиарные структуры секретируют β -катенин, интерлейкин-1 β -зависимые хемокины (CXС-motif) и лиганд 10 (CXCL10), которые привлекают тканевые макрофаги. При лечении мышей данной линии с помощью AMG-487, который является ингибитором семейства 3 CXС-хемокиновых рецепторов, родственных рецепторам CXCL10, уменьшается привлечение альтернативно-активированных макрофагов (кластер 45+ F4/80+), уменьшается размер селезенки, фиброз печени и рост кист. Кроме того, было показано, что в холангиоцитах с дефектом

фиброцистин/полидуктинового комплекса, выделенных из мышей линии Pkhd1^{del4/del4}, продуцирование CXCL10 опосредовано Janus-киназой, которая является как передатчиком сигнала, так и активатором транскрипции 3 под воздействием интерлейкина-1 β и β -катенина. Таким образом, интерлейкин-1 β и β -катенин отвечают за активацию секреции CXCL10, а 3 семейство рецепторов хемокинов CXCL10/CXС предотвращает активацию макрофагов, воспаление и останавливает прогрессирование заболевания [12]. Возможно, в будущем будут разработаны генно-модифицированные лекарственные средства и станет возможным лечить болезнь Кароли в раннем детском возрасте и предотвращать ее осложнения.

Заключение

В данной статье описан случай болезни Кароли, приведший к развитию непрерывно рецидивирующего холангита, что явилось основанием для трансплантации печени. Болезнь Кароли необходимо вносить в круг дифференциальной диагностики у больных с лихорадкой неясного генеза и синдромом холестаза. Необходима ранняя диагностика болезни Кароли для предотвращения осложнений, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих этим редким заболеванием.

Литература / References

1. Banks J.S., Saigal G., D'Alonzo J.M. et al. Choledochal Malformations: Surgical Implications of Radiologic Findings. *Am J Roentgenol*. 2018;210(4):748–60.
2. Castro P.T., Matos A.P.P., Werner H. et al. Prenatal Diagnosis of Caroli Disease Associated With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease by 3-D Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(12):1176–9.
3. Chen C.B., Hu W.D., Zhao W.W. et al. Laparoscopic hepatectomy for the treatment of Caroli's disease: a case report. *Ann Surg Treat Res*. 2018;94(3):162–5.
4. Grieb D., Feldkamp A., Lang T. et al. Caroli disease associated with vein of Galen malformation in a male child. *Pediatrics*. 2014;134(1):284–8.
5. Hao X., Liu S., Dong Q. et al. Whole exome sequencing identifies recessive PKHD1 mutations in a Chinese twin family with Caroli disease. *PLoS One*. 2014;9(4):92661.
6. Harjai M.M., Bal R.K., Mohanty S.K.V. et al. Caroli Disease and Caroli Syndrome. *Med J Armed Forces India*. 1999;55(2):155–6.
7. Harring T.R., Nguyen N.T., Liu H. et al. Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. *J Surg Res*. 2012;177(2):365–72.
8. Hermansen M.C., Starshak R.J., Werlin S.L. Caroli disease: the diagnostic approach. *J Pediatr*. 1979;94(6):879–82.
9. Hwang M.J., Kim T.N. Diffuse-Type Caroli Disease with Characteristic Central Dot Sign Complicated by Multiple Intrahepatic and Common Bile Duct Stones. *Clin Endosc*. 2017;50(4):400–3.
10. Janowski K., Goliszek M., Cielecka-Kuszyk J. et al. Congenital hepatic fibrosis in a 9-year-old female patient – a case report. *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(3):176–9.
11. Kadakia N., Lobritto S.J., Ovchinsky N. et al. A Challenging Case of Hepatoblastoma Concomitant with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Caroli Syndrome-Review of the Literature. *Front Pediatr*. 2017;5:114.
12. Kaffe E., Fiorotto R., Pellegrino F. et al. Beta-Catenin and interleukin-1 β -dependent chemokine (C-X-C motif) ligand 10 production drives progression of disease in a mouse model of congenital hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1903–19.
13. Lilly J.R., Silverman A. Diagnosis of Caroli disease. *J Pediatr*. 1980;97(2):329–30.
14. Maurea S., Mollica C., Imbriaco M. et al. Magnetic resonance cholangiography with mangafodipir trisodium in Caroli's disease with pancreas involvement. *JOP*. 2010;11(5):460–3.
15. Mumoli N., Cei M. Caroli disease. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(2):208.
16. Narsanska A., Treska V., Mirka H. et al. Caroli disease-dilatation of intrahepatic bile ducts. *Rozhl Chir*. 2011;90(5):281–4.
17. Umar J., John S. Caroli Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2018.
18. Yang X.Y., Zhu L.P., Liu X.Q. et al. Genetic diagnosis of Caroli syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease: a case report and literature review. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;50(2):335–9.
19. Zahmatkeshan M., Bahador A., Geramizade B. et al. Liver transplantation for caroli disease. *Int J Organ Transplant Med*. 2012;3(4):189–91.
20. Лузина Е.В., Митин Н.А., Погребняков В.Ю. и др. Болезнь Кароли: трудности диагностики и возможности лечения. *Клиническая медицина*. 2013;10:57–60 [Luzina E.V., Mitin N.A., Pogrebnyakov V.Yu. et al. Caroli disease: Difficulties in diagnosis and treatment options. *Clinical medicine*. 2013;10:57–60 (In Rus.)].
21. Орлов П.Э., Козлова Н.М. Болезнь Кароли. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;118(3):117–20 [Orlov P.E., Kozlova N.M. Caroli disease. *Siberian Medical Journal*. 2013;118(3):117–20 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Никитин Игорь Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», директор ФГАУ ЛРЦ МЗ РФ.
Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;
117437, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: 0000-0003-1699-0881

Карабиненко Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Никитин Алексей Эдуардович — доктор медицинских наук, главный врач Центральной клинической больницы Российской академии наук.
Контактная информация: www.ckbran.ru;
117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1.
ORCID: 0000-0002-5036-4692

Дедов Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».
Контактная информация: dedov-e-i@yandex.ru;
117437, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: 0000-0002-9118-3708

Жукова Дарья Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», клинический иммунолог-аллерголог ЦКБ РАН.
ORCID: 0000-0002-5728-5858

Преснова Евгения Дмитриевна — ординатор НМИЦ Хирургии им. А.В. Вишневского.
Контактная информация: oklick1993@rambler.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: 0000-0001-5091-6998

Корвяков Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, и.о. зав. 2-м терапевтическим отделением Центральной клинической больницы Российской Академии наук.
ORCID: 0000-0002-0237-524X

Азимов Рустам Хасанович — кандидат медицинских наук, врач-хирург высшей категории, зав. отделением хирургии Центральной клинической больницы Российской Академии наук.
ORCID: 0000-0001-7081-7911

Резник Елена Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».
Контактная информация: elenaresnik@gmail.com;
117437, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
ORCID: 0000-0001-7479-418X

Information about the authors

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Therapeutic and Rehabilitation Centre of the Ministry of Health of Russia.
Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;
117437, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: 0000-0003-1699-0881

Aleksander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.

Alexey E. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: www.ckbran.ru;
117593, Moscow, Litovsky Boulevard, 1.
ORCID: 0000-0002-5036-4692

Evgeniy I. Dedov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: dedov-ei@yandex.ru;
117437, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: 0000-0002-9118-3708

Daria G. Zhukova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Immunology, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Immunologist-Allergologist, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-5728-5858

Evgenia D. Presnova — Medical Resident, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.
Contact information: oklick1993@rambler.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: 0000-0001-5091-6998

Sergey A. Korvyakov — Cand. Sci. (Med.), Acting Head, 2nd Therapeutic Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0002-0237-524X

Rustam H. Azimov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the highest category, Departmental Head, Department of Surgery, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences.
ORCID: 0000-0001-7081-7911

Elena V. Reznik* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: elenaresnik@gmail.com;
117437, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: 0000-0001-7479-418X

Поступила: 13.08.2018 Поступила после доработки: 04.11.2018 Принята: 05.11.2018
Received: 13.08.2018 Revised: 04.11.2018 Accepted: 05.11.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹, Д.Н. Андреев²,
Е.К. Баранская¹, А.С. Тертычный¹, С.С. Пирогов³, А.А. Шептулин¹,
Д.И. Абдулганиева⁴, Д.Т. Дичева², А.В. Заборовский², Н.Ю. Ивашкина²,
Н.В. Корочанская⁵, А.В. Параскевова¹

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

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

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Цель: Ознакомить практикующих врачей с диагностикой и лечением эозинофильного эзофагита.

Основные положения. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа. Диагностика ЭоЭ основывается на данных клинической картины заболевания (дисфагия, эпизоды вклинивания пищи в пищевод, боль в грудной клетке без связи с глотанием), а также на совокупности эндоскопических и гистологических признаков. Критерием установления диагноза служит эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода с плотностью эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в мм^2). Исследование общего IgE, эозинофилия периферической крови, результаты кожных аллергопроб имеют вспомогательное значение для диагноза. Для лечения ЭоЭ используется несколько подходов, включающих применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), топических глюкокортикостероидов (ГКС), а также элиминационные диеты. Выбор терапии должен быть индивидуализированным, с обязательной оценкой эффективности инициального курса через 6–12 недель при эзофагогастродуоденоскопии с забором биоптатов. Эндоскопическая дилатация должна рассматриваться у пациентов, страдающих выраженной дисфагией на фоне сужения пищевода.

Заключение. Рост заболеваемости ЭоЭ в сочетании с преимущественным поражением детей и лиц молодого возраста, хроническое течение заболевания с необходимостью длительной поддерживающей терапии делают ЭоЭ значимой проблемой гастроэнтерологической практики.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, ингибитор протонной помпы, топический стероид, элиминационная диета

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Параскевова А.В. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):84–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Tatyana L. Lapina¹, Dmitry N. Andreev², Elena K. Baranskaya¹, Alexander S. Tertychny¹, Sergey S. Pirogov³, Arkady A. Sheptulin¹, Diana I. Abdulganieva⁴, Diana T. Dicheva², Andrey V. Zaborovsky², Natalya Yu. Ivashkina², Natalia V. Korochanskaya⁵, Anna V. Paraskevova¹

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

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

³ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

Aim. This paper presents guidelines on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis, which can be used by practitioners in their everyday practice.

Summary. Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated disease of the esophagus characterized by the symptoms of esophageal dysfunction and a pronounced eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa. The EoE diagnostics is based on the clinical manifestations of the disease (dysphagia, food impaction, chest pain regardless of swallowing), as well as on the combination of endoscopic and histological signs. The diagnostic criterion is the eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa with an eosinophil density of ≥ 15 per high power field ($\times 400$) in at least one of the biopsy specimens (about 60 eosinophils in 1 mm²). Total IgE levels, peripheral blood eosinophilia and skin allergy tests are considered to be additional diagnostic means. Several approaches are used for the treatment of EoE, including proton pump inhibitors (PPIs) and topical glucocorticosteroids (GCS), as well as elimination diets. The choice of therapy should be individualized, with the mandatory assessment of the treatment efficacy after 6–12 weeks using esophagogastroduodenoscopy with biopsy sampling. Endoscopic dilatation should be considered in patients suffering from severe dysphagia due to esophagus stricture.

Conclusion. Increased incidence of EoE predominantly among children and young people, as well as its chronic character requiring long-term maintenance therapy, make EoE a significant issue to the practice of gastroenterology.

Keywords: eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor, topical steroid, elimination diet

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Tertychny A.S., Pirogov S.S., Sheptulin A.A., Abdulganieva D.I., Dicheva D.T., Zaborovsky A.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Paraskevova A.V. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

1. Краткая информация

1.1. Определение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа [1–4].

1.2. Этиология и патогенез

В формировании ЭоЭ имеет значение патогенетическое влияние трех групп факторов: воздействие воздушных и пищевых аллергенов, генетическая предрасположенность и активация Т-хелперов 2-го типа (Th2) [1–3, 5–7].

Триггерным фактором развития эзофагита являются аллергены внешней среды (пищевые и воздушные), которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, инициируют развитие иммуновоспалительного процесса. ЭоЭ часто протекает на фоне других atopических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема). До 86 % взрослых и 93 % детей, больных ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения, около половины больных отмечают наличие таких

заболеваний в анамнезе, что свидетельствует об atopическом характере ЭоЭ.

Пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания, в основе же патогенеза ЭоЭ лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа. Зачастую заболевание носит семейный характер: около 8 % больных детей имеют кровных родственников, страдающих ЭоЭ.

Известно несколько генетических аномалий, предрасполагающих к развитию эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода. Доказана мутация в гене TSLP (расположен в хромосоме 5q22), кодирующем синтез тимического стромального лимфопоэтина, а также мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в сцепленных с полом хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Данная мутация приводит к гиперэкспрессии гена TSLP в слизистой оболочке пищевода. TSLP является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует иммунокомпетентные клетки, в частности дендритные клетки и мастоциты, способствуя

детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути. Гиперэкспрессия TSLP характерна не только для ЭоЭ, но и для бронхиальной астмы, атопического дерматита, экземы [5, 7].

У больных ЭоЭ из-за мутаций в гене, кодирующем эотаксин-3, наблюдается его гиперэкспрессия. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге, выход их в периферическое кровеносное русло. Эотаксин-3 удлинняет время жизни эозинофилов и вызывает их хемоаттракцию в слизистую оболочку пищевода [5, 7].

При воздействии воздушных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Т-лимфоциты в условиях гиперэкспрессии TSLP детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2 типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки, стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция эотаксина-3 эпителиоцитами в результате мутации и/или сенсибилизации вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, интерлейкины Т-лимфоцитов 2 типа, особенно IL-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге и выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода [5–7].

Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин. Протеолитические ферменты обладают выраженным цитотоксическим эффектом на клетки эпителия пищевода, эффект эозинофильной пероксидазы реализуется за счет токсического действия перекиси водорода. Дегрануляция эозинофилов запускает каскад иммунологических реакций с участием IL-1, -3, -4, -5, -13, TGF- β , TNF- α .

Воспаление, индуцированное эозинофилами, характеризуется гиперэкспрессией IL-13 и TGF- β , которые стимулируют клеточную пролиферацию, фибро- и ангиогенез. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены, эффект которых реализуется в повышении сосудистой проницаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращений гладкомышечных клеток. Кроме эозинофилов в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ наблюдается значительное увеличение числа мастоцитов, присутствующих в здоровом пищеводе в единичных количествах. На поверхности мастоцитов при ЭоЭ обнаруживаются синтезированные (системно или локально) IgE, способствующие активизации тучных клеток пищева-

ми антигенами. Активированные мастоциты способны высвобождать такие медиаторы воспаления, как цитокины, гистамин, протеазы. В слизистой оболочке больных ЭоЭ обнаруживаются также В-лимфоциты, продуцирующие IgE, высок уровень других субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺). Массивное повреждение слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками быстро приводит к вовлечению в процесс фибробластов и эндотелиоцитов, происходит гиперплазия базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активация фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге приводит к потере эластичности ткани и образованию стриктур пищевода [1, 2, 6].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) может служить дополнительным фактором в патогенезе ЭоЭ, способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктом слизистую оболочку пищевода. Наличие кислого рефлюкса усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при ГЭРБ приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами. Поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [3].

1.3. Эпидемиология

Заболеваемость ЭоЭ имеет неуклонную тенденцию к росту. Первичная заболеваемость в настоящее время оценивается как 5–10 на 100 000 населения в год [8]. Конкретных данных по заболеваемости ЭоЭ в Российской Федерации нет, в отечественной литературе описаны отдельные клинические случаи заболевания [2, 9], но следует констатировать, что пациенты с ЭоЭ все чаще встречаются в гастроэнтерологической практике.

У взрослых пациентов с жалобами, характерными для заболеваний пищевода, признаки ЭоЭ при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаруживаются в 7 %, а у пациентов с дисфагией и застреванием пищи в пищеводе — в 23 и 50 % случаев [3]. ЭоЭ может возникнуть в любом возрасте, однако большинство новых случаев регистрируется у детей, подростков и лиц младше 50 лет. У взрослых пациентов пик заболеваемости ЭоЭ приходится на период между 30–50 годами [10–12].

Мужской пол является фактором риска развития ЭоЭ как во взрослой, так и в педиатрической популяциях [1, 3, 13, 14]. Недавний метаанализ популяционных исследований продемонстрировал, что риск развития ЭоЭ у мужчин значительно выше, чем у женщин (ОШ 2,02; 95 % ДИ: 1,63–2,48) [15].

Другим фактором риска ЭоЭ служит наличие атопических заболеваний. Так, в метаанализе,

обобщившем результаты 21 исследования (53 542 пациента с ЭоЭ), было показано, что при ЭоЭ чаще, чем в контрольной группе, выявляется аллергический ринит (ОШ 5,09; 95 % ДИ 2,91–8,90), бронхиальная астма (ОШ 3,01; 95 % ДИ: 1,96–4,62) и экзема (ОШ 2,85; 95 % ДИ: 1,87–4,34) [16].

1.4. Кодирование по МКБ 10

K20 Эзофагит

K22.2 Непроходимость пищевода

Стеноз пищевода

Стриктура пищевода

1.5. Классификация

В зависимости от эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) для индуцирования ремиссии ЭоЭ выделяют ЭоЭ, разрешающийся при лечении ИПП.

1.6. Клиническая картина

Наиболее распространенный тип пациента с ЭоЭ: молодой мужчина с анамнезом atopических заболеваний, с периодическими эпизодами затруднения глотания (дисфагией). Дисфагия у больных ЭоЭ может возникать остро или беспокоить пациентов постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение, избирательно подходить к выбору продуктов питания, длительно пережевывать пищу и запивать ее. Необходимо помнить, что ЭоЭ служит наиболее частой причиной острой обтурационной дисфагии (эпизодов вклинения пищи в пищевод).

Клиническая картина отличается у взрослых и детей. Дисфагия, боль в грудной клетке являются наиболее распространенными симптомами ЭоЭ у детей старшей возрастной группы и взрослых лиц [17, 18]. В частности, у больных ЭоЭ старше 18 лет дисфагия выявляется в 70–80 % случаев, а вклинение пищи в пищевод — в 33–54 % [3]. У детей младшей возрастной группы ЭоЭ может проявляться рефлюкс-подобными симптомами, тошнотой, рвотой, отказом от пищи, а также абдоминальной болью [19].

Пороговое значение ≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) обладает высокой диагностической точностью

2. Диагностика

• Критерием установления диагноза служит типичная гистологическая картина биоптатов слизистой оболочки пищевода с эозинофильной инфильтрацией и плотностью эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в 1 мм^2) [3, 4, 20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Пороговое значение ≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) обладает высокой диагностической точностью при верификации диагноза

ЭоЭ с показателем чувствительности 100 % и специфичности 96 % [21]. Помимо этого, данный критерий может быть использован для дифференциального диагноза ЭоЭ и ГЭРБ. При ГЭРБ количество эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения редко превышает 5 [22]. Однако следует помнить, что эти две нозологии не являются взаимоисключающими и могут сосуществовать друг другу [3, 9, 20].

2.1. Жалобы и анамнез

Типичные жалобы: дисфагия (затруднение при глотании твердой пищи), эпизоды вклинения пищевого комка в пищевод, боль в грудной клетке, не связанная с глотанием. Дисфагия обуславливает потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищу водой для завершения глотка, в связи с чем пациенты вынуждены значительно удлинять время приема пищи. Дисфагия при ЭоЭ может иметь длительный анамнез, начинающийся с детского возраста, либо манифестировать остро. Этот тягостный симптом значительно влияет на самочувствие больных, снижает качество жизни, приводя к необходимости применения различных компенсаторных приемов при приеме пищи, является причиной частых обращений к врачу [1, 3, 4, 9].

Под вклинением пищи понимается эпизод задержки только что проглоченного пищевого комка в просвете пищевода. При вклинении пищи застрявшее содержимое, несмотря на дополнительные усилия больного, остается в пищеводе. Данное осложнение встречается почти у половины взрослых пациентов, страдающих ЭоЭ, и требует неотложного эндоскопического вмешательства [1, 3, 4].

Для анамнеза пациентов кроме хронического течения ЭоЭ характерно одновременное наличие таких заболеваний atopической природы, как бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема, а также иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованная пищевая аллергия [16, 23].

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование не позволяет обнаружить каких-либо характерных для ЭоЭ особенностей в объективном статусе больного, но имеет большое значение для выявления сопутствующих аллергических заболеваний и оценки физического развития детей [1, 3, 4, 9]. При пальпации живота больного возможна небольшая болезненность в эпигастральной области. Несмотря на выраженное поражение слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ, в слизистой оболочке полости рта и глотки изменений не обнаруживается.

2.3. Лабораторная диагностика

Эозинофилия периферической крови наблюдается у 30–80 % больных ЭоЭ, причем доказано, что абсолютное число эозинофилов периферической крови коррелирует с эозинофильной инфильтрацией пищевода. Вместе с тем, этот показатель не

является специфичным только для ЭоЭ, в связи с чем его следует интерпретировать с учетом наличия аллергических заболеваний и других факторов, способных влиять на изменение числа эозинофилов в крови [24, 25]. В сыворотке крови больных ЭоЭ имеется увеличение уровня общего IgE, причем более высокий уровень IgE наблюдается у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями, что не позволяет рассматривать данный показатель в качестве специфичного индикатора воспаления в слизистой оболочке пищевода при ЭоЭ [25, 26].

2.4. Инструментальная диагностика

• Эзофагогастродуоденоскопия имеет важное значение для установления диагноза ЭоЭ, однако только эндоскопические признаки без последующей гистологической верификации ЭоЭ не являются основанием для установления диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Эзофагогастродуоденоскопия имеет важное значение для установления диагноза ЭоЭ. В 93 % наблюдений заболевание характеризуется наличием патогномичных эндоскопических признаков, однако только эндоскопическая картина, без последующей гистологической верификации, не является основанием для установления диагноза ЭоЭ. Необходимо отметить, что эндоскопическое заключение о возможном ЭоЭ выставляется сравнительно редко, что обусловлено недостаточной информированностью специалистов относительно данного заболевания и нетипичностью эндоскопической картины [27, 28].

Эндоскопическими признаками ЭоЭ различной степени тяжести являются: наличие фиксированных концентрических сужений пищевода, продольной линейной исчерченности, очагового отека слизистой оболочки, а также — в ряде случаев — наличием белесоватых участков экссудативного налета на поверхности слизистой оболочки и формированием специфических стриктур [27–29].

Наиболее ранними эндоскопическими признаками ЭоЭ являются наличие белесоватых участков экссудативного налета на поверхности слизистой оболочки пищевода (рис. 1), обусловленные специфической эозинофильной инфильтрацией. Подобные проявления ЭоЭ зачастую принимаются врачами-эндоскопистами за признаки грибкового или бактериального эзофагита или вообще не принимаются во внимание. Важно отметить, что экссудативный налет в пищеводе при ЭоЭ стадивируется в соответствии со следующей шкалой: 0 — отсутствие налета, 1 — незначительное количество участков (менее 10% поверхности слизистой оболочки пищевода), 2 — значительное количество участков (более 10% поверхности слизистой оболочки пищевода) [27, 29].

Продольная линейная исчерченность (продольные борозды) (рис. 2) являются более поздним эндоскопическим признаком ЭоЭ и обусловлены реактивными изменениями слизистой оболочки пищевода в ответ на эозинофильную инфильтрацию. Также, как и предыдущий признак, продольная исчерченность оценивается по соответствующей шкале: 0 — отсутствие, 1 —

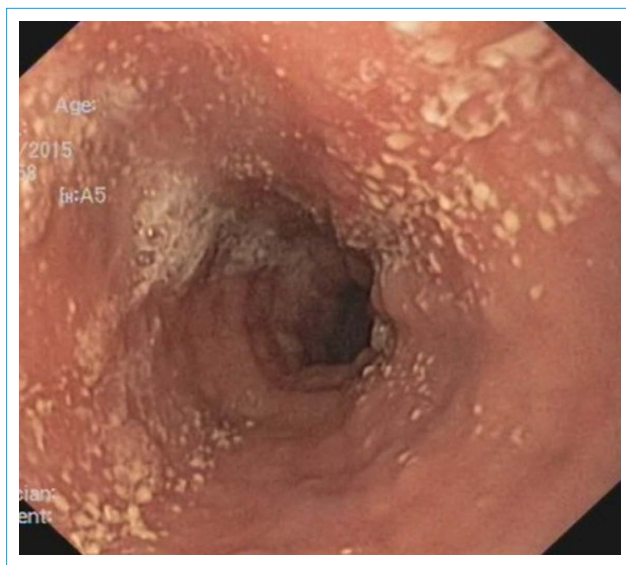


Рис. 1. ЭоЭ. Экссудативный налет (степень 1 — менее 10 % поверхности слизистой оболочки)

Fig. 1. EoE. Exudative plaques (stage 1 — less than 10 % of the esophageal mucosa)

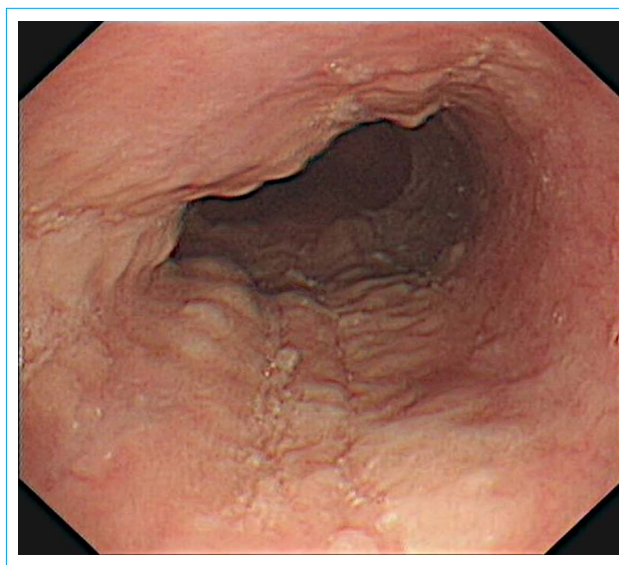


Рис. 2. ЭоЭ. Продольная исчерченность (степень 2 — борозды с четко определяемой глубиной)

Fig. 2. EoE. Longitudinal striation (stage 2 — furrows with clearly defined depth)

неглубокие борозды, 2 — борозды с четко определяемой глубиной [27, 29].

Отек слизистой оболочки пищевода (рис. 3) также является одним из специфических признаков ЭоЭ, однако, его достаточно сложно обнаружить при стандартном эндоскопическом исследовании. Кроме того, данный признак может наблюдаться и при других заболеваниях пищевода, в частности при ГЭРБ, и, соответственно, он должен оцениваться вместе с другими признаками. Наиболее эффективной в диагностике отека слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ следует признать узкоспектральную эндоскопию — NBI, так как только такой подход позволяет оценить наличие или отсутствие видимой васкуляризации слизистой оболочки пищевода вследствие ее утолщения. Отек слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ имеет 3 степени: 0 — отсутствие отека (капилляры слизистой оболочки пищевода четко видны), 1 — слабый отек (потеря четкости визуализации капилляров слизистой оболочки пищевода), 2 — выраженный отек (отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода) [27–29].

Множественные фиксированные концентрические сужения пищевода (не исчезающие при прохождении перистальтической волны) (рис. 4) обусловлены фиброзом слизистой оболочки вследствие длительно существующей эозинофильной инфильтрации, при этом, пищевод начинает напоминать трахею (так называемая «трахеизация пищевода»). Необходимо отметить, что данный эндоскопический признак является одним из поздних проявлений ЭоЭ

и разделяется на 4 степени: 0 — отсутствие сужений, 1 — незначительные сужения, 2 — умеренные сужения, не мешающие проведению стандартного видеозондоскопа, 3 — выраженные сужения, не позволяющие провести эндоскоп в желудок [27–29].

Наиболее поздним признаком длительно существующего ЭоЭ является наличие рубцовых стриктур (рис. 5) — терминального варианта фиброза слизистой оболочки пищевода. Зачастую, данное проявление ЭоЭ коррелирует с одновременным наличием ГЭРБ. Стриктуры пищевода при ЭоЭ имеют 2 степени: 0 — отсутствие, 1 — наличие [27–29].

В соответствии с предложенным набором признаков и степени их выраженности ЭоЭ определяется и стадивируется эндоскопически с использованием критериев EREFS (E — экссудаты (степени 0–2), R — концентрические сужения (степени 0–3), E — отек (степени 0–2), F — борозды (степени 0–2), S — стриктуры (степени 0–1). Таким образом, ЭоЭ без экссудатов, с небольшими концентрическими сужениями, выраженным отеком, глубокими бороздами, без стриктур должен кодироваться как $E_0R_1E_2F_2S_0$, а заболевание с эндоскопически видимым выраженным экссудативным налетом, без концентрических сужений, со слабым отеком, неглубокой продольной исчерченностью, с отсутствием стриктур — как $E_2R_0E_1F_1S_0$. Такой подход к стадированию ЭоЭ позволяет в первую очередь оценивать тяжесть течения ЭоЭ, а во-вторых, по изменению кода — оценивать эффективность проводимой терапии [29].

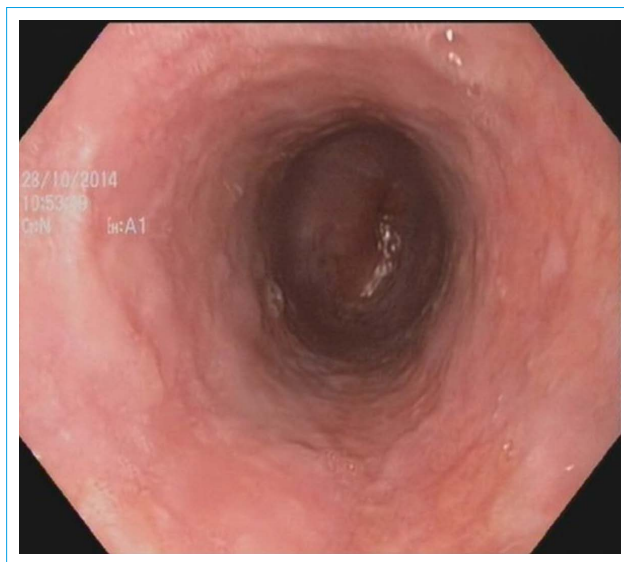


Рис. 3. ЭоЭ. Отек слизистой оболочки (степень 3 — отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода)

Fig. 3. EoE. Swelling of the esophageal mucosa (stage 3 — no visible capillaries of the esophageal mucosa)

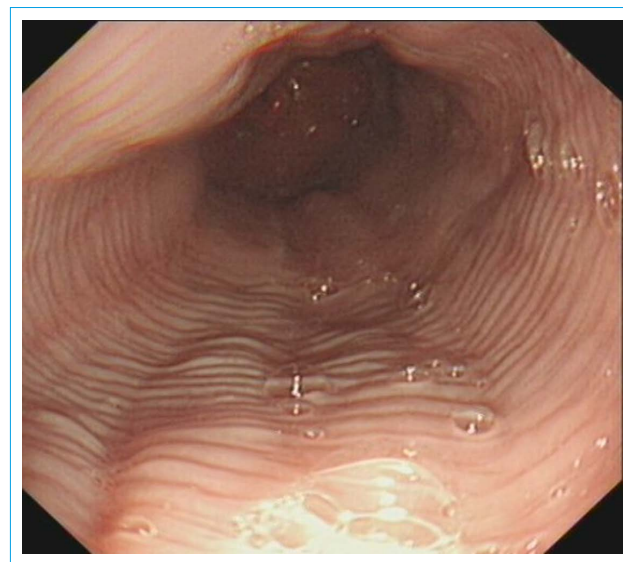


Рис. 4. ЭоЭ. Фиксированные концентрические сужения пищевода (степень 1 — незначительные сужения)

Fig. 4. EoE. Concentric narrowing of the esophagus (stage 1 — slight narrowing)

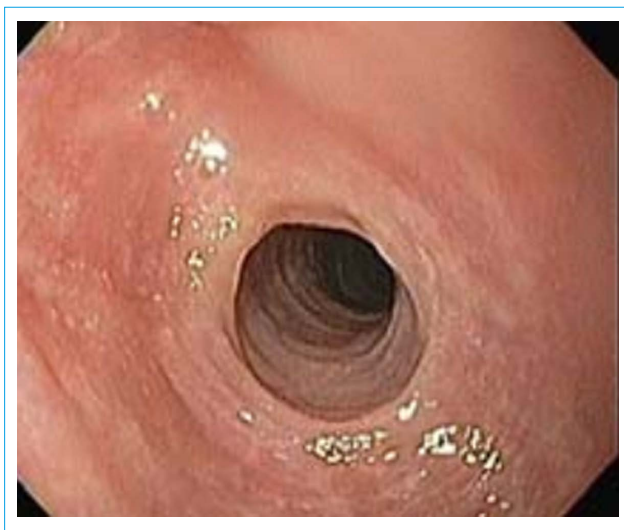


Рис. 5. ЭоЭ. Рубцовая стриктура (степень 1 — наличие стриктуры)

Fig. 5. EoE. Cicatricial stricture (stage1 — the presence of the stricture)

- Биопсия должна быть взята как минимум из 6 различных участков слизистой оболочки пищевода, особенно из тех, где эндоскопические изменения наиболее выражены.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Взятие биопсии необходимо из различных участков слизистой оболочки пищевода, так как воспалительные изменения при ЭоЭ носят мультифокальный характер [20, 30–33]. Приоритет должен отдаваться участкам с патологическими изменениями при эндоскопическом обследовании (пищеводные кольца, борозды и белесоватые бляшки) [20, 30–32]. Диагностическая чувствительность возрастает с увеличением количества взятого гистологического материала [3].

- Для гистологической диагностики ЭоЭ в рутинной клинической практике достаточно окраски препаратов гематоксилином и эозином.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Накопленный клинический опыт свидетельствует, что окраска препаратов гематоксилином и эозином является достаточной для адекватного определения количества эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$), а также для идентификации других гистологических признаков ЭоЭ (рис. 6) [33]. Специфичные и высокотехнологичные методы анализа гистологического материала (конфокальная микроскопия, электронная микроскопия и методики иммунофлюоресценции) в настоящее время используются в клинической практике весьма ограниченно и в основном применяются в научных целях [34, 35].

- Дополнительными гистологическими признаками ЭоЭ служат эозинофильные микроабсцессы, расширенные межклеточные промежутки, гиперплазия базального слоя эпителия, элонгация сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Для ЭоЭ кроме эозинофильной инфильтрации характерны и другие микроскопические признаки, перечисленные выше [37, 38]. Важно отметить, что большинство этих признаков не являются специфичными для ЭоЭ и могут выявляться при других заболеваниях пищевода [3, 20].

2.5. Иная диагностика

Кожные аллергопробы и определение специфических IgE для установления пищевого аллергена, который провоцирует ЭоЭ, обычно малоинформативны и не рекомендуются к применению, особенно у взрослых, при ведении пациента с ЭоЭ [39].

2.6. Онконастороженность

В настоящее время ЭоЭ не относят к предраковым заболеваниям по отношению к новообразованиям пищевода [40].

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

- Терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к индукции клинической и гистологической ремиссии у части пациентов с ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: систематический обзор и метаанализ, обобщивший результаты 33 исследований (619 пациентов), продемонстрировал, что использование ИПП позволяет добиться гистологической ремиссии (по критерию <15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении) у 50,5 % (95 % ДИ: 42,2–58,7 %) пациентов и регресса симптоматике заболевания у 60,8 % (95 % ДИ: 48,38–72,2 %) больных [41]. Данная работа не выявила различий в эффективности терапии в зависимости от возраста пациентов или назначенного ИПП. Была отмечена тенденция к увеличению эффективности лечения у пациентов, принимающих ИПП два раза в сутки по сравнению с однократным приемом [41]. Эффективность антисекреторной терапии у больных ЭоЭ не зависит от показателей рН-метрии [42].

Рекомендуемой дозой ИПП при лечении ЭЭ у взрослых является 20–40 мг омепразола (или эквивалентных доз других ИПП) дважды в день, а у детей — 1–2 мг/кг массы тела [3].

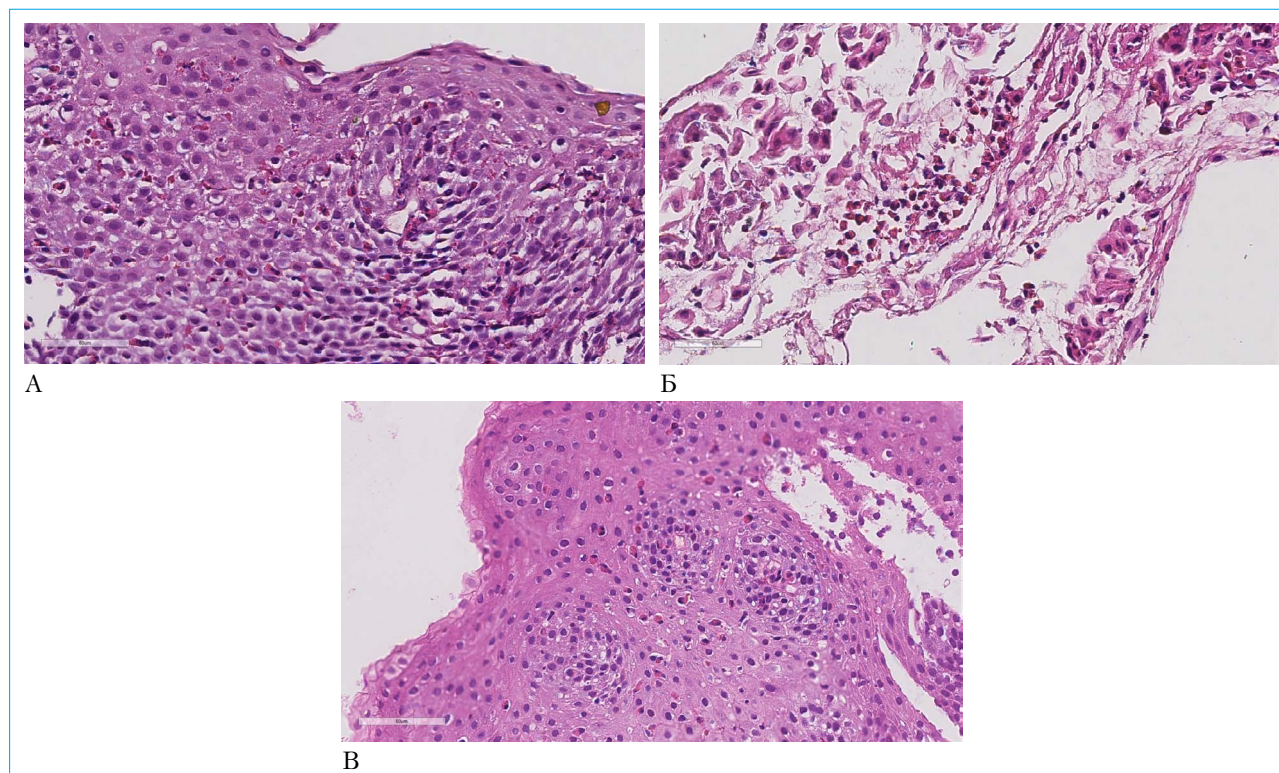


Рис. 6. Гистологическое исследование биоптатов пищевода при ЭоЭ.

А) диффузная эозинофильная инфильтрация многослойного плоского эпителия пищевода с наличием более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) с признаками дегрануляции эозинофилов и выраженным расширением межклеточных пространств (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$);
 Б) скопления десквамированных клеток многослойного плоского эпителия, среди которых обнаруживается скопление эозинофильных лейкоцитов. Эти изменения объясняют появление белых наложений на поверхности слизистой оболочки пищевода, которые обнаруживаются при эндоскопическом исследовании (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$);
 В) на фоне лечения может наблюдаться отсутствие расширения межклеточных пространств и уменьшение содержания эозинофилов в эпителиальном пласте (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 6. Histological examination of esophageal biopsy specimens from patients with EoE

А) Diffuse eosinophilic infiltration of the stratified squamous esophageal epithelium with the presence of more than 15 eosinophils per high power field ($\times 400$) with the signs of eosinophil degranulation and a noticeable dilatation of the intercellular spaces (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)
 Б) Accumulation of the desquamated cells of the stratified squamous epithelium, among which the clusters of eosinophilic leukocytes are observed. These changes explain the appearance of white plaques on the surface of the esophageal mucosa, detected during endoscopic examination (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)
 В) Normal intercellular spaces and a decrease in the number of eosinophils in the epithelial layer can be observed after treatment (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

• В качестве эффективной поддерживающей терапии для сохранения ремиссии заболевания у пациентов с положительным эффектом от инициальной терапии ИПП служит длительное назначение ИПП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Как правило, при прекращении лекарственной терапии после установления ремиссии ЭоЭ в течение 3–6 месяцев развивается рецидив симптоматики и эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода [43]. Показано, что оптимальной тактикой поддерживающей терапии ЭоЭ служит постепенное

снижение дозы ИПП для поддерживающей терапии до уровня, позволяющего обеспечить безрецидивное течение заболевания [44].

• Системные ГКС не рекомендованы для лечения ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у детей было продемонстрировано, что преднизолон обладает эквивалентной терапевтической эффективностью в сравнении с топическим ГКС (флутиказона пропионат) при индукции клинической и гистологической ремиссии к 4 неделе от начала

терапии [43]. Тем не менее системные побочные явления (увеличение массы тела, синдром Иценко — Кушинга и др.) наблюдались у 40 % пациентов, принимавших преднизолон [43]. Таким образом, назначение системных ГКС при ЭоЭ не сопряжено с улучшением терапевтического эффекта, но провоцирует развитие ряда клинически значимых побочных явлений.

- Применение топических ГКС эффективно для достижения ремиссии у пациентов с ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Результаты РКИ, обобщенные в систематических обзорах и метаанализах, продемонстрировали эффективность этой группы препаратов для достижения гистологической ремиссии ЭоЭ [46–49]. При этом влияние топических ГКС на клинические симптомы ЭоЭ неоднозначно. Так, 2 метаанализа не продемонстрировали статистически достоверного тренда к регрессу симптомов заболевания по сравнению с плацебо [48, 49].

Дозы топических стероидов при ЭоЭ в разных возрастных группах представлены в таблице 1 [43].

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют заключить, что топические ГКС обладают хорошим профилем безопасности при лечении ЭоЭ. Наиболее частым побочным явлением был кандидоз пищевода, который проявляется примерно у 10 % пациентов [3].

- Долгосрочное назначение топических стероидов эффективно для поддержания ремиссии заболевания у части пациентов, у которых топические стероиды ранее привели к индукции ремиссии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Клинические исследования демонстрируют эффективность и безопасность поддерживающей терапии топическими стероидами [50–52], в том числе и в течение пятилетнего периода [51]. Вместе с тем уменьшение дозы препарата при долговременной терапии может привести к снижению ее эффективности [52].

3.2. Хирургическое лечение

- Эндоскопическая дилатация показана пациентам с сужением пищевода.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Эндоскопическая дилатация уменьшает проявления дисфагии примерно у 75 % пациентов с сужением просвета пищевода на фоне ЭоЭ, однако не оказывает влияния на течение воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [3]. Эффективность эндоскопической дилатации пищевода у пациентов с ЭоЭ преимущественно изучалась в ретроспективных и одноцентровых исследованиях, результаты которых были обобщены в метаанализе, включившем в себя 9 работ (525 взрослых пациентов). Клинически значимое улучшение было зафиксировано у 75 % (95 % ДИ: 58–93 %) пациентов [53]. Эндоскопическая дилатация является безопасной процедурой, риск перфорации пищевода не превышает 1 %, при ее проведении не было отмечено летальных исходов [53].

3.3. Иное лечение

- Эмпирическое применение элиминационных диет эффективно у большинства пациентов с ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: С учетом низкой чувствительности и специфичности кожных проб для идентификации пищевых аллергенов при ЭоЭ было предложено эмпирическое назначение элиминационной диеты с исключением 6 групп продуктов, наиболее часто вызывавших пищевую аллергию (коровье молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, рыба и морепродукты) [54]. Метаанализ, обобщивший результаты 7 исследований, подтвердил высокую эффективность рассматриваемой тактики диетотерапии в рамках индукции гистологической ремиссии ЭоЭ как во взрослой, так и в педиатрической популяции (частота ремиссии 72 %; 95 % ДИ 66–78 %) [55].

Помимо рассмотренной выше 6-компонентной элиминационной диеты в клинической практике изучены менее строгие варианты диет, в частности 4-компонентная элиминационная диета (с исключением коровьего молока, яиц, пшеницы, бобовых), которая привела к ремиссии в 54 % случаев, а также 2-компонентная элиминационная диета (с исключением животного молока и глютеносодержащих круп), которая позволила достигнуть ремиссии в 40 % случаев [56, 57].

- Длительное исключение пищевых продуктов — триггеров ЭоЭ может привести к клиниче-

Таблица 1. Дозы топических ГКС при ЭоЭ в разных возрастных группах

Table 1. Dosage of topical corticosteroids for EoE patients of various age groups

Препарат (индукция ремиссии)	Возраст и дозы
Флутиказон (впрыск-глоток)	Взрослые: 440–880 мкг дважды в день. Дети: 88–440 мкг от 2 до 4 раз в день (до максимальной взрослой дозы)
Будесонид (густая суспензия)	Взрослые и дети старше 10 лет — 2 мг в день. Дети моложе 10 лет — 1 мг в день

ской и гистологической ремиссии без применения медикаментозной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: В 2 исследованиях, проведенных во взрослой популяции больных ЭоЭ, достигших ремиссии, соблюдение элиминационной диеты позволяло поддерживать клиническую и гистологическую ремиссию в течение 3-летнего периода наблюдения [58, 59]. Аналогичные результаты были достигнуты у детей при проспективном 4-летнем наблюдении [60].

4. Реабилитация

Методы реабилитации при ЭоЭ не разработаны.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ЭоЭ не разработана. Хроническое прогрессирующее течение ЭоЭ делает необходимым наблюдение у специалиста-гастроэнтеролога с проведением ЭГДС и биопсии минимум 1 раз в год.

6. Дополнительная информация, влияющая на исход ЭоЭ

Выраженность и наличие клинических симптомов ЭоЭ не коррелирует с гистологической активностью заболевания [61]. Таким образом, гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки пищевода остается необходимым инструментом для мониторинга активности заболевания в динамике [3, 20].

7. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: нарастание дисфагии следует расценивать как основание для плановой госпитализации.

Показания для экстренной госпитализации: острая обтурационная дисфагия (эпизод вклине-

ния пищи в пищевод) служит показанием для экстренной госпитализации и проведения немедленной ЭГДС.

Показания к выписке пациента из стационара: купирование клинических симптомов, в первую очередь, дисфагии служит показанием к выписке пациента из стационара.

Приложение А2. Методология разработки рекомендаций

Целевая аудитория данных рекомендаций:

Врач-терапевт
Врач общей практики (семейный врач)
Врач-гастроэнтеролог
Врач-педиатр
Врач-эндоскопист

Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

Оценку достоверности доказательств и убедительности рекомендаций проводили в соответствии с едиными шкалами по оценке УДД и УУР в РФ, описанными в «Методических рекомендациях по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций» ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России.

Определение итогового УУР проводили в два этапа: на первом этапе УУР определяли на основании методологического качества и согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (табл. П1 и П2)

На втором этапе проводили конвертацию шкалы УУР на основании методологического качества клинических исследований, согласованности результатов клинических исследований, на основании которых оценивался УДД. Комбинации УДД и УУР для определения итогового УУР лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (без учета важности исходов) представлены в таблице П3.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Обновление данных рекомендаций будет проводиться 1 раз в 3 года.

Таблица П1. Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Определение
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П2. Уровни УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (без учета важности исходов)

УУР	Определение
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица П3. Комбинации УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий (без учета важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1 = Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением метаанализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
2 = Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
3 = Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
4 = Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев		C
5 = Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		C

Литература / References

1. Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Эозинофильный эзофагит. В кн. Ивашкин В.Т. (ред.) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. 2-е изд. М.: Литерра, 2011. С. 267–9 [Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Eosinophilic esophagitis. In: Ivashkin V.T. (ed.) Rational pharmacotherapy of digestive system diseases. 2nd ed. Moscow: Literra, 2011. P. 267–9 (In Rus.)].
2. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В. и др. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2012;22(1):71–81 [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Ivanova E.V. et al. Eosinophilic esophagitis: A literature review and the description of the authors' experience. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012;22(1):71–81 (In Rus.)].
3. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias A. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
4. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol. 2013;108:679–92.
5. Cianferoni A., Spergel J.M., Muir A. Recent advances in the pathological understanding of eosinophilic esophagitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(12):1501–10. DOI: 10.1586/17474124.2015.1094372
6. Hill D.A., Spergel J.M. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(2):9. DOI: 10.1007/s11882-015-0592-3
7. Spergel J.M. New genetic links in eosinophilic esophagitis. Genome Med. 2010;2(9):60.
8. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
9. Параскевова А.В., Шелковникова И.И., Лапина Т.Л., Трухманов А.С. и др. Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2017;27(4):62–74 [Paraskevova A.V., Shelkovnikova I.I., Lapina T.L., Trukhmanov A.S. et al. Two cases of eosinophilic infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old female patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017;27(4):62–74 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74
10. Dellon E.S. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43:201–18.
11. Prasad G.A., Alexander J.A., Schleck C.D. et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1055–61.
12. Kapel R.C., Miller J.K., Torres C. et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. Gastroenterology. 2008;134:1316–21.
13. Castro Jimenez A., Gomez Torrijos E., Garcia Rodriguez R. et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. Allergol Immunopathol (Madr). 2014;42:407–14.
14. van Rhijn B.D., Verheij J., Smout A.J. et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. Neurogastroenterol Motil. 2013;25:47–52.
15. Arias A., Perez-Martinez I., Tenias J.M. et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:3–15.
16. González-Cervera J., Arias A., Redondo-González O. et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asth Immunol. 2017;118(5):582–90.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.006
17. Remedios M., Campbell C., Jones D.M. et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. Gastrointest Endosc. 2006;63:3–12.
18. Croese J., Fairley S.K., Masson J.W. et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. Gastrointest Endosc. 2003;58:516–22.
19. Spergel J.M., Brown-Whitehorn T.F., Beausoleil J.L. et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48:30–6.
20. Dellon E.S., Speck O., Woodward K. et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. Mod Pathol. 2015;28:383–90.
21. Fiocca R., Mastracci L., Engström C. et al. Long-term outcome of microscopic esophagitis in chronic GERD patients treated with esomeprazole or laparoscopic antireflux surgery in the LOTUS trial. Am J Gastroenterol. 2010;105:1015–23.
22. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T. et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;155(4):1022–33.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
23. Lucendo A.J., Arias A., Tenias J.M. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(6):624–9. DOI: 10.1016/j.anai.2014.08.004
24. Schlag C., Miehleke S., Heiseke A., Brockow K. et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Nov;42(9):1122–30. DOI: 10.1111/apt.13386
25. Hines B.T., Rank M.A., Wright B.L., Marks L.A. et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(2):218–28. DOI: 10.1016/j.anai.2018.05.005
26. Pelz B.J., Wechsler J.B., Amsden K., Johnson K. et al. IgE-associated food allergy alters the presentation of pediatric eosinophilic esophagitis. Clin Exp Allergy. 2016;46(11):1431–40.
27. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013;62:489–95.
28. Kim H.P., Vance R.B., Shaheen N.J. et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:988–96.
29. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. Dig Dis. 2014;32(1–2):78–83.
30. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E. et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:1198–206.
31. Saffari H., Peterson K.A., Fang J.C. et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:798–800.
32. Nielsen J.A., Lager D.J., Lewin M. et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol. 2014;109:515–20.
33. Salek J., Clayton F., Vinson L. et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1288–95.
34. Dellon E.S., Speck O., Woodward K. et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. Mod Pathol. 2015;28:383–90.
35. Kim H.P., Dellon E.S. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2018 Jun;14(6):358–66.

36. Saffari H., Hoffman L.H., Peterson K.A. et al. Electron microscopy elucidates eosinophil degranulation patterns in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1728–34.
37. Capocelli K.E., Fernando S.D., Menard-Katcher C. et al. Ultrastructural features of eosinophilic oesophagitis: impact of treatment on desmosomes. *J Clin Pathol.* 2015;68:51–6.
38. Collins M.H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:257–68.
39. Anyane-Yeboah A., Wang W., Kavitt R.T. The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018 Aug;14(8):463–9.
40. Syed A., Maradey-Romero C., Fass R. The relationship between eosinophilic esophagitis and esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2017;30(7):1–5. DOI: 10.1093/dote/dox050
41. Lucendo A.J., Arias A., Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22.
42. Molina-Infante J., Ferrando-Lamana L., Ripoll C. et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:110–7.
43. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3–20.
44. Gómez-Torrijos E., García-Rodríguez R., Castro-Jiménez A. et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb;43(4):534–40. DOI: 10.1111/apt.13496
45. Schaefer E.T., Fitzgerald J.F., Molleston J.P. et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:165–73.
46. Tan N. Di, Xiao Y.L., Chen M.H. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16:431–42.
47. Sawas T., Dhalla S., Sayyar M. et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:797–806.
48. Murali A.R., Gupta A., Attar B.M. et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;31:1111–9.
49. Chuang M.-Y.A., Chinmaratha M.A., Hancock D.G. et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e82.
50. Straumann A., Conus S., Degen L. et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:400–9.
51. Greuter T., Safroneeva E., Bussmann C. et al. Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-Up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;S1542-3565(18)30598-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.045
52. Eluri S., Runge T.M., Hansen J. et al. Diminishing Effectiveness of Long-Term Maintenance Topical Steroid Therapy in PPI Non-Responsive Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(6):e97. DOI: 10.1038/ctg.2017.27
53. Moawad F.J., Cheatham J.G., DeZee K.J. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:713–20.
54. Kagalwalla A.F., Sentongo T.A., Ritz S. et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097–102.
55. Arias A., Gonzalez-Cervera J., Tenias J.M. et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48.
56. Molina-Infante J., Arias A., Barrio J. et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1093–99.
57. Molina-Infante J., Modolell I., Alcedo J. et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2–4–6 study. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;(Suppl 5):A126.
58. Gonsalves N., Yang G.-Y., Doerfler B. et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142:1451–5.
59. Lucendo A.J., Arias A., Gonzalez-Cervera J. et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:797–804.
60. Kagalwalla A.F., Shah A., Li B.U.K. et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:145–9.
61. Safroneeva E., Straumann A., Coslovsky M. et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150:581–90.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой и директор 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).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

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».
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: 0000-0001-6114-564X

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).
Контактная информация: troukh@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0003-3362-2968

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, 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».
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: 0000-0002-4007-7112

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: 0000-0001-5635-6100

Пирогов Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии».
Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
ORCID: 0000-0002-8101-2155

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Head of the V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: 0000-0001-6114-564X

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: troukh@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: 0000-0003-3362-2968

Tatyana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: 0000-0002-4007-7112

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Strukov Department of Anatomical Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: atertychnyy@yandex.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.
ORCID: 0000-0001-5635-6100

Sergey S. Pirogov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Endoscopic Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, National Medical Research Radiology Center.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky prospekt, 3.
ORCID: 0000-0002-8101-2155

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Контактная информация: Diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
ORCID: 0000-0001-7069-2725

Дичева Диана Тодоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Заборовский Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

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

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корпус 2.

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: paraskevova.anna@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0002-1662-2352

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of the Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: Diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: 0000-0001-7069-2725

Diana T. Dicheva — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Andrey V. Zaborovsky — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Natalya Yu. Ivashkina — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: nauka@maluna.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6, building 2.

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Functional Diagnostics Department, V.H. Vasilenko Clinic of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

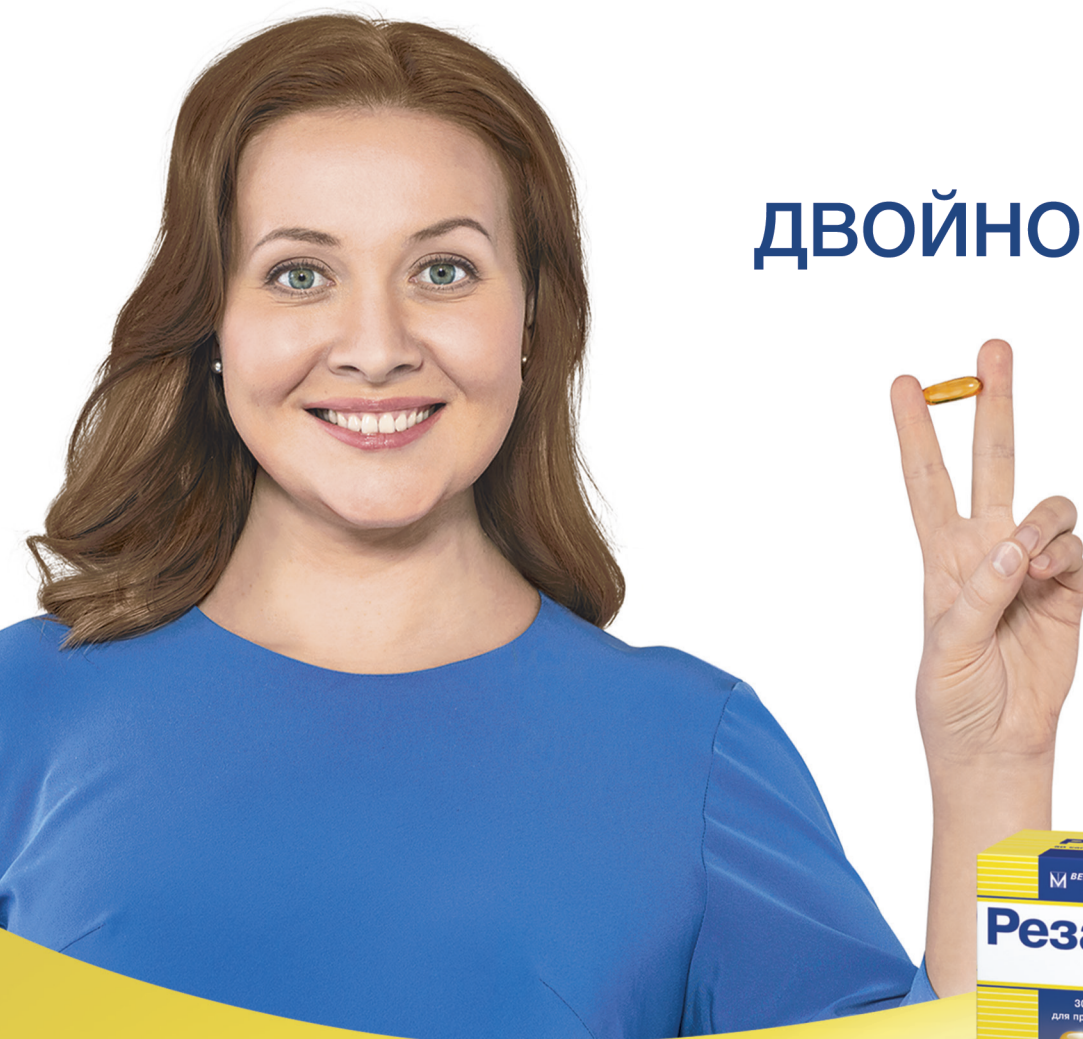
Contact information: paraskevova.anna@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: 0000-0002-1662-2352

Поступила: 11.09.2018 Принята 22.11.2018

Received: 11.09.2018 Accepted: 22.11.2018

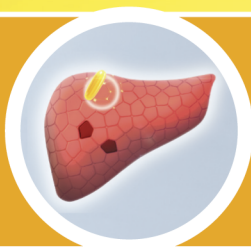
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

фосфолипиды®
Резалют®
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ!¹



**ХОРОШО ДЛЯ ПЕЧЕНИ,
ХОРОШО ДЛЯ СОСУДОВ**

1

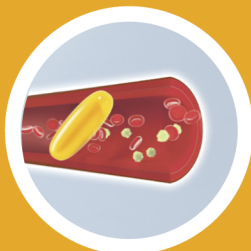


**Помогает восстановить
мембраны клеток печени**

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}



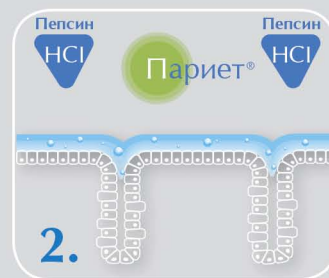
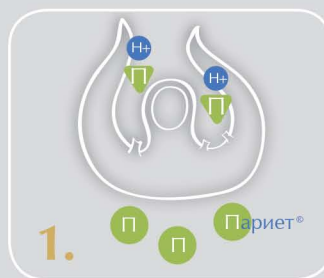
ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁶ ИПП*

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 N011880/01. 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 во время суток, но не время приема 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 дополнительные исследования 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, гипомегниемия, 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 протонного помпы.

¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГГК. 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. ПМЖ. 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, деклассанопразол)». 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.