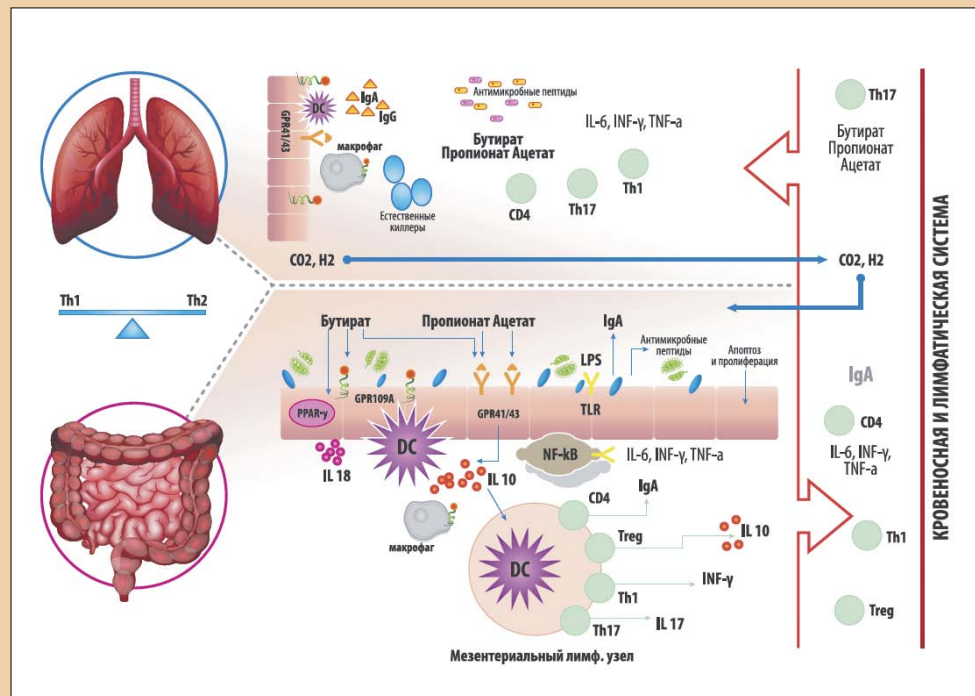




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Модель регулирующего влияния короткоцепочечных жирных кислот на иммунологию легкого. Пояснения на с. 61–67

Model of the regulatory effect of short-chain fatty acids on the lung immunology. Explanations are given on p. 61–67

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



Пер. №ЛП-002666 от 29.12.2018

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 март 2018 – февраль 2019 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)
ISSN: 2658-6673 (Online)

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 ну-

трициологии, 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

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)
ISSN: 2658-6673 (Online)

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 peer
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. Maevskaya — 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, Belarussian 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. Simanenko — 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

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

К 80-летию академика РАН В.Т.Ивашкина. Интервью с юбиляром: «Главное качество врача — внимание к пациенту».....	7
--	---

Обзоры

<i>А.И. Акиншина, Д.В. Смирнова, А.В. Загайнова, В.В. Макаров, С.М. Юдин</i> Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника.....	12
<i>А.В. Борота, А.А. Борота, Е.В. Онищенко</i> Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника.....	23
<i>М.Ф. Черкасов, А.В. Дмитриев, В.С. Грошин, С.В. Перескоков, М.А. Козыревский, А.А. Урюпина</i> Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика.....	27

Оригинальные исследования

<i>О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, А.А. Макушина, А.В. Параскевова, В.Т. Ивашкин</i> Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания.....	35
<i>Р.А. Павлюков, М.Р. Конорев</i> Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом.....	45
<i>О.Ю. Зольникова, Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин</i> Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой.....	53
<i>Е.Д. Федоров, В.В. Веселов, С.В. Кашин, Е.В. Тихомирова, А.В. Веселов, Д.В. Завьялов, А. Корновски, Т.Е. Горская, М. Вольто, Т. Поншон</i> Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование 3-й фазы..	60

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А.А. Шептулин, Н.Л. Джахая, А.В. Седова</i> Диагноз синдрома раздраженного кишечника: должна ли быть онконастороженность?.....	76
--	----

Contents

К 80-летию академика РАН В.Т.Ивашкина. Интервью с юбиляром: «Главное качество врача — внимание к пациенту».....	7
--	---

Reviews

<i>Alexandra I. Akinshina, Darya V. Smirnova, Anzhelika V. Zagainova, Valentin V. Makarov, Sergey M. Yudin</i> Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.....	12
<i>Alexander V. Borota, Alexander A. Borota, Evgeny V. Onishchenko</i> Thrombotic Complications in Inflammatory Bowel Disease.....	23
<i>Mikhail F. Cherkasov, Andrey V. Dmitriev, Vitaly S. Groshilin, Sergey V. Pereskokov, Mikhail A. Kozyrevskiy, Anastasia A. Urupina</i> Failure of Colorectal Anastomosis: Risk Factors, Prevention, Diagnosis, Therapeutic Tactics	27

Original articles

<i>Olga A. Storonova, Alexander S. Trukhmanov, Anastasiia A. Makushina, Anna V. Paraskevova, Vladimir T. Ivashkin</i> New Parameters for Impedance–pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity.....	35
<i>Roman A. Pavlyukov, Marat R. Konorev</i> Risk Evaluation for the Formation of Gastroduodenal Erosion and Ulceration Induced by Meloxicam in Patients with Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis.....	45
<i>Oxana Yu. Zolnikova, Nino D. Potskhverashvili, Natalia I. Kokina, Alexander S. Trukhmanov, Vladimir T. Ivashkin</i> Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Patients with Bronchial Asthma.....	53
<i>Evgeny D. Fedorov, Viktor V. Veselov, Sergey V. Kashin, Ekaterina V. Tikhomirova, Alexey V. Veselov, Dmitry V. Zavyalov, Anne Kornowski, Tatyana E. Gorskaya, Magali Volteau, Thierry Ponchon</i> Assessment of Bowel Preparation Using Low-Volume Sulphate-Based Preparations in Comparison with Macrogols: A Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study of the 3rd Phase.....	60

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Arkady A. Sheptulin, Natiya L. Jahaya, Alla V. Sedova</i> Irritable Bowel Syndrome Diagnosis: Should There Be Alertness to Cancer?.....	76
---	----

Главное качество врача — внимание к пациенту



Владимир Трофимович Ивашкин дал согласие ответить на вопросы молодых сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Сеченовского университета и опубликовать это интервью.

Владимира Трофимовича Ивашкина медицинское профессиональное сообщество знает прежде всего как главного гастроэнтеролога России, основателя Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени, академика РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, автора огромного количества публикаций. Однако свой путь к вершинам медицины Владимир Трофимович начал в буквальном смысле с покорения морских глубин.

Ваша самостоятельная жизнь началась практически в детстве, когда Вы поступили в Суворовское училище. Как вообще появилась эта мечта?

Это произошло совершенно случайно. Наступал Новый год, и от своих приятелей по классу я узнал, что в одной из городских школ, старинной рязанской гимназии, будет новогодний вечер. Мы договорились туда пойти. Мы были еще маленькие, в третьем классе, кажется, учились. В нашей семье было трое детей, мама одна нас воспитывала, отец погиб в 43-м году. Конечно, у всех в домах ставили елки, мамы наши их украшали. Но мы жили тогда очень скромно. А когда я пришел туда, там стояла такая елка! Огромная, сияющая! Музыка звучит, нарядные дети, родители... И вдруг я смотрю, стоит мальчик, на нем форма (сейчас опять восстановили такую): мундир с золотым шитьем, брючки с красными кантами. Я на него уставился, как вкопанный. Когда я вернулся домой, сказал: «Мама, я хочу поступить в Суворовское училище». Она пошла в военкомат, подала заявление, и потом начался очень строгий отбор: сначала были городские экзамены, в Рязани, затем областные. Сдавали арифметику и писали диктант. Потом мы приехали в Тамбов, и там снова были экзамены (по тем же предметам). У нас была очень хорошая преподавательница в школе, я до сих пор ее помню, Любовь Ильи-

нична. У нее муж и сын погибли на фронте, она жила одна. Любовь Ильинична была очень доброй и очень требовательной, воспитывала нас, учила. Тогда, по-моему, экзамены начинали сдавать уже с третьего класса. И мы были очень хорошо готовы. Поэтому вступительные испытания в Суворовское училище я прошел достаточно легко.

Какие качества Вашего характера сформировались именно благодаря учебе в Суворовском училище?

Во-первых, безусловно, внутренняя дисциплина. Во-вторых, умение переключать свою активность на решение наиболее важных актуальных задач. Наверное, трудолюбие и, бесспорно, любовь к чтению. В училище была совершенно потрясающая библиотека. Я удивляюсь до сих пор, откуда она появилась? Чего там только не было! В читальном зале, в который мы буквально набивались, были все журналы и газеты, которые выходили тогда в Советском Союзе, начиная от «Советского спорта» и кончая потрясающими научными журналами. В том числе были абсолютно новые в то время научно-популярные издания, предназначенные для широкого круга читателей, не занимающихся прицельно наукой. Благодаря одному из них я впервые самостоятельно (!) начал читать о физике элементарных частиц.

После окончания училища Вы могли продолжить обучение в военных вузах любого направления, но поступили в Военно-медицинскую академию. С чем был связан именно этот, решающий для Вас выбор?

Любое училище, в том числе и Суворовское, давало среднее образование. Я прекрасно понимал, что необходимо высшее образование. А чтобы получить его, надо было поступать, уже после определенного срока службы, в академию. Почему именно Военно-медицинская академия? В свое время мне пришлось быть в Ленинграде на зимних соревнованиях Российской Федерации по легкой атлетике (я входил в сборную Российской Федерации). Увидев Ленинград, я был, конечно, совершенно потрясен этим городом. Среди курсантов нашего выпуска я распределялся самый последний, потому что был на соревнованиях в Румынии. И когда я вернулся, начальник училища, который очень любил спортсменов и ко мне тепло очень относился, говорит: «Ну что ж ты как поздно приехал, все уже разобрано...» Посмотрел так на меня, прищурился хитровато и говорит: «Есть у меня, конечно, одно место, но это для больных, слепых, глухих... ты, наверное, туда не поедешь». Я спрашиваю: «А что это за место?» «Да, — говорит, — Военно-медицинская академия в Ленинграде». И Ленинград все перевесил! Я говорю: «Нет, я поеду». Вот так все и произошло.

Мы привыкли к выделению в штатских медицинских вузах лечебного, педиатрического, фармацевтического факультетов. В Военно-медицинской академии, которую Вы окончили, существуют факультеты подготовки врачей для сухопутных, ракетных и воздушно-десантных войск, для Воздушно-космических сил и для Военно-морского флота. Почему Вы выбрали именно военно-морской факультет?

Я приехал в Ленинград и уже на следующий день сдавал первый экзамен, писал сочинение. Еще через день сдал физику, оставалась химия. И в это время приходит приказ министра, что суворовцев, окончивших училище с золотой медалью, принимать без экзаменов. А я окончил Тамбовское училище с золотой медалью. И химию уже не сдавал. А экзамены, кстати, проходили на территории как раз военно-морского факультета. Это была бывшая Военно-морская медицинская академия, которую лет за пять, наверное, до моего поступления расформировали. Ее подразделения перешли в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, в которой и был организован военно-морской факультет. И поскольку я уже к тому времени принял военную присягу, т.е. уже был «полномасштабным» военнослужащим, мне был предоставлен полагающийся отпуск. Остальные поступившие ребята, так сказать, «неофиты», поехали в лагерь в Красном Селе. Когда я вернулся,

меня в первую очередь вызвали в мандатную комиссию и, когда узнали, что я спортсмен, сказали: «Ты же спортсмен, ну что ты пойдешь на сухопутный или ракетный, что ты там будешь делать? Давай на военно-морской факультет — там море, романтика». Мне-то все равно, откровенно говоря, было, я и согласился. То есть какой-то внутренней романтики, может, особо и не было, но, конечно, моряки отличались всегда. Мы ходили в красивой морской форме, конечно, перед девчонками «выпендривались» (*смеется*), особенно когда пятый, шестой уже были курсы, у нас нашивки разные были отличительные. Но девчонки в Ленинграде все понимали, как там и что!

В качестве начальника медицинской службы Вы проходили службу на подводной лодке в составе Северного и Черноморского флотов. Какие моря произвели на Вас самое сильное впечатление?

Да, сначала был Северный флот, а потом нас перебросили в Средиземноморскую эскадру, а оттуда уже в распоряжение начальника штаба Черноморского флота. Какие моря более впечатляющие, северные или южные? На северном море долгие выходы в точки, где на командира корабля и экипаж ложилась очень большая ответственность. Черноморский флот — там преимущественно короткие выходы. А на Средиземном море — так туда как попали, так там и находишься, пока команда не даст, что надо вернуться на главный Северный флот или через Босфор в Черное море.

С какими заболеваниями приходилось сталкиваться чаще всего во время службы на флоте? Какие клинические случаи Вам запомнились больше всего?

На подводной лодке в основном служили молодые ребята — и моряки, и офицеры. Поэтому чаще обращались с травмами — случались падения и так далее. Были и стоматологические проблемы. Плюс поддержание жизнеспособности состава, потому что на борту подводной лодки все-таки меняется газовая среда. Но наша основная задача состояла в том, чтобы не допускать больных моряков в состав экипажа. Поэтому перед каждым большим выходом проводилась, и, я думаю, сейчас проводится, многопрофильная диспансеризация с осмотром хирургом, терапевтом, стоматологом, дерматологом и другими специалистами. Мы стремились все выявить и провести санацию до выхода в море. А когда мы возвращались из похода, то тогда на береговой базе начинались дежурства в базовом лазарете. Вот там чего только не было! Все что угодно: и роды принимали, и оперировали, и травматологических больных вели. Детская патология, иногда очень тяжелая. Я помню мальчика с крупом, как он задыхался... Вначале принял его за пациента с повторяющимся приступом бронхиальной астмы. А когда во второй раз меня

вызвали и я увидел задыхающегося малыша с самого начала приступа, понял, что это круп, и тут же дома пришлось делать трахеостомию. Слава богу, все благополучно обошлось. Потом мы привезли из базового госпиталя вакцину, провакцинировали всех детей. Так что разные случаи были.

Какие качества, на Ваш взгляд, должны быть присущи настоящему врачу?

Хороший врач — это врач, который проводит время с пациентом. Он досконально расспрашивает, собирает анамнез, всесторонне обследует. Возможно, что бывает определенный недостаток врачебной техники, врачебных знаний, но внимание к пациенту и попытка глубоко проанализировать жалобы, анамнез, в итоге компенсируют какие-то недостатки в других областях. И конечно же, хороший врач — это врач, который прежде всего любит клинику и все время учится.

Кого Вы считаете самым великим врачом?

Образцом терапевта является для меня, конечно же, Сергей Петрович Боткин, а образцом хирурга и организатора, без всякого сомнения, Николай Иванович Пирогов. Не потому, что и тот и другой работали в Военно-медицинской академии и им обоим памятники установили. А потому, что эти качества отражены в их трудах. И если подойти к нашему памятнику Н.И. Пирогову и прочитать выдержки из его сочинений, которые начертаны с четырех сторон пьедестала, то это по существу будет напутствием любому врачу. Это абсолютно неопровержимые вещи. Ну а Боткин был совершенно феноменальным доктором. После него в России врача такого уровня, наверное, уже не было. Григория Антоновича Захарьина считают великим доктором. Конечно, Захарьин был хорошим, даже выдающимся врачом, но все-таки Сергей Петрович Боткин — это действительно образец.

Кого Вы считаете своими главными учителями?

У меня учителя были выдающиеся: Александр Михайлович Уголев, создатель теории мембранного пищеварения; Федор Иванович Комаров. Время, когда я учился в Военно-медицинской академии, было ее Серебряным веком. Там была собрана такая профессура! Академия, конечно же, блистала и выделялась среди других подобных учреждений. Это было место, где все стремились лечиться. И все преподаватели, начиная с первого курса, были просто потрясающими! Хочется вспомнить профессора химии И.С. Иоффе, профессора анатомии Б.А. Долго-Сабурова, великолепных профессоров клинических кафедр. Много людей, от которых я что-то взял. Сейчас даже, наверное, трудно сказать, что конкретно, но многое, что дальше вылепило не только из меня, а из всех, кто тогда учился, собственно врачей.

Сейчас очень бурно развиваются различные медицинские технологии, создается великолепная диагностическая аппаратура. В какой мере врач должен полагаться на них, а в какой — доверять данным, полученным объективными методами; тому, чему мы учим студентов?

Понимаете, у нас есть нехорошая привычка ссылаться на Запад и говорить, что вот там, на Западе, они делают то-то и так-то. На самом деле, на Западе очень хорошо развита классическая медицина и практически все клиники Военно-медицинской академии в Петербурге и клиники здесь, на Девичьем Поле, были с самого начала построены по образцу немецких клиник. Так было потому, что все молодые профессора, как раз включая Боткина и Пирогова, очень рано проявив себя, были отправлены на стажировки именно в клиники Германии, где учились у целого ряда выдающихся врачей. Клиническое образование — это самое главное, это краеугольный камень. Студент, врач могут владеть чем угодно, всеми этими техническими новшествами, но они дают только справочный материал для какой-то конкретной ситуации. А для того чтобы врач действительно рос, он должен изучать клинику во всей ее полноте, у постели больного. И, конечно, замечательно, когда врач сочетает клиническую работу и педагогическую. Существует такое наблюдение, можно даже сказать правило: «преподающий врач знает больше, чем он знает». Ведь в процессе преподавания, когда студентам надо рассказывать материал, формируются совершенно новые оригинальные ассоциации, которые в итоге помогают преподавателю расти как врачу. Так что это все взаимосвязано.

Представим, что у нас появилась машина времени. В какую эпоху Вам ненадолго хотелось бы попасть и с кем из выдающихся врачей интересно было бы пообщаться?

Я бы хотел, может быть, побывать на медицинском факультете в каком-нибудь из итальянских университетов где-нибудь в XV столетии, на медицинском факультете в Сорбонне где-то в XVII—XVIII веке. Я, конечно, с Боткиным поработал бы в клинике и с Пироговым.

Вы очень занятой человек. Есть ли у Вас время для того, чтобы заниматься чем-то еще помимо работы?

Знаете, с возрастом отсекаются какие-то вещи, которые раньше казались очень значимыми. Моим хобби в настоящее время являются мой дачный сад и музыка.

Если бы в сутках появились дополнительные 2–3 часа, чем бы Вы их заняли?

(Смеется.) Понимаете, внуки растут, поэтому, наверное, тратил бы на них.

А как Вы предпочитаете отдыхать? Посоветуйте, как, по-Вашему, лучше это делать?

Самый лучший отдых — конечно, активный. Надо двигаться. Не обязательно изобретать что-то необычное... Прогулки на природе! Это самый лучший отдых. Ты и физически занят, и голова освобождается, и появляются интересные решения. Лично у меня все какие-то плодотворные идеи рождались всегда в процессе прогулок. Я, когда еще жил в Ленинграде, очень любил уезжать на берег Финского залива и там мог часами идти вдоль залива, по песчаному берегу. И сейчас, во время прогулок где-нибудь в парке, в голове возникают нередко важные вещи, которые потом воплощаются в жизнь. Кто-то любит отдыхать, слушая хорошую музыку.

Позвольте небольшой блиц? Ваш любимый театр?

Предпочтения меняются в зависимости от режиссера. Но все-таки из музыкальных — это Кировский (ныне Марининский) театр. А в Москве я называл бы театр имени К.С. Станиславского и В.И. Немировича-Данченко. Что касается драматических театров, то здесь я остался однолюбом: как смотрел спектакли в Большом драматическом театре имени Г.А. Товстоногова, так и сейчас, когда бываю в Санкт-Петербурге, иду туда. Хотя там тоже все изменилось. И, конечно же, я люблю бывать в Московской консерватории.

Ваш любимый писатель?

Я очень рано увлекся Бальзаком. Потом присоединились другие классики, тоже французские — Золя, Мопассан, Пруст. А дальше уже моими основными путеводителями стали Достоевский и Толстой.

Ваш любимый композитор?

Римский-Корсаков, Чайковский, Пуччини, Доницетти, Вагнер, Штраус, очень люблю Мендельсона и, конечно же, Шопена.

Ваши любимые артисты?

Дирижер Гергиев, из скрипачей — Вадим Репин, из пианистов — Даниил Трифонов.

Любимое блюдо?

В детстве очень любил, когда мама готовила пшеничную кашу с тыквой. Тогда все нравилось, все хотелось. А сейчас — овощные салаты, рыба.

Любимое время года?

Ранняя осень.

Какие пять книг должен обязательно прочитать любой образованный человек?

Обязательно Ветхий и Новый Завет, если человек хочет понимать современную культуру. Вет-

хий Завет — основа иудейской культуры, Новый Завет — христианской. Люди, не читавшие этих книг, не могут представить себе новейшую культуру. Это — основа основ. Кроме этого, я называл бы «Илиаду» Гомера, «Божественную комедию» Данте, затем «Дон Кихота» Сервантеса и «Гаргантюа и Пантагрюэля» Рабле. Думаю, если человек одолеет эти произведения, то все остальное ему становится доступным. Дальше уже может быть бесконечное количество книг, куда фантазия и интересы поведут. Но данные книги — это ядро современной культуры.

Каким, по Вашему мнению, должен быть рабочий стол образцового врача?

Вообще образцовый врач должен идти к больному... А так, конечно, на столе у врача должны быть хорошие всеобъемлющие справочники, скажем «The Merck Manual»; «Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону», фонендоскоп. По идее, неплохо было бы иметь неврологический молоточек, фонарик для осмотра ротоглотки и для определения реакции зрачков.

По Вашему мнению, сложнее быть руководителем или подчиненным?

Мне всегда было трудно быть подчиненным, но и всегда не хотелось быть руководителем, оторванным от жизни. Когда я начал работать в Военно-медицинской академии, то поставил для себя планку — хочу быть старшим преподавателем, так как эта должность давала возможность защитить докторскую диссертацию и получить звание профессора. То есть я хотел быть профессором кафедры госпитальной терапии. Для меня это было более чем достаточно. Но жизнь вносила коррективы. Сначала освободилось место заместителя начальника данной кафедры, и меня назначили на эту должность. Затем тяжело заболел начальник нашей кафедры, и я принял руководство ею. А в 1988 году освободилось место главного терапевта Министерства обороны СССР. В академию приехал Федор Иванович Комаров, который собрал всех профессоров терапевтических кафедр и устроил нам экзамен. Все начальники кафедр должны были отвечать на 200 вопросов. Мы, конечно, сначала думали, что это все в шутку, но все равно очень старались, так как на этом экзамене присутствовали начальник академии, начальник Главного военно-медицинского управления. И оказалось, что мои ответы были самыми высокими по баллам. Федор Иванович вызвал меня и сказал: «Все, едешь в Москву!» Сначала я отказывался, но он настоял.

В Москве у меня по совместительству была кафедра терапии института усовершенствования врачей на базе госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Очень интересная работа была, ведь это гигантская многопрофильная структура. Я там проводил обходы по всем отделениям и очень многое получил в пла-

не врачебного роста. А потом Михаил Александрович Пальцев пригласил меня возглавить кафедру пропедевтики внутренних болезней. И мне больше ничего не надо! Заведование кафедрой позволяет работать с людьми, воспитывать, передавать им свой опыт, работать с больными. Конечно, есть большая ответственность, но в целом все это деятельность, которая очень интересна — и заведующему, и сотрудникам.

Владимир Трофимович, Вы — главный гастроэнтеролог России, основатель Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Вас с самого начала привлекала гастроэнтерология или Вы особенно заинтересовались ею позже?

Как врач я вырос из общего терапевта, преподавал 20 лет госпитальную терапию. Причем это было на базе окружного госпиталя, а не какого-то изолированного отделения. А что такое госпитальная терапия? Это дифференциальный диагноз, работа со студентами 5–6 курсов. Потом — кафедра терапии института усовершенствования врачей. Меня очень привлекала кардиология, я много работал с кардиологическими больными. Но когда я сюда пришел работать, мне стало понятно, что уже нельзя менять сложившуюся направленность кафедры и клиники кардинально. Поэтому я и сосредоточился преимущественно на гастроэнтерологии. Но я до сих пор остаюсь врачом общей практики. И понимаю, что остальные терапевтические отделения нам тоже необходимы. У нас есть отделение интенсивной терапии,

гастроэнтерологии, пульмонологии, кардиологии, гепатологии, отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы. Каждое из этих отделений — это, по сути, терапевтические отделения, т. к. куда ни войдешь — есть любая смежная патология. Если придать некий импульс, то каждое из них может стать терапевтическим. В этом отношении, работая у нас, можно взять очень многое.

Основанная Вами Школа гастроэнтерологов, гепатологов РГА — это уникальное явление в медицинской жизни страны. Ей уже более 20 лет, и аудитория все расширяется, мест в огромном зале не хватает.

Людей не обмануть. Это как в театре: почему в одном аншлаги, а в другой ходят неохотно? Так же и на гастрошколе. Люди приходят и видят, что у нас атмосфера академизма. Это важнейший фактор, потому что людям нужен порядок, обязательно нужна честность и, конечно, чтобы было интересно. Наши лекторы выходят подготовленными, прекрасно говорят, на них приятно смотреть. Это все имеет немаловажное значение для аудитории.

Мы бы хотели попросить Вас дать напутствие молодым врачам и преподавателям.

Напутствие земное. Я повторю то, что мне говорил Федор Иванович Комаров: «Работайте, работайте, работайте. А слава и благополучие вас найдут». Мне кажется, это самое правильное и справедливое напутствие. Надо работать всю жизнь. И все у вас будет хорошо!

Интервью к публикации подготовили А.В. Седова, Н.Л. Джахая, О.Ю. Зольникова



Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника

А.И. Акиншина, Д.В. Смирнова, А.В. Загайнова, В.В. Макаров, С.М. Юдин

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

Цель обзора литературы. Рассмотреть основные методы коррекции микробиоты (антибиотикотерапия, назначение пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и фекальная трансплантация) при воспалительных заболеваниях кишечника, а также проанализировать результаты клинических исследований данных методов.

Основные положения. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических заболеваний невыясненной этиологии. Ранее для определения состава микробиоты применяли в основном бактериологические методы, которые основывались на выделении чистой культуры бактерий. Однако такие методы не давали полной информации о составе микробиоты. В последние годы предпочтение отдают более точным и быстрым молекулярно-генетическим методам, что позволило более детально изучить не только ключевые механизмы воздействия микробиоты на кишечник при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК), но и влияние микробных метаболитов на их патогенез. В данном обзоре рассмотрены основные метаболиты микробиоты и их роль в регуляции барьерной функции кишечника. Актуальным направлением является разработка персонализированных подходов к терапии и поддержанию ремиссии при ВЗК, в том числе на основании методов коррекции микробного состава: назначение пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и фекальная трансплантация.

Заключение. Применение про-, пре- и метабиотиков может способствовать повышению эффективности терапевтических схем и значительному улучшению качества жизни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Применения антибиотиков и ФТ при ВЗК служит предметом оживленных дискуссий и споров. На данный момент не до конца выяснена безопасность данных методов, поэтому крайне важно продолжать исследования их влияния на клиническое состояние пациентов.

Ключевые слова: микробиота, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, пробиотики, антибиотики, фекальная трансплантация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В., Макаров В.В., Юдин С.М. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):12–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22>

Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Alexandra I. Akinshina, Darya V. Smirnova, Anzhelika V. Zagainova, Valentin V. Makarov, Sergey M. Yudin

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation

Aim. The present article examines key methods of microbiota correction (antibiotic therapy; pro-, pre- and metabolic therapy; faecal microbiota transplantation) used in treating inflammatory bowel disease, as well as compares the clinical trial results of these methods.

Key findings. Inflammatory bowel disease (IBD) is an umbrella term used to describe a group of chronic diseases of unknown aetiology. In the past, bacteriological methods based on the isolation of a pure bacterial culture were used to determine the microbiota composition. However, such methods did not provide complete information on the microbiota composition. In recent years, preference has been given to more accurate and faster molecular genetic methods allowing a more detailed study of the key mechanisms by which microbiota affects the intestine in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), as well as of the effect of microbial metabolites on their pathogenesis. The article provides an overview of main microbiota metabolites and their role in regulating the intestinal barrier func-

tion. One of the current issues consists in the development of personalised approaches to therapy and remission maintenance in IBD, including via methods for correcting the microbial composition: probiotic, prebiotic and metabiotic therapy, as well as faecal microbiota transplantation.

Conclusion. The use of probiotics, prebiotics, and metabiotics can enhance the effectiveness of therapeutic regimens and significantly improve the quality of life of patients with chronic IBD. The use of antibiotics and faecal microbiota transplantation in treating IBD is the subject of extensive discussion and debate. The safety of these methods has not been confirmed so far; therefore, it is vital to continue studying their influence on the clinical condition of patients.

Keywords: microbiota, inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease, ulcerative colitis, probiotics, antibiotics, faecal microbiota transplantation

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Akinshina A.I., Smirnova D.V., Zagainova A.V., Makarov V.V., Yudin S.M. Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):12–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются хроническими рецидивирующими иммунологически опосредованными болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неизвестной этиологии [1]. На сегодня считается, что болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) являются многофакторными заболеваниями. Многие исследователи пришли к единому мнению, что в основе патогенеза ВЗК лежит взаимодействие генетической предрасположенности, иммунорегуляторных механизмов, факторов внешней среды и кишечной микробиоты.

В последнее время ученые стали глубже понимать роль факторов микросреды и в особенности микробиоты кишечника, а также генетических и иммунных факторов в патогенезе ВЗК. Сформулировано три основные теории участия микробиоты в патогенезе ВЗК: первая связана с участием персистирующего возбудителя, вторая — с аномальной проницаемостью слизистой оболочки (СО), ведущей к чрезмерной бактериальной транслокации, третья — с нарушением функционирования защитных механизмов от патогенных бактерий. В свете этих представлений патогенез ВЗК может быть обусловлен транслокацией микроорганизмов из просвета кишечника в лимфатическую и кровеносную системы в результате нарушенной барьерной функции кишечника, что приводит к формированию воспалительного ответа и нарушению регуляции иммунного ответа с развитием в дальнейшем системного хронического иммуновоспалительного процесса.

Исходя из более глубокого понимания этиологии и патогенеза ВЗК, разрабатываются комплексные подходы к их лечению. Новый подход к терапии ВЗК должен быть направлен как на лечение и подавление воспаления, так и на восстановление «нормального» микробиоценоза кишечника.

Микроорганизмы, ассоциированные с ВЗК

В последнее время все больше исследований посвящается взаимосвязи микробиоты человека с функционированием желудочно-кишечного тракта.

Микробиота кишечника способствует энергетическому и пищевому гомеостазу, развитию и созреванию иммунной системы слизистой оболочки кишечника, участвует в регулировании воспалительного ответа.

Нарушение нормального бактериального состава и численности ЖКТ имеет большое значение в патогенезе ВЗК [2–5]. Основные нарушения при ВЗК включают незавершенность процесса переваривания пищи, изменение pH [6], изменение консистенции перевариваемых продуктов, изменение химического состава продуктов при переваривании, а также изменение скорости движения пищевого субстрата по кишечнику.

Микробиота кишечника человека более чем на 90 % представлена четырьмя основными типами бактерий, преимущественно типами *Firmicutes* (49–76 %) и *Bacteroidetes* (16–23 %), в значительно меньшем количестве, типами *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [7, 8]. Тип *Firmicutes* в основном представлен родом *Clostridium*, в особенности группами *Clostridium* IV и XIV. В ряде исследований была установлена взаимосвязь микробиоты и ВЗК, в частности, группа исследователей методом 16S рРНК секвенирования микробиоты определила, что у пациентов с ВЗК уменьшается количество полезных противовоспалительных бактерий, в особенности типа *Firmicutes*, и увеличивается количество провоспалительных бактерий [8]. Н. Sokol et al. изучали противовоспалительные свойства вида *Faecalibacterium prausnitzii* и обнаружили, что данный вид участвует в процессе блокировки активации транскрипционного фактора NF-κB и влияет на снижение синтеза провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-10. У пациентов с БК было обнаружено снижение количества микроорганизмов видов *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques* и *Clostridium lavalense*, а также была определена прямая корреляция риска возникновения рецидивов БК после операции с количеством бактерий вида *Faecalibacterium prausnitzii* [9].

Сходство патологических изменений при ВЗК с острой кишечной инфекцией привело к необходимости изучения связи ЯК и БК с наличием таких патогенных бактерий, как *M. tuberculosis*, *E. coli*, *C. difficile*, а также листерий и хламидий, вирусов кори, свинки, краснухи, вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса [10]. Однако на сегодня ни один конкретный бактериальный или вирусный возбудитель не был идентифицирован как основной патогенетический фактор развития ЯК или БК. Возбудители кишечных бактерий (шигеллы и сальмонеллы) не были идентифицированы у больных ЯК. В свою очередь, бактерии рода *Campylobacter* относительно часто обнаруживаются у больных ЯК и БК, в среднем у 33,3 % пациентов. Энтеротоксигенные штаммы *E. coli* характерны для микробиоценозов больных ЯК, они занимают важное место в биотопе толстой кишки. На фоне нарушения микробиоты эти микроорганизмы способны атаковать слизистую оболочку [11]. Воздействие патогенных микроорганизмов осуществляется через процессы адгезии, колонизации и пенетрации, что приводит к изменениям слизистой оболочки кишечника [12]. Одним из наиболее важных микроорганизмов, приводящих к развитию воспалительных изменений желудочно-кишечного тракта, служит *Clostridium difficile* — возбудитель псевдомембранозного колита [10]. Появившиеся в последние годы доступные и информативные методы обнаружения этих видов позволили провести анализ частоты обнаружения *C. difficile* в фекалиях больных ЯК и БК.

Нарушение структуры биопленки слизистой оболочки ЖКТ у больных ВЗК в основном возникает из-за уменьшения количества бифидо-, лакто- и других «полезных» бактерий, что впоследствии влияет на проницаемость кишечной стенки и приводит к эндогенной интоксикации.

Метаболиты микробиоты и их роль в регуляции барьерной функции кишечника

В настоящий момент существует консенсус о положительном влиянии микробиоты толстой кишки и бактериальных метаболитов на организм хозяина. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе данного взаимодействия, остаются предметом исследований. Кишечная микробиота способствует осуществлению энергетического и пищевого гомеостаза, развитию и созреванию иммунной системы слизистой оболочки, а также защите от воспаления и канцерогенеза в организме хозяина.

Селективные метаболиты бактерий выступают в качестве молекулярных медиаторов, они осуществляют эффективную «коммуникацию» между бактериями и организмом хозяина, действуя через определенные рецепторы в толстой кишке. Среди этих бактериальных метаболитов следует выделить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, пропионат и бутират), продукты деградации триптофана (индол-3-альдегид, индол-

3-уксусная кислота, индол-3-пропионовая кислота) и производные эндогенных желчных кислот.

Для КЦЖК, в частности для бутирата [13] и пропионата [14, 15], изучен механизм ингибирующего действия на деацетилазы гистонов (HDAC). HDAC являются ферментами, которые модулируют эпигенетику клеток-мишеней (путем модификации гистонов и изменения конформации хроматина), включая кишечный эпителий. HDAC катализируют удаление ацетильной группы ε-N-ацетил-лизина гистонов, модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина [16]. При раке толстой кишки наблюдается сверхэкспрессия HDAC, и в ряде исследований [17] показана эффективность действия КЦЖК в терапии этого заболевания.

Уровень продукции различных КЦЖК зависит от состава микробиоты. Так *Bacteroidetes phylum* являются хорошими продуцентами ацетата (C2) и пропионата (C3), в то время как бактерии типа *Firmicutes* более эффективно синтезируют бутират (C4) [18]. Синтезированные микроорганизмами КЦЖК поглощаются энтероцитами и другими клетками методом простой диффузии или с использованием транспортеров (SLC16a1 и SLC5a8) [19]. КЦЖК влияют на метаболизм клеток-хозяев, активируя различные метаболические пути для производства энергии и регулирования метаболизма хозяина [20], а также активируют некоторые рецепторы клеточной поверхности, сопряженные с G-белком (GPR), такие как GPR43, GPR41, GPR109A и Olfr7 [21].

Многие бактерии, включая *Clostridium*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и группы протеобактерий, являются участниками катаболизма белков [22]. Среди аминокислот в качестве субстратов для кишечных бактерий наиболее часто фигурируют глицин, лизин, аргинин, лейцин, изолейцин и валин [23]. Лейцин, валин и изолейцин являются источниками разветвленных КЦЖК, таких как изобутират, валерат и изовалерат [24], которые, так же как и бутират, являются ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC).

Кишечная микробиота играет важную роль в модификации первичных желчных кислот и способствует образованию более двадцати различных вторичных желчных кислот, включая дезоксихолевую кислоту (DCA) и литохолевую кислоту (LCA). Микроорганизмы участвуют в метаболизме фосфатидилхолина, превращая холин в триметиламин, который затем абсорбируется и превращается в печени в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [25]. Триметиламин синтезируется также из бетаина (триметилглицин) и карнитина (производное лизина) с участием кишечных бактерий. Желчные кислоты могут связываться с различными клеточными рецепторами, такими как FXR, VDR, PXR и TGR5 (также называемые GP-BAR1 или M-BAR) [26, 27].

Существенным изменениям состав метаболитов подвергается в том числе при ожирении, са-

харном диабете I типа, хроническом гепатите В, лекарственно-индуцированных поражениях печени, воспалительных заболеваниях кишечника и колоректальном раке. При многих заболеваниях отмечается изменение уровней КЦЖК и/или их микробных продуцентов. У некоторых пациентов с сахарным диабетом I типа было отмечено снижение количества ацетата и пропионата [28, 29]. Аналогичным образом количества ацетата и бутирата снижались у пациентов с колитом и раком толстой кишки. У пациентов с аллергией наблюдалось снижение уровня КЦЖК и некоторых других сложных жирных кислот. Повышенные уровни ацетата и бутирата, наряду с увеличением количества бактерий типа *Firmicutes*, ассоциируются с ожирением [30]. Кроме того, количество производных индола также изменяется при некоторых заболеваниях. Например, метаболизм триптофана и количество его метаболитов (кинуренин и ацетатиндол-3) увеличиваются у пациентов с ВЗК [31]. Таким образом, большое разнообразие кишечных метаболитов способствует формированию различных путей влияния бактерий на организм человека, поэтому сложно выявить вклад конкретного метаболита в патогенез ВЗК [32].

Методы коррекции микробиоты кишечника при ВЗК

Основные схемы терапии ВЗК направлены на лечение воспалительного процесса. Такая терапия иногда не приводит к полной ремиссии заболевания, и пациентам требуется хирургическое вмешательство. Чрезвычайно важно исследовать новые подходы, которые будут направлены не только на снятие воспалительного процесса, но и на коррекцию микробиоты. Существуют несколько методов влияния на качественный и количественный состав микробиоты кишечника человека: антибиотикотерапия; про-, пре-, метабиотики и фекальная трансплантация.

Антибиотикотерапия при ВЗК

Прием антибактериальных препаратов может уменьшить концентрацию патогенных бактерий, а также качественно и количественно изменить состав микробиоты кишечника. Было доказано, что антибиотики влияют на изменения в микробном метаболизме, увеличивая бактериальный синтез короткоцепочечных жирных кислот и ароматических органических соединений и уменьшая синтез глутамата [33]. Прием антибиотиков способствует уменьшению транслокации бактерий через слизистую оболочку кишечника и предотвращает системное распространение патогенов, а также способствует лечению абсцессов и перфораций [34–38]. Существует предположение о том, что обострение ВЗК может быть вызвано одним специфическим патогеном, а это значит, что можно подобрать высокоспецифичный антибиотик [39]. Кроме того, есть результаты исследований, где показано, что антибиотики могут иметь прямые имму-

номодулирующие свойства, например, некоторые антибиотики обладают антагонизмом к фактору некроза опухолей (ФНО- α) путем воздействия на ядерные прегнанные рецепторы, ингибирование продукции оксида азота и подавление уровня экспрессии гена iNOS в мРНК [40, 41]. Однако, несмотря на результаты исследований и теоретические предположения о применении антибиотиков при терапии ВЗК, на практике они не всегда демонстрируют положительные результаты.

В Европейском руководстве ЕССО по диагностике и лечению ЯК и БК есть рекомендации по применению антибиотиков при определенных клинических ситуациях [42]. Однако ЕССО не рекомендует использовать антибиотики в качестве дополнительной терапии ЯК и БК, если не проведен полный детальный анализ состояния пациента. На практике краткосрочные курсы приема антибиотиков назначаются при обострении БК. В ходе клинических исследований эффективность антибиотиков в качестве дополнительной терапии к глюкокортикостероидам при тяжелой форме ЯК не была доказана [43–45].

R. Lev-Tzion и соавт. в своем эксперименте в качестве основной терапии при легких и умеренных формах ВЗК у 5 детей до 3 лет использовали препараты ванкомицин и гентамицин. Применение данных препаратов показало положительные результаты у 4 из 5 детей. Стоит отметить, что дети были невосприимчивы к стандартным методам лечения [46].

На данный момент нет единого мнения о применении антибиотикотерапии при ВЗК. Считается, что сами антибиотики не могут выступать в качестве основной терапии, но они могут выступать в качестве дополнительной терапии для коррекции профиля микробиоты кишечника пациента.

Про-, пре- и метабиотики при ВЗК

Пробиотики представляют собой специфические живые микроорганизмы, которые могут способствовать улучшению здоровья человека. Чтобы микроорганизм стал пробиотиком, он должен соответствовать ряду критериев. В частности, одним из важных критериев является идентификация его на уровне рода, вида и штамма. Из этого следует, что сообщения об эффективности целого вида или даже рода могут быть ошибочными. Пробиотики должны быть безопасными. Их безопасность подтверждается тем, что многие штаммы имеют длительную историю безопасного использования. Многие пробиотики получили статус безопасности (GRAS-статус, Generally Regarded as Safe — в целом считающиеся безопасными). Поскольку эффект пробиотических микроорганизмов обычно зависит от их жизнеспособности, следует определять их стабильность в ЖКТ (способность их к выживанию в желудке и тонкой кишке), а также способность к взаимодействию со слизистой оболочкой кишечника. Одним из наиболее важных критериев отбора для микроорганизма является научно

доказанное влияние на микробиоту человека. Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов. Для повышения выживаемости и действия пробиотических бактерий часто пробиотики применяют в тандеме с пребиотиками.

Пребиотики — это неперевариваемые пищевые компоненты, которые избирательно стимулируют рост и/или активируют жизнедеятельность определенных бактерий, способствующих укреплению здоровья [47, 48]. Их применяют для повышения выживаемости и усиления эффекта от пробиотических бактерий. Подавляющее большинство пребиотических веществ — это углеводы, которые не перевариваются пищеварительными ферментами человека, но могут служить питательным субстратом для полезных бактерий, обитающих в толстой кишке. Некоторые из них, например олигосахариды, можно найти в натуральных продуктах. Примерами пребиотиков являются фруктоолигосахариды (FOS), инулин, галактоолигосахариды (GOS), олигосахариды сои и сложные полисахариды, которые состоят из пищевых волокон [49].

К пребиотикам предъявляются достаточно строгие требования: они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, а также абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, при этом должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки.

Пробиотики и/или пребиотики оказывают терапевтический эффект посредством различных механизмов. Они влияют на состав кишечной микробиоты и изменяют метаболические свойства микробиома, например увеличивая продукцию короткоцепочечных жирных кислот. Также пробиотики могут снижать pH среды толстой кишки и таким образом ингибировать рост потенциальных патогенных микроорганизмов.

Бутират играет важную роль в питании микроорганизмов и улучшает восстановление поврежденного эпителия кишечника при ВЗК. Более того, исследования показывают, что бутират действует непосредственно как противовоспалительное средство, инактивируя сигнальный путь внутриклеточного транскрипционного фактора NF- κ B, тем самым ослабляя синтез воспалительных цитокинов. Многие пробиотические штаммы способны продуцировать антибактериальные вещества, такие как перекись водорода, сероводород, молочную кислоту и специфические бактериоцины, а также вытеснять патогенные микроорганизмы из слизистой оболочки, конкурируя за связывание с поверхностью эпителиальных клеток.

Пробиотики могут усилить защитную функцию кишечника и уменьшить проницаемость кишечника. Например, несколько штаммов *Lactobacilli* могут регулировать экспрессию гена MUC3, что приводит к увеличению продукции защитной слизи клетками кишечника [50, 51]. Несколько проби-

отических штаммов могут индуцировать выработку и секрецию различных антимикробных пептидов, таких как дефензины, лизоцим, лактоферрин или фосфолипаза, и непосредственно снижать проницаемость эпителиального слоя и уменьшать апоптоз эпителиальных клеток.

Каждый пробиотический штамм может иметь различные иммунорегуляторные свойства, поэтому пробиотики могут напрямую или косвенно модулировать иммунный ответ кишечника. В зависимости от их влияния на иммунную систему пробиотики можно разделить на две группы: одни проявляют иммуностимулирующую активность, а другие — противовоспалительные свойства.

Во многих исследованиях были выявлены механизмы, с помощью которых пробиотики снижают уровень воспалительного иммунного ответа, в том числе с доказанной клинической эффективностью в терапии ВЗК. Некоторые пробиотические штаммы могут индуцировать созревание дендритных клеток. Часть пробиотиков действует через усиление ответной реакции Т-клеток. Антигенспецифические Т-клетки предотвращают избыточный иммунный ответ и обеспечивают толерантность к антигенам сапрофитной микробиоты кишечника. Они могут контролировать чрезмерную активацию NF κ B-пути, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , INF- γ и IL-8), а также индуцировать производство и секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF β [52, 53].

При воспалительных заболеваниях кишечника пробиотики оказывают многоплановое воздействие, заключающееся в участии в пищеварении, действии на патогенные бактерии, нормализацию работы эпителиальных клеток, участие в функционировании местной иммунной системы. Вещества, которые вырабатывают микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, эффективно подавляют жизнедеятельность грамположительных микроорганизмов [54] и некоторых вирусов [55]. Помимо непосредственного синтеза этих соединений пробиотики усиливают экспрессию кателицидина слизистой оболочки толстой кишки [56].

Клинические исследования эффективности пробиотиков при лечении язвенного колита дали обнадеживающие результаты. Сравнение перорального и ректального применения пробиотика *Lactobacillus casei* DG провели в 2011 году R. D'Inca и соавт. [57]. В ходе данного исследования пациенты с легкой формой левостороннего язвенного колита случайным образом получали либо только месалазин, либо месалазин в комбинации с пробиотиком, введённым ректально или перорально. Длительность терапии составила 8 недель. Эффект оценивался по уровню экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) в слизистой оболочке толстой кишки (методом ПЦР) и по степени изменения микробиоты. Ректальное введение пробиотиков способствовало увеличению численности

представителей *Lactobacillus spp.* и уменьшению численности *Enterobacteriaceae*, существенно уменьшало экспрессию мРНК Toll-подобных рецепторов и IL-1 β , а также значительно повышало уровень IL-10 в слизистой оболочке.

Большое количество исследований посвящено пробиотик VSL#3, состоящему из 4 штаммов *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii*), 3 штаммов *Bifidobacterium* (*B. longus*, *B. breve* и *B. infantis*) и одного штамма *Streptococcus salivarius thermophilus*. Первое рандомизированное контролируемое исследование VSL#3 включало пациентов с легким и умеренно выраженным обострением язвенного колита в 90 % случаев и было проведено А. Tursi и соавт. в 2004 году [58]. В ходе данного исследования пациентов распределили на три группы. Первая группа получала VSL#3 в сочетании с балсалазидом, вторая — только балсалазид, а третья — месалазин. Длительность терапии составила 8 недель. В первой группе, получавшей VSL#3 в комбинации с балсалазидом, отмечалось наиболее быстрое достижение клинической ремиссии.

Еще одним направлением применения пробиотиков стало их использование для поддержания ремиссии язвенного колита. М. Зоссо и соавт. проводили исследования 187 пациентов с клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссией ЯК в течение 12 месяцев. Пациентов распределили на три группы: в первой группе (65 пациентов) терапия включала пробиотик *Lactobacillus GG*, во второй (60 пациентов) — месалазин, а в третьей (62 пациента) — комбинированное лечение пробиотиком в сочетании с месалазином. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев, при этом ежемесячно оценивалась клиническая активность заболевания, а через 6 и 12 месяцев выполнялась колоноскопия с биопсией. Рецидив констатировали при появлении симптомов ЯК, требующих усиления терапии, или при повышении индекса активности ЯК (DAI) более 4. Из проведенного клинического исследования можно сделать вывод, что применение пробиотика *Lactobacillus GG* так же эффективно и безопасно для поддержания ремиссии язвенного колита, как и применение месалазина [59].

Новым и весьма перспективным подходом в лечении дисбиотических нарушений при ВЗК является использование готовых активных метаболитов представителей «нормальной» микробиоты, так называемых метабитиков. Метабитики — это продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Метабитики не разрушаются под воздействием желудочного сока и пищеварительных ферментов при попадании в ЖКТ. Одним из представителей препаратов-метабитиков является препараты, в состав которых входят активные метаболиты *B. subtilis* (пробиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотическая составляющая) [60]. В.В. Павленко и соавт. проводили

исследования эффективности данного метабитика в комплексной терапии 30 больных ЯК различной тяжести. Больные с ЯК были разделены на две группы: 1-я группа (15 пациентов) получала базисную терапию (салофальк, преднизолон, азатиоприн) в сочетании с метабитиком (1 капсула 2 раза в сутки — 3 недели), а 2-я группа больных ЯК получала только базисную терапию. В результате исследования в 1-й группе больных ЯК в сравнении со 2-й на фоне приема метабитика к концу 3-й недели лечения у 8 пациентов уменьшились или исчезли боли в животе, у 6 пациентов уменьшился метеоризм и нормализовался стул (7 пациентов). В отношении остальных клинических симптомов на фоне комбинированной терапии с метабитиком наметилась положительная динамика [61]. Содержание КЦЖК в фекалиях у пациентов было изучено на фоне лечения метабитиком или без него. По результатам газожидкостной хроматографии было выявлено, что в 1-й группе больных на фоне приема метабитика отмечается повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот, заметна тенденция к формированию их нормального профиля, что отражается на изменении значения анаэробного индекса (АИ), смещающегося в сторону нормальных величин. Во 2-й группе пациентов нормализация окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды к этому сроку лечения незаметна. Таким образом, совместное использование базисных препаратов и метабитика при ЯК существенно повышает эффективность терапии при данном заболевании. Стоит отметить, что механизм действия метабитиков при ВЗК до конца не изучен. Не исключена способность метаболитов влиять на проницаемость мембран, модулировать иммунную систему слизистой оболочки, защищать поверхность слизистой оболочки кишки от патогенных микроорганизмов [61].

Другими интересными препаратами на основе метаболитов кишечной микробиоты служат препараты, содержащие масляную кислоту (одну из основных короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых индигенной микрофлорой) и инулин, в специальной лекарственной форме (полимерной мультиматриксной системе). Масляная кислота (бутират) является энергетическим субстратом для колоноцитов, субстратом для синтеза липидов мембран колоноцитов; обеспечивает защитный барьер и проницаемость слизистой оболочки толстой кишки. На сегодня доказано, что роль масляной кислоты заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике. Доказано ее действие в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности [62]. Инулин представляет собой фруктополисахарид и полностью метаболизируется индигенной микрофлорой. Применение масляной кислоты и инулина для коррекции микробиоты у больных ВЗК может быть перспективным методом терапии [62].

Объем доказательных данных об эффективном использовании пробиотиков при болезни Крона намного меньше, чем при язвенном колите [63]. Например, в ходе неконтролируемого исследования, длившегося в течение 6 месяцев, дети с легким и умеренным обострением заболевания (согласно педиатрическому индексу активности болезни Крона PCDAI > 10) получали преднизолон и/или иммуномодуляторы, а также пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG. При оценке активности заболевания через одну неделю у пациентов отмечалось значительное уменьшение PCDAI, которое сохранялось в течение всего периода исследования. Среднее снижение индекса PCDAI по сравнению с начальным уровнем составило 73 % [64–65].

Предприняты попытки применения пробиотиков для поддержания ремиссии болезни Крона. Проводилась оценка эффективности *Saccharomyces boulardii*. В исследование были включены 32 пациента с ремиссией болезни Крона, сохранявшейся не менее 3 месяцев (CDAI < 150), и не получавших поддерживающей терапии в течение этого периода. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе проводилась терапия *S. boulardii* в сочетании с месалазином, а во второй — только месалазином. Длительность терапии составила 6 месяцев. Клиническая ремиссия в течение этого периода сохранялась у 10 из 16 (62,5 %) пациентов, получавших в качестве поддерживающей терапии месалазин, и у 15 из 16 пациентов (93,75 %), получавших месалазин в комбинации с *Saccharomyces boulardii* [66]. Однако, несмотря на положительные результаты этого исследования, другие исследования *Saccharomyces boulardii* для поддержания ремиссии болезни Крона не проводились.

Проведенный в 2008 году R. Rahimi и соавт. метаанализ показал, что пробиотики на настоящий момент не могут быть рекомендованы для поддержания ремиссии болезни Крона в качестве основной терапии [67].

Сделаны попытки установить конкретные механизмы действия пробиотиков, в том числе и при ВЗК: так, в эксперименте показано, что *L. acidophilus* модулирует абсорбцию электролитов и противодействует индукции Bcl-10-зависимой NF- κ B активации IL-8 в эпителиоцитах кишечника [68–69].

Доказано, что пробиотики при ВЗК способны модулировать проницаемость эпителиального барьера, изменять воспалительный потенциал эпителиальных клеток, конкурировать с патогенами за колонизацию слизистой оболочки или непосредственно модифицировать активность иммунных клеток, улучшать иммунологический барьер слизистой оболочки толстой кишки преимущественно за счет увеличения синтеза секреторного иммуноглобулина А, снижать продукцию IL-4, являющегося маркером иммунологической реакции Th2-типа, гиперактивность которой имеется при ЯК, снижать уровень экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8, изменять внутрипросвет-

ный кишечный метаболизм и тем самым снижать уровень канцерогенов, сульфидов и свободных радикалов, которые потенциально апоптогенны для колоноцитов, увеличивать частоту индукции ремиссии, снижать частоту обострений, улучшать эндоскопическую картину заболевания, однако доказательная база этих положительных эффектов пробиотиков в настоящее время немногочисленна, что требует проведения дальнейших мультицентровых исследований [70]. Выбор пробиотика при лечении дисбиоза толстой кишки должен осуществляться с учетом определенных критериев, основным из которых является наличие в его составе штаммов микроорганизмов с доказанной эффективностью, обладающих колонизационным потенциалом и кислотоустойчивостью.

За последние два десятилетия было опубликовано несколько клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность пробиотической терапии с плацебо или стандартными препаратами. Использовались различные схемы исследования и различные пробиотические штаммы и дозы, однако данные результаты не привели к единым положительным выводам о том, что использование пробиотиков может являться основной терапией при ВЗК.

В заключение стоит отметить: результаты большинства клинических исследований показывают, что добавление специфических про-, пре- и метабитиков к традиционной терапии при активном ЯК и БК положительно влияет на лечение, а также позволяет с высокой эффективностью проводить коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза.

Фекальная трансплантация при ВЗК

Фекальная трансплантация (ФТ) — это процедура пересадки кишечных бактерий, содержащихся в фекалиях здорового человека, реципиенту, страдающему тем или иным заболеванием. В последние годы ФТ все чаще рассматривают как потенциальный перспективный метод при лечении ВЗК. На данный момент ФТ чаще всего применяется как терапия рецидивирующей инфекции *C. difficile* [71–73].

Был проведен ряд исследований по пересадке микробиоты от здоровых доноров пациентам с ВЗК. J. Bennet и M. Brinkman впервые сообщили об успешной долговременной ремиссии от введения однократной клизмой фекальной микробиоты здорового донора пациентам с обострением ЯК [74]. T.J. Borody и соавт. опубликовали наблюдение шести пациентов с ЯК, которым была выполнена ФТ от здоровых доноров с помощью повторных клизм после предварительной 7–10-дневной терапии ванкомицином, метронидазолом, рифампицином и подготовки кишечника полиэтиленгликолем. Полная ремиссия ЯК была достигнута у всех пациентов, в последующем при наблюдении от 1 до 13 лет у всех пациентов констатировали клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию [75]. S. Kunde и соавт. провели исследование эффективности ФТ, которая

проводилась в течение 5 дней 10 пациентам в возрасте от 7 до 21 года для лечения легкого и умеренного обострения ЯК. Положительный клинический ответ в течение 1 недели достигнут у 7 из 10 пациентов, а у 6 из 9 пациентов поддерживался в течение 1 месяца [76]. В двойном слепом исследовании, в котором приняли участие пациенты с умеренно выраженным обострением ЯК, для трансплантации применили свежие, а не замороженные фекалии, полученные как от здоровых доноров, так и от самих пациентов с ЯК. Через 8 недель клиническое улучшение достигнуто у 6 из 23 (26 %) пациентов, получавших ФТ от здоровых доноров, и у 8 из 25 (32 %) пациентов, получавших собственную аутологичную микробиоту [77]. В другое двойное слепое рандомизированное исследование были включены 85 пациентов с ЯК, 42 пациентам случайным образом была назначена ФТ, а 43 — плацебо. Клинический ответ был достигнут у 11 (27 %) из 41 пациента, получавших ФТ от здоровых доноров, в сравнении с 3 (8 %) из 40 пациентов, получавших плацебо. Неблагоприятный клинический ответ наблюдался у 32 (78 %) из 41 пациента, получавших ФТ от здоровых доноров, и у 33 (83 %) из 40 пациентов, получавших плацебо. Разнообразие микроорганизмов увеличивалось и сохранялось после ФТ у всех пациентов [78].

ФТ при болезни Крона не показала достоверных положительных результатов. В исследование, проведенное S. Vermeire и соавт., были включены 14 пациентов (8 с ЯК и 6 с болезнью Крона), которым ректальным путем была проведена ФТ от здоровых доноров. Хотя у пациентов с БК не наблюдалось улучшения, два из восьми пациентов с ЯК достигли долгосрочной (>2-летней) ремиссии. Ни у одного из 6 пациентов с БК не было каких-либо значительных клинических улучшений [79]. В другом исследовании (когортном) приняли участие 19 пациентов с активной формой БК, положительный клинический ответ был достигнут у 58 % (11/19 пациентов) через 4 недели, а у 55 % (6/11 пациентов) имелся устойчивый ответ через 12 недель [80].

ФТ может стать перспективным методом терапии при ВЗК. Однако на данный момент до конца не изучена безопасность этого метода лечения. Ряд проблем связан с тем, что отсутствует стандартный, единообразный протокол для проведения данной процедуры. Исследования очень отличаются по проведению подготовки кишечника, проверке микробиоты здорового донора, применению противомикробных препаратов (антибиотики и противогрибковые препараты), состоянию образца микробиоты (замороженные или свежие

фекалии), частоте и продолжительности проведения ФТ и методу введения фекальной микробиоты [81]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить роль ФТ в терапии ЯК и БК, так как осталось еще много противоречий и вопросов о влиянии данной терапии на течение ВЗК.

Заключение

В настоящий момент роль микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника является доказанной. Найден целый ряд метаболитов бактериальной природы, которые могут иметь терапевтический эффект в отношении воспалительных заболеваний кишечника. Существуют перспективные методы, направленные на коррекцию микробного профиля при ВЗК, к которым можно отнести антибиотикотерапию, назначение про-, пре- и метабиотиков, а также ФТ. Полного представления об эффективности и безопасности применения данных методов при терапии ВЗК составить не удалось, а результаты клинических исследований весьма противоречивы.

Ряд пробиотиков и микробных метаболитов, таких как агонисты метаболит-распознающих рецепторов, позволит дозированно восполнить дефицит в противовоспалительной регуляции клеток слизистой оболочки, что, в свою очередь, может привести к терапевтическому эффекту без развития побочных реакций. Такое воздействие на патогенетические звенья ВЗК может быть использовано в комплексе с другими методами. Применение про-, пре- и метабиотиков может способствовать повышению эффективности терапевтических схем и значительному улучшению качества жизни пациентов, страдающих ВЗК.

Применение антибиотиков и ФТ при ВЗК является предметом оживленных дискуссий и споров. Не до конца выяснена безопасность данного метода, поэтому крайне важно продолжать исследования его влияния на клиническое состояние пациентов. Для ФТ важно разработать стандартный и точный подход к подбору здоровых доноров, а также к проверке образцов микробиоты, чтобы исключить возможность попадания к реципиенту патогенных микроорганизмов.

Только комплексный подход к терапии ВЗК сможет обеспечить пациентам эффективное лечение и продолжительную ремиссию. Изучение новых методов коррекции микробиоты и включение их в базисную терапию ВЗК является актуальным направлением для научных и клинических исследований.

Литература / References

1. Packey C.D., Sartor R.B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Journal of internal medicine*. 2008;263(6):597–606.
2. Кузнецова Г.Г. О стадиях нарушения биоценоза кишечника при хронических колитах. *Сов. Мед.* 1972;11:67 [Kuznetsova G.G. The stages of intestinal biocenosis disorders in chronic colitis. *Modern medicine*, 1972;11:67 (In Rus.)].

3. Bernstein C.N., Robert M.E., Eysselein V.E. Rectal substance P concentrations are increased in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1993;88(6).
4. Cummings J.H., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. *Current issues in intestinal microbiology*. 2003;4(1):9–20.
5. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. М., Медицинское информационное агентство (МИА); 2009:880 [Parfenov A.I. Enterology: a guide for doctors. Medical Information Agency. Moscow. 2009: 880 (In Rus.)].
6. Максимов В.И., Родоман В.Е. Кислотность кишечника как защитный фактор организма хозяина. *Микробиология*. 1998;4:96 [Maksimov V.I., Rodoman V.E. Intestinal Acidity as a protective factor in the host organism. *Microbiology*. 1998;4:96 (In Rus.)].
7. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Relman D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–8.
8. Frank D.N., Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(34):13780–5.
9. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermudez-Humaran L.G. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(43):16731–6.
10. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С. Г. Clostridium difficile в патологии человека. *Журн. микробиол.* 1996;1:91–96 [Malov V.A., Bondarenko V.M., Pak S.G. Role of Clostridium difficile in human pathology. *Microbiology*. 1996;1:91–96 (In Rus.)].
11. Steffen E.K., Berg R.D. Relationship between cecal population levels of indigenous bacteria and translocation to the mesenteric lymph nodes. *Infection and Immunity*. 1983;39(3):1252–9.
12. Caradonna L., Amati L., Magrone T., Pellegrino N.M., Jirillo E., Caccavo D. Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance *J Endotoxin Res*. 2000;6(3):205–14.
13. Davie J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *The Journal of nutrition*. 2003;133(7):2485–93.
14. Thangaraju M., Gopal E., Martin P.M., Ananth S., Smith S.B. et al. SLC5A8 Triggers Tumor Cell Apoptosis through Pyruvate-Dependent Inhibition of Histone Deacetylases. *Cancer Research*. 2006;66(24):11560–4.
15. Singh N., Thangaraju M., Prasad P.D., Martin P.M. et al. Blockade of Dendritic Cell Development by Bacterial Fermentation Products Butyrate and Propionate through a Transporter (Slc5a8)-dependent Inhibition of Histone Deacetylases. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(36):27601–8.
16. Montezuma D., Henrique R.M.F., Jeronimo C. Altered Expression of Histone Deacetylases in Cancer. *Crit Rev Oncog*. 2015;20(1–2):19–34.
17. West A.C., Johnstone. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(1):30–9.
18. Macfarlane S., Macfarlane G.T. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(1):67–72.
19. Li H., Myeroff L., Smiraglia D., Romero M.F., Pretlow T.P. et al. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(14):8412–7.
20. Kim M., Kim C.H. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut microbes*. 2017;8(4):392–9.
21. Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839–49.
22. Dai Z.-L., Wu G., Zhu W.-Y. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci*. 2011;16(1):1768–86.
23. Macfarlane G.T., Allison C., Gibson S.A.W., Cummings J.H. et al. Contribution of the microflora to proteolysis in the human large intestine. *Journal of Applied Microbiology*. 1988;64(1):37–46.
24. Polan C., McNeill J., Tove S. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids by rumen bacteria. *Journal of Bacteriology*. 1964;88(4):1056–64.
25. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016;44(11):1839–50.
26. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T., Tamai Y., Okada H. et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;298(5):714–9.
27. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M., Harada M., Yoshida H. et al. AG protein-coupled receptor responsive to bile acids. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(11):9435–40.
28. de Groot P.F., Belzer C., Aydin O., Levin E., Levels J.H. et al. Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLoS one*. 2017;12(12).
29. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.-M., Tinañones F.J., Cardona F. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC medicine*. 2013;1(11):46.
30. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrin V., Mardis E.R., Gordon J.I. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027.
31. Lamas B., Richard M.L., Leducq V., Pham H.-P., Michel M.-L. et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligand. *Nature medicine*. 2016;22(6):598.
32. Nikolaus S., Schulte B., Al-Massad N., Thieme F, Schulte D.M., Bethge J. et al. Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1504–6.
33. Maccaferri S., Vitali B., Klinder A., Kolida S. et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2556):65.
34. Farrell R.J., LaMont J.T. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(41):62.
35. Sartor R.B. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126(1620):33.
36. Isaacs K.L., Sartor R.B. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(335):45.
37. Sartor R.B. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):27–36.
38. Brown C.L., Smith K., Wall D.M., Walker D. Activity of species-specific antibiotics against Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2372):82.
39. Di Marco R., Mangano K., Quattrocchi C., Musumeci R. et al. Curative effects of sodium fusidate on the development of dinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Clin Immunol*. 2003;109(266):71.
40. Wan Y.C., Li T., Han Y.D., Lin H. et al. Effect of pregnane xenobiotic receptor activation on inflammatory bowel disease treated with rifaximin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(401):10.
41. Kolios G., Manousou P., Bourikas L., Notas G. et al. Ciprofloxacin inhibits cytokine-induced nitric oxide pro-

- duction in human colonic epithelium. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(720):29.
42. Travis S.P., Stange E.F., Lémann M., Oresland T., Bemelman W.A. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2008;2(24):62.
 43. Gan S.I., Beck P.L. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2363):71.
 44. Perencevich M., Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):64.
 45. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., Griffiths A. et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:1179–1207.
 46. Lev-Tzion R., Ledder O., Shteyer E., Uhlig H.H. et al. Oral vancomycin and gentamicin for treatment of very early onset inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2017;95(310):13.
 47. Sood A., Midha V., Makharia G.K., Ahuja V., Singal D., Goswami P., Tandon R.K. et al. The probiotic preparation, VSL# 3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2009;7(11):1202–9.
 48. Tursi A., Brandimarte G., Papa A., Giglio A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL# 3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Amer J Gastroenterol.* 2010;105(10):2218–27.
 49. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126(6):1217–31.
 50. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut.* 2003;52(6):827–33.
 51. Caballero-Franco C., Keller K., De Simone C., Chadee K. The VSL# 3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2007;292(1):315–22.
 52. Stephani J., Radulovic K., Niess J.H. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis.* 2011;59(3):161–77.
 53. Macho Fernandez E., Pot B., Grangette C. Beneficial effect of probiotics in IBD: are peptidoglycan and NOD2 the molecular key effectors? *Gut Microbes.* 2011;2(5):280–6.
 54. Rossland E., Langsrud T., Granum P.E., Sorhaug T. Production of antimicrobial metabolites by strains of *Lactobacillus* or *Lactococcus* co-cultured with *Bacillus cereus* in milk. *Int. J. Food Microbiol.* 2005;98(2):193–200.
 55. Cadieux P., Burton J., Gardiner G. *Lactobacillus* strains and vaginal ecology. *JAMA.* 2002;287(15):1940–1.
 56. Schaubert J., Svanholm C., Termén S., Iffland K., Menzel T., Scheppach W. et al. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut.* 2003;52(5):735–41.
 57. D'Inca R., Barollo M., Scarpa M., Grillo A.R., Brun P. et al. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(4):1178–87.
 58. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Forti G., Modeo M.E., Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med. Sci. Monit.* 2004;10(11):1126–31.
 59. Zocco M.A., Dal Verme L.Z., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C. et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;23(11):1567–74.
 60. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2013;2:51–8 [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. New possibilities for diagnostics and correction of microecological intestinal disorders. *Consilium medicum. Gastroenterology.* 2013;2:51–58 (In Rus.)].
 61. Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б., Кораблина Н.В., Павленко А.Ф. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: оценка эффективности пробиотического комплекса «Бактистатин» в терапии больных язвенным колитом. Современные проблемы науки и образования. 2015;5 [Pavlenko V.V., Kataganova G.A., Aleksandrova S.B., Korablina N.V., Pavlenko A.F. Probiotics and inflammatory bowel disease: effectiveness assessment of the probiotic complex "Baktistatin" in the therapy of patients with ulcer colitis. *Modern problems of science and education.* 2015;5 (In Rus.)].
 62. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Форте принт; 2014:64. [Ardatskaya M.D. Butyric acid and inulin in clinical practice. Theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Forte Print; 2014:64 (In Rus.)].
 63. Schultsz C., van den Berg F.M., ten Kate F.W., Tytgat G.N.J., Dankert J. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1089–97.
 64. Gupta P., Andrew H., Kirschner B., Guandalini S. Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000;31(4):453–7.
 65. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R., Botelho Ch., Evans J. et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Diseases.* 2005;11(9):833.
 66. Guslandi M., Giollo P., Testoni P.A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 2000;45(7):1462–4.
 67. Rahimi R., Nikfar S., Rahimi F., Behzad E. et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2524–31.
 68. Borthakur A., Gill R.K., Tyagi S., Koutsouris A., Alrefai W.A., Hecht G.A., Ramaswamy K., Dudeja P.K. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* stimulates chloride/hydroxyl exchange activity in human intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2008;138(7):1355.
 69. Borthakur A., Bhattacharyya S., Kumar A., Anbazhagan A.N., Tobacman J.K., Dudeja P.K. *Lactobacillus acidophilus* Alleviates Platelet-Activating Factor-Induced Inflammatory Responses in Human Intestinal Epithelial Cells. *PLoS One.* 2013;8(10):e75664.
 70. Meijer B.J., Dieleman L.A. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *Journal of clinical gastroenterology.* 2011;45:139–44.
 71. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hunt R.H. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):500–8.
 72. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W.M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407–15.
 73. Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O., Smieja M., Roscoe D., Nematalah A. et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(2):142–9.
 74. Bennet J., Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *The Lancet.* 1989;333(8630):164.

75. Borody T.J., Warren E.F., Leis S., Surace R., Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(1):42–47.
76. Kunde S., Pham A., Bonczyk S., Crumb T., Duba M., Conrad H. Jr., Cloney D., Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:597–601.
77. Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijssen J.G., Hartman J.H., Duflou A., Löwenberg M. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110–8.
78. Paramsothy S., Kamm M.A., Kaakoush N.O., Walsh A.J., van den Bogaerde J. et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2017;389:1218–28.
79. Vermeire S., Joossens M., Verbeke K., Wang J., Machiels K. et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:387–94.
80. Vaughn B.P., Vatanen T., Allegretti J.R., Bai A., Xavier R.J., Korzenik J. et al. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2182–90.
81. Jeon S.R., Chai J., Kim C., Lee C.H. Current Evidence for the Management of Inflammatory Bowel Diseases Using Fecal Microbiota Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(8):21.

Сведения об авторах

Акиншина Александра Игоревна* — аналитик ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: akinshina@cspmrz.ru;
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

Смирнова Дарья Васильевна — кандидат химических наук, аналитик, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

Загайнова Анжелика Владимировна — кандидат биологических наук, зав. лабораторией санитарной бактериологии и паразитологии, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: milkbacterialab@list.ru;
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

Макаров Валентин Владимирович — кандидат биологических наук, аналитик, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

Юдин Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

Information about the authors

Alexandra I. Akinshina* — Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.
Contact information: akinshina@cspmrz.ru;
119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

Darya V. Smirnova — Cand. Sci. (Chem.), Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.
Contact information: 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

Anzhelika V. Zagainova — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for Sanitary Bacteriology and Parasitology, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.
Contact information: milkbacterialab@list.ru;
119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, bld. 1.

Valentin V. Makarov — Cand. Sci. (Biol.), Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.
Contact information: 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

Sergey M. Yudin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.
Contact information: 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

Поступила: 30.10.2018 Принята после доработки: 30.11.2018 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 30.10.2018 Revised: 30.11.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника

А.В. Борота, А.А. Борота, Е.В. Онищенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

Общий риск тромботических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в 3 раза превышает риск в здоровой популяции, во время развития рецидивов болезни относительный риск возрастает в 15 раз.

Цель. Изучение и обобщение существующих литературных данных по профилактике и лечению тромботических осложнений при ВЗК.

Основные положения. Наличие хронического воспаления и повышение кровоточивости стенки кишки при данных заболеваниях инициирует активацию свертывающей системы, ухудшает систему фибринолиза, а также снижает активность естественных механизмов антикоагуляции. Концентрация фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, возрастает значительно. В результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции, что значительно повышает риск развития тромботических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В свою очередь, активация каскада свертывания может поддерживать активацию воспалительной реакции, что приводит к формированию порочного круга между хроническим воспалением и тромбозом. Патогенез тромбоза при воспалительных заболеваниях толстой кишки является мультифакторным и изучен не до конца.

Заключение. Ведение пациентов с ВЗК в сочетании с тромбозом требует индивидуального мультидисциплинарного подхода. С учетом факторов патогенеза возможны следующие варианты направлений в профилактике и лечении тромботических осложнений при ВЗК: усиление базисной терапии основного заболевания; назначение профилактических доз антикоагулянтов под динамическим непрерывным лабораторным контролем в остром периоде; применение методов консервативной терапии тромботических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей) в периоде обострения основного заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, тромбоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Борота А.В., Борота А.А., Онищенко Е.В. Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):23–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-23-26>

Thrombotic Complications in Inflammatory Bowel Disease

Alexander V. Borota, Alexander A. Borota, Evgeny V. Onishchenko

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

The risk of thrombotic complications is known to be 3 times higher in patients with inflammatory bowel disease (IBD) than in healthy individuals, with the relative risk being 15 times higher during the periods of relapses.

Aim. To study and generalize literature data available on the prevention and treatment of IBD thrombotic complications.

Key findings. In the conditions under study, the presence of chronic inflammation and increased bleeding of the intestinal wall is shown to activate the coagulation system, impair the fibrinolysis system and reduce the activity of natural anticoagulation mechanisms. The concentration of fibrinogen — a protein of the acute inflammation phase — increases significantly. This results in an imbalance of the blood coagulation system with a tendency to hypercoagulation, which significantly increases the risk of thrombotic complications and the disseminated intravascular coagulation syndrome. In turn, the activation of the coagulation cascade may trigger the inflammatory response, which eventually leads to the formation of a vicious circle between chronic inflammation and thrombosis. The pathogenesis of thrombosis in inflammatory colon diseases is a multifactor process, which remains to be understood.

Conclusion. The management of patients with IBD in combination with thromboembolic complications requires an individual multidisciplinary approach. Taking into account the pathogenetic factors, the following options are pos-

sible in the prevention and treatment of thrombotic complications in IBD: strengthening the basic therapy of the primary disease; administration of prophylactic doses of anticoagulants under dynamic continuous laboratory control in the acute period using the methods of conservative therapy of thrombotic complications (elastic compression of the lower extremities) in the period of exacerbation of the primary disease.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, thrombosis

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

For citation: Borota A.V., Borota A.A., Onishchenko E.V. Thrombotic Complications in Inflammatory Bowel Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):23–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-23-26>

Количество выявленных случаев воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), непрерывно возрастает. Они имеют прогрессирующее рецидивирующее течение, частые длительные обострения, системные проявления и осложнения, одним из которых являются тромботические осложнения. Общий риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК в клинических исследованиях составляет 1–8 %, что в 3 раза превышает риск в здоровой популяции [1, 2], а по результатам патологоанатомических исследований достигает 39–41 % [3]. Во время развития рецидивов болезни относительный риск тромбозов возрастает в 15 раз [4].

Целью данного обзора явилось изучение и обобщение существующих литературных данных по профилактике и лечению тромботических осложнений при ВЗК.

Наличие хронического воспаления и повышение кровоточивости стенки кишки при данных заболеваниях инициирует активацию свертывающей системы, ухудшает систему фибринолиза, а также снижает активность естественных механизмов антикоагуляции. Концентрация фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, возрастает значительно. В результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции, что значительно повышает риск развития тромботических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2]. В свою очередь, активация каскада свертывания может поддерживать активацию воспалительной реакции, что приводит к формированию порочного круга между хроническим воспалением и тромбозом [5]. Патогенез тромбоза при ВЗК является мультифакторным и изучен не до конца [4, 6–8].

Еще в 1990 году группа исследователей из Франции опубликовала данные исследований 17 пациентов с ВЗК (БК-7, ЯК-10), в котором выявила нарушения фибринолитической способности у данных пациентов, что могло повышать риск тромбоэмболических осложнений [9].

В 2010 году группа ученых из Шанхая (Китай) сравнила показатели коагуляции и фибринолиза у 271 пациента с ВЗК и таковыми у здоровых людей. Количество тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, АЧТВ у пациентов с ВЗК были значительно выше. Средний объем тромбоцитов был ниже у мужчин с ВЗК. Регрессионный анализ

показал, что повышенный уровень фибриногена был предиктором ЯК, а изменение тромбоцитов и протромбинового времени — предиктором БК [10]. В 2010 году были опубликованы данные исследования эндогенного тромбинового потенциала у 74 пациентов с ВЗК (37 — ЯК, 37 — БК) в сравнении с 74 здоровыми людьми. Этот показатель был значимо повышен и связан с активностью воспалительного процесса, что, по мнению авторов, может быть использовано в оценке риска тромбоза у пациентов с ВЗК [11]. При исследовании показателей свертывающей системы крови у 24 пациентов с ЯК и 12 с БК, а также 20 здоровых лиц большинство прокоагулянтов (тромбоциты, фибриноген, фактор фон Виллебранда, фактор коагуляции IX, ингибитор активатора плазминогена 1) у пациентов с ВЗК были повышены на фоне снижения антикоагулянтов (протеин S и антитромбин). Также были повышены активационные факторы коагуляции (Д-димер, продукты деградации фибриногена и протромбиновые фрагменты 1+2). Таким образом, параметры общей коагуляционно-фибринолитической системы у пациентов с ВЗК были повышены [12]. В 2011 году исследователи из США опубликовали данные о более чем 920 000 000 пациентов, выписанных из госпиталей США за период с 1979 по 2005 год. Случаи тромбоза при ЯК составили 1,85 %, при БК — 1,22 %, при всех других заболеваниях у пациентов без ВЗК — 1,13 %, что свидетельствует о повышенном риске у пациентов, страдающих ВЗК [13].

Чаще всего описано тромботическое поражение нижних конечностей, легких, головного мозга и печени [14].

В 1996 году исследователи из Италии опубликовали данные о 60 пациентах с ВЗК (41 — БК, 19 — ЯК) и 40 здоровых лицах контрольной группы, у которых исследовали ряд гематологических показателей. Как в активной, так и в неактивной фазе ВЗК были повышены тромбоциты, фибриноген, протромбиновый агент F1+2 и спонтанная тромбоцитарная агрегация в цельной крови; чаще встречались антифосфолипидные антитела и фактор свертываемости XIII был снижен. Авторы сделали вывод о том, что тромбофилическое состояние пациентов с ВЗК не связано со степенью активности процесса или предшествующими тромботическими эпизодами [15]. Однако в литературе встречаются данные о корреляции риска тромбоза с активностью воспалительного процесса в кишке.

По некоторым данным, более половины тромботических осложнений случаются в период обострения ВЗК [16].

Механизм, который связывает тромбоз с обострением ВЗК, — повышение продукции цитокинов. Именно они запускают каскад гиперкоагуляции, агрегации тромбоцитов и неадекватного фибринолиза [17].

В госпитале города Ольборг, Дания, в 2002 году исследовали показатели гемостаза у 99 пациентов с ВЗК, получающих противовоспалительную терапию. В активной фазе ВЗК отмечено повышение коагуляционной активности и числа тромбоцитов по сравнению с фазой ремиссии. Концентрация медиатора воспаления IL-6 коррелировала с активностью болезни и тромбоцитозом у пациентов с ЯК, но никакой связи с антикоагуляционной активностью выявлено не было, за исключением снижения протеина С во время высокой активности процесса [18].

Имеются данные открытых исследований о положительном эффекте низкомолекулярного гепарина как дополнительной терапии при стероидрезистентном ЯК. 29 пациентов с легкой или умеренной активностью ЯК были включены в двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в котором низкомолекулярный гепарин доказанно снижал продукцию тромбина, но никак не влиял на активность собственно ЯК [19].

Насколько целесообразно профилактическое применение антикоагулянтов у пациентов с ВЗК? Однозначных рекомендаций не разработано, данный вопрос следует решать индивидуально с учетом риска (например, кровотечения) в сравнении с потенциальной пользой для конкретного пациента. Следует учитывать наличие в анамнезе тромбоза или тромбоэмболии, необходимость хирургической операции в ближайшей перспективе либо подтвержденного нарушения системы коагуляции наследственного характера [2].

Ретроспективный анализ 3758 случаев пациентов с ВЗК, госпитализированных в период с 1998 по 2009 год, позволил выявить 29 (0,8 %) эпизодов венозного тромбоза у 25 пациентов. 24 % этих случаев потребовали лечения в отделении интенсивной терапии, и 10 % погибли. 13 эпизодов венозного тромбоза случились на догоспитальном этапе, а 16 — за период нахождения в стационаре. 8 больных (50 %) из них не получали антикоагулянтную терапию, а у 8 (50 %) тромбоз случился несмотря на профилактику. Таким образом, оценка необходимости и выбор метода профилактики тромбозов (механическая профилактика, фармако-

логическая профилактика) должны быть проведены всем госпитализированным пациентам с ВЗК, что может способствовать предотвращению данных осложнений [20].

Важно отметить, что венозный тромбоз при ВЗК может иметь атипичную локализацию, например портальная вена, печеночные или мезентериальные вены. Описано большое количество случаев спонтанного вентрикулярного тромбоза у пациентов 28–42 лет. Во всех случаях тромбоз протекал бессимптомно и был выявлен случайно, причем лишь в 1 случае был зафиксирован тромбоз правого желудочка, в остальных — левого [16, 21–26].

Несмотря на меньшую частоту «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в популяционном когортном исследовании 736 больных ВЗК был выявлен более высокий риск острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у пациентов с ЯК и БК по сравнению с группой контроля (1472 человека без ВЗК). Относительный риск острого инфаркта миокарда был выше у больных ЯК и у больных с БК, а также у пациентов ВЗК, принимающих и не принимающих системные кортикостероиды, по сравнению с группой контроля [27].

Заключение

Таким образом, при ВЗК существует склонность к повышенному тромбообразованию, однако литературные данные в отношении лечения тромбоэмболических осложнений при болезни Крона и язвенном колите неоднозначны [14]. В клинической практике ведение пациентов с ВЗК в сочетании с тромбоэмболическими осложнениями является сложной задачей и требует индивидуального мультидисциплинарного подхода к каждому больному в зависимости от нозологической формы, клинических особенностей конкретного пациента и проводимой терапии.

Учитывая изложенные патогенетические факторы, возможны следующие варианты направлений в профилактике и лечении тромботических осложнений при ВЗК:

- 1) усиление базисной терапии основного заболевания;
- 2) назначение профилактических доз антикоагулянтов под динамическим непрерывным лабораторным контролем в остром периоде;
- 3) применение методов механической профилактики тромбозов (эластическая компрессия нижних конечностей).

Литература / References

1. Giannotta M., Tapete G., Emmi G., Silvestri E., Mila M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J.* 2015;13:14.
2. Freeman H.J. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(7):991–3.
3. Tsiolakidou G., Koutroubakis I.E. Thrombosis and inflammatory bowel disease — the role of genetic risk factors. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(28):4440–4.
4. Owczarek D., Cibor D., Głowacki M.K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(1):33–63.
5. Scaldaferri F., Lancellotti S., Pizzoferrato M., De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:594–608.

6. *Stokman P.J., Nandra C.S., Asinger R.W.* Left ventricular thrombus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3:515–21.
7. *Egolum U.O., Stover D.G., Anthony R., Wasserman A.M., Lenihan D., Damp J.B.* Intracardiac thrombus: diagnosis, complications, and management. *Am J Med Sci.* 2013;345:391–5.
8. *Yamamoto K., Ikeda U., Furuhashi K., Irokawa M., Nakayama T., Shimada K.* The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1634–40.
9. *Gris J.C., Schved J.F., Raffanel C., Dubois A., Aguilar-Martinez P., Arnaud A., Sanchez N., Sarlat C., Balmes G.L.* Impaired fibrinolytic capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost.* 1990;63(3):472–5.
10. *Shen J., Ran Z.H., Zhang Y., Cai Q., Yin H.M., Zhiu X.T., Xiao S.D.* Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis. *Thromb Res.* 2009;123(4):604–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.04.004
11. *Saibeni S., Saladino V., Chantarangkul V., Villa F., Bruno S., Vecchi M., de Francis R., Sei C., Tripodi A.* Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thromb Res.* 2010;125(3):278–82. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.10.012
12. *Alkim H., Ayaz S., Alkim C., Ulker A., Sahin B.* Continuous active state of coagulation system in patients with nonthrombotic inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(6):600–4. DOI: 10.1177/1076029611405034
13. *Saleh T., Matta F., Yaekoub A.Y., Danescu S., Stein P.D.* Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(3):254–8. DOI: 10.1177/1076029609360528
14. *Chande N., McDonald J.W., Macdonald J.K., Wang J.J.* Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6(10):CD006774. DOI: 10.1002/14651858.CD006774.pub3
15. *Chiarantini E., Valanzano R., Loitta A.A., Callai A.P., Fedi S., Ilari I., Prisco D., Tonelli F., Abbate R.* Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res.* 1996;82(2):137–46.
16. *Saleh T.* Left ventricular thrombosis in ulcerative colitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2010;4:220–3.
17. *Bryant R.V., Jairath V., Curry N., Travis S.P.* Thrombosis in inflammatory bowel disease: are we tailoring prophylaxis to those most at risk? *Crohn's Colitis.* 2014;8:166–71.
18. *Larsen T.B., Nielsen J.N., Fredholm L., Lund E.D., Bradslund I., Munkholm P., Hey H.* Platelets and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(2):92–6.
19. *Vrij A.A., Oberndorff-Klein-Woolthuis A., Dijkstra G., de Jong A.E., Wagenoord R., Hemker H.C.* Thrombin generation in mesalazine refractory ulcerative colitis and the influence of low molecular weight heparin. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(2):175–82.
20. *Dwyer J.P., Javed A., Haur C.S., Moore G.T.* Venous thromboembolism and underutilisation of anticoagulant thromboprophylaxis in hospitalised patients with inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2014;44(8):779–84. DOI: 10.1111/imj.12488
21. *Urgesi R., Zampalatta C., Masini A., Pelecca G., Pastorelli A., De Lorenzo A., Faggiani R.* Spontaneous right ventricular thrombus in a patient with active ulcerative colitis and protein C deficiency: a review with a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14:455–63.
22. *Chin W.W., Van Tosh A., Hecht S.R., Berger M.* Left ventricular thrombus with normal left ventricular function in ulcerative colitis. *Am Heart J.* 1988;116:562–3.
23. *Iyer A., Marney L., Ipp S., McCoombe D., Tam R.* Recurrent left ventricular thrombus in Crohn's disease: a rare presentation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22:86–8.
24. *Rasalingam R., Saeed I.M., Woodard P.K., Perez J.E.* Left ventricular thrombus in the setting of normal left ventricular function in patients with Crohn's disease. *Echocardiography.* 2016;33:145–9.
25. *Koneru S., Koshy G., Sharp C., Khalafallah A.A.* Hypereosinophilic syndrome associated with ulcerative colitis presenting with recurrent Loeffler's endocarditis and left ventricular thrombus treated successfully with immune suppressive therapy and anticoagulation. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr.2013200919. DOI: 10.1136/bcr-2013-200919
26. *Pak S., Linares J., Yastynovich Y., Cha D., Nye D., Kaminski D., Costello J.* Spontaneous ventricular thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Cardiol Young.* 2018;28(3):351–3. DOI: 10.1017/S1047951117001895
27. *Aniwan S., Pardi D.S., Tremaine W.J., Loftus E.V. Jr.* Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1607–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.031

Сведения об авторах

Борота Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1 ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4203-2361>

Борота Александр Александрович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии № 1 ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Контактная информация: Borota@ukr.net; 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-7792>

Онищенко Евгений Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3706-0564>

Information about the authors

Alexander V. Borota — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, General Surgery Department, M. Gorky Donetsk National Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4203-2361>

Alexander A. Borota* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., General Surgery Department, M. Gorky Donetsk National Medical University.
Contact information: Borota@ukr.net; 283003, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-7792>

Evgeny V. Onishchenko — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Transplantology and Clinical Laboratory Diagnostics, M. Gorky Donetsk National Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3706-0564>

Поступила: 08.10.2018 Принята после доработки: 12.12.2018 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 08.10.2018 Revised: 12.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика

М.Ф. Черкасов¹, А.В. Дмитриев¹, В.С. Грошили¹, С.В. Перескоков¹,
М.А. Козыревский¹, А.А. Урюпина²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² МБУЗ «Городская больница № 6», Городской лечебно-диагностический колопроктологический центр, хирургическое отделение, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель обзора. Анализ и систематизация литературных данных по проблеме несостоятельности колоректального анастомоза после резекции прямой кишки.

Основные положения. В последнее десятилетие в современной колоректальной хирургии прослеживается тенденция увеличения количества сфинктеросохраняющих операций. Широкое использование сшивающих аппаратов соответствующего диаметра позволяет формировать ультранизкие анастомозы (на уровне тазового дна). Одним из грозных осложнений после резекции прямой кишки является несостоятельность швов колоректального анастомоза, частота которой достигает 21 %. Летальность при несостоятельности швов колоректального анастомоза может достигать 40 %. В литературе обсуждается множество факторов риска, как предоперационных, так и интраоперационных, влияющих на заживляемость межишечного соустья. Практически во всех исследованиях высота расположения опухоли и анастомоза от ануса, проведенная предоперационная лучевая терапия, мужской пол являются независимыми факторами риска развития несостоятельности швов колоректального анастомоза. По другим факторам однозначного мнения специалистов нет. Своевременное использование профилактических мер и алгоритма ранней диагностики НА позволяет уменьшить количество и тяжесть послеоперационных осложнений.

Заключение. Индивидуальный учет факторов риска, их адекватная оценка и степень влияния на возможные осложнения являются определяющими в выборе объема оперативного вмешательства, что, несомненно, улучшит непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения рака прямой кишки.

Ключевые слова: колоректальный анастомоз, несостоятельность анастомоза, факторы риска, превентивная стома

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Грошили В.С., Перескоков С.В., Козыревский М.А., Урюпина А.А. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):27–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-27-34>

Failure of Colorectal Anastomosis: Risk Factors, Prevention, Diagnosis, Therapeutic Tactics

Mikhail F. Cherkasov¹, Andrey V. Dmitriev¹, Vitaly S. Groshilin¹, Sergey V. Pereskokov¹, Mikhail A. Kozyrevskiy¹,
Anastasia A. Urupina²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²City Hospital No. 6, City Medical and Diagnostic Coloproctology Center, Surgical Department, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim. To analyse and generalize available literature data on the problem of colorectal anastomotic leakage after rectal resection.

Key findings. Over the last decade, there has been an increasing trend towards sphincter-preserving operations in modern colorectal surgery. The widespread use of suturing devices of various diameters allows the formation of ultra-low anastomoses (at the level of the pelvic floor). One of the menacing complications after rectal resection is anastomotic leakage, which frequency can reach 21%. The mortality from anastomotic leakage can reach 40%.

The analysed literature sources discuss a variety of risk factors, both preoperative and intraoperative, affecting the healing of the inter-intestinal anastomosis. In almost all studies, the height of the tumour and the anastomosis from the anus, preoperative radiotherapy and male sex are independent risk factors for the development of colorectal anastomotic leakage. Concerning other factors, there are conflicting opinions. The timely use of preventive measures and early diagnosis of colorectal anastomotic leakage can reduce the number and severity of postoperative complications.

Conclusion. Individual consideration of risk factors and their adequate assessment in terms of possible complications are decisive in the choice of the extent of surgical intervention, which will undoubtedly improve the immediate and long-term results of the surgical treatment of colorectal cancer.

Keywords: colorectal anastomosis, anastomotic leakage, risk factors, preventive stoma

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

For citation: Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S., Pereskokov S.V., Kozyrevskiy M.A., Urupina A.A. Failure of Colorectal Anastomosis: Risk Factors, Prevention, Diagnosis, Therapeutic Tactics. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):27–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-27-34>

Несостоятельность анастомоза (НА) — одно из самых тяжелых осложнений после резекции прямой кишки, которое встречается в 1,5–21 % случаев, а связанная с этим послеоперационная летальность достигает 6,0–39,3 % [1, 2]. Основными предполагаемыми причинами НА являются ограниченный доступ к операционному полю, затрудняющий визуализацию и манипуляции в малом тазу, особенности кровоснабжения, техника наложения анастомоза. Определение факторов риска и их анализ могут оказать существенное влияние на выбор профилактических мер и лечебной тактики. На сегодня в колоректальной хирургии не существует единого подхода и стандартизированной тактики создания межкишечного соустья, так как ни одна из них не гарантирует идеального результата в послеоперационном периоде. Имеющиеся в современной литературе публикации, освещающие эту проблему, достаточно многочисленны, однако в значительной степени субъективны и противоречивы. Накопившиеся за последние десятилетия знания в области анатомии таза, патологической морфологии, техники оперирования и появившееся современное электролигирующее оборудование, сшивающие аппараты кардинально повлияли на подход к хирургическому лечению рака прямой кишки. Широкое внедрение в хирургическую практику циркулярных степлеров, постоянное их совершенствование позволило расширить показания для сфинктеросохраняющих операций, накладывать низкие и ультранизкие колоректальные анастомозы с хорошими функциональными результатами при одновременном соблюдении всех принципов радикальности оперативного пособия [3, 4]. Однако, несмотря на это данные современных мультицентровых исследований не выявляют значимой тенденции к снижению частоты НА, которая сохраняется на достаточно высоком уровне от 5 до 9 % [5].

Целью обзора литературы стали анализ и систематизация литературных данных, касающихся проблемы несостоятельности колоректального анастомоза после резекции прямой кишки.

Факторы риска и профилактика несостоятельности колоректального анастомоза

Целостность хирургического шва зависит как от характеристик анастомозируемых органов, так и от ряда других факторов [6]. Ключевыми являются следующие: 1) васкуляризация, диаметр, эластичность кишки, а также патоморфологические процессы, происходящие в анастомозе; 2) неблагоприятные интраоперационные факторы, при которых накладываются швы, а также неблагоприятные факторы, возникающие в послеоперационном периоде в случае развития разного рода осложнений; 3) технические сложности и погрешности наложения швов.

Безусловно, жизнеспособность стенки кишки целиком и полностью влияет на состоятельность колоректального анастомоза. Нарушение кровоснабжения с последующим развитием ишемии тканей в области межкишечного соустья — ключевой фактор в развитии осложнений. Зачастую причиной этого является недостаточная длина и мобильность брыжейки сигмовидной кишки, немобилизованные отделы нисходящей ободочной кишки и/или ее селезеночный изгиб [7]. Рациональный подход к объему оперативного вмешательства и обоснованность дополнительной мобилизации левых отделов ободочной кишки является предопределяющей составляющей в выборе уровня проксимальной резекции и профилактики натяжения линии швов в области анастомоза. В литературе описаны следующие показания к мобилизации левого изгиба толстой кишки: необходимость аорто-подвздошной лимфодиссекции и пересечения нижней брыжеечной артерии у места ее отхождения; наличие каловых камней в левой половине толстой кишки, перемещение которых в нижележащие отделы дает возможность наложить первичный анастомоз с более проксимальной частью кишки даже в условиях субкомпенсированной кишечной непроходимости; патологически измененная сигмовидная кишка; отсутствие адекватного кровоснабжения приводящего отдела кишки; короткая сигмовидная кишка [8, 9].

В данном контексте нельзя не отметить важность сохранения васкуляризации в процессе мобилизации прямой кишки с перевязкой средней и верхней прямокишечной артерий, дополненной частичной или тотальной мезоректумэктомией. Как показали исследования, полноценно мобилизованная культя прямой кишки не приводит к увеличению числа случаев ее ишемии и некроза [10]. Внутривенные анастомозы нижних прямокишечных сосудов обеспечивают достаточный кровоток. В связи с этим радикальность выполненного оперативного пособия не увеличивает риск развития ишемии в зоне анастомозируемой культы кишки [11].

В работе П.В. Царькова показано, что мужской пол и низкая передняя резекция прямой кишки являлись фактором риска развития несостоятельности колоректального анастомоза [12]. Так, у мужчин в связи с более узким тазом данное осложнение встречалось в 3,5 раза чаще, чем у женщин, и в 2 раза чаще у пациентов с низким расположением анастомоза. Аналогичное исследование, включившее в себя 1609 пациентов, проведенное Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (2013), также установило, что независимыми факторами риска НА являются мужской пол и низкое расположение анастомоза. N.A. Hirst et al. показали, что локализация опухоли на расстоянии 5–8 см от анального канала ассоциируется с более высоким риском развития несостоятельности — до 20 % [13]. В одном из исследований продемонстрировано, что риск развития осложнений после операции в группе больных пожилого и старческого возраста (старше 70 лет) повышается в несколько раз, что может служить предиктором несостоятельности в послеоперационном периоде [14]. В то же время Л.П. Котельникова и соавт. при анализе факторов риска несостоятельности швов толстокишечных анастомозов установили, что частота ее развития не зависит от пола, возраста, техники наложения толстокишечного соустья, формирования превентивной стомы, содержания фибриногена и общего белка крови до операции и вида предоперационной подготовки пациента [15].

Весьма интересным представляется исследование, в котором алиментарный статус пациента и наличие ожирения расцениваются как независимый фактор риска НА. Так, L. Xiao et al. (2011) установили, что риск развития данного осложнения после низкой передней резекции прямой кишки и с локализацией анастомоза не выше 7 см от анокожной линии возрастает у пациентов с индексом массы тела выше 25 кг/м² [16]. C.R. Asteria et al. при анализе результатов оперативного лечения 520 больных раком прямой кишки установили, что возраст, опыт хирурга, ожирение и алиментарная недостаточность являются независимыми факторами развития несостоятельности колоректального соустья [17].

Немаловажным фактором риска несостоятельности является проведенная неоадьювантная

химиолучевая терапия у пациентов с локализованным и местно распространенным раком прямой кишки. Так, B.J. Moran считает предоперационную лучевую терапию независимым фактором риска развития несостоятельности колоректальных кишечных швов [18]. Также было установлено, что если период между днем последнего сеанса предоперационной лучевой терапии и днем операции составляет менее 8 недель, то значительно возрастает риск НА с развитием абсцесса и свища [19]. Однако в ряде исследований показано, что неоадьювантная лучевая терапия не влияет на частоту развития местных рецидивов, что подчеркивает возможность избежать проведения указанного этапа лечения и минимизировать риски развития НА [20].

Дооперационная анемия — достаточно часто встречающееся состояние у больных колоректальным раком. Ряд авторов считает, что снижение концентрации гемоглобина <99 г/л, является одним из предиктивных факторов развития НА [19]. Кроме того, интраоперационная кровопотеря многими хирургами расценивается как независимый фактор риска несостоятельности кишечного шва [20]. По результатам исследований L.Wang и J. Gu (2010), кровопотеря во время операции более 200 мл и интраоперационная гемотрансфузия статистически значимо увеличивают частоту развития НА [21].

Нельзя не отметить и такие факторы риска, как интраоперационные технические трудности, перфорация стенки кишки или опухоли с попаданием кишечного содержимого в свободную брюшную полость. Последнее чаще встречается в условиях экстренной хирургии, особенно на фоне острой обтурационной толстокишечной непроходимости (13 %) по сравнению с плановыми операциями (4 %). В подобных случаях зачастую отмечается перерастяжение стенок кишки с нарушением ее микроциркуляции и барьерной функции, значительное несоответствие диаметров при наложении межкишечного соустья, высокий риск контаминации брюшной полости кишечным содержимым и бактериальной флорой, отсутствие механической подготовки кишечника [5, 22].

Перитонит, имеющийся у пациента в момент формирования кишечного шва, в значительной мере влияет на заживление стенки органа. Избыточное образование биологически активных веществ ведет к стойкому нарушению микроциркуляции в стенке кишки, нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника усугубляет данное состояние, что создает неблагоприятные условия для физической и биологической герметичности кишечных швов и, как следствие, деструкции слизистого и подслизистого слоя [7, 23].

Технические особенности наложения межкишечных швов, в частности, в колоректальной хирургии, волнуют специалистов не одно столетие. Внедрение в клиническую практику сшивающих аппаратов позволило расширить показания

к сфинктеросохраняющим операциям при низко расположенных опухолях, при этом сводя к минимуму влияние человеческого фактора на создание колоректального соустья. Существенному снижению числа случаев развития несостоятельности кишечного шва способствует прецизионная техника оперативного пособия, деликатность обращения с тканями, сохранность адекватного кровоснабжения краев анастомоза, предупреждение инфицирования, необходимость равномерного захвата в шов всех слоев кишечной стенки, а особенно подслизистого слоя, который выполняет основную каркасную функцию [1, 2]. Даже при идеально наложенном колоректальном анастомозе риск инфицирования и контаминации микробной флоры в зону соустья на ранних сроках послеоперационного периода сохраняется. Нельзя забывать и про проблему шовного материала, который может стать причиной формирования микроабсцессов в области лигатур, участков некроза, лейкоцитарной инфильтрации и кровоизлияний [24]. Лигатуры даже из рассасывающегося материала через несколько недель изолируются по типу инородных тел. При этом авторы указывают, что такие патоморфологические изменения происходят типично и с любым шовным материалом в условиях асептического воспаления. Здесь же отметим, что микробная проницаемость кишечного шва достигает максимума на 2–3-и сутки после его наложения, и чем она значительней, тем чаще возникает риск развития послеоперационного перитонита, даже при физической герметичности соустья [24, 25].

С точки зрения профилактики НА отдельно обсуждается необходимость дренирования полости малого таза после наложения колоректального соустья. Наиболее распространенным способом дренирования является установка трубчатых дренажей, выведенных через контрапертуры в передней брюшной стенке либо промежности [13, 26]. Профилактику гнойно-септических осложнений в зоне операции и несостоятельности колоректального шва авторы объясняют эффективной эвакуацией отделяемого, накапливающегося в полости малого таза [26]. Весьма интересным представляется работа Ф.Ш. Ахметзянова и соавт., которые предлагают аспирационное дренирование полости малого таза по собственной разработанной методике. Как утверждают авторы, данная методика позволила значительно снизить частоту гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [27].

Дискутабельным остается вопрос использования биологических субстанций, а именно фибрин-коллагеновых клеев. Так, некоторые авторы указывают на их значительную эффективность, демонстрируя ускорение репаративных процессов за счет стимуляции ангиогенеза [6, 11]. K.A. Vakalopoulos et al. (2013) в систематическом обзоре клинических и экспериментальных статей, включающем 20 исследований по колоректальным анасто-

мозам, не нашли достоверных данных о преимуществе применения клея [5].

В вопросе профилактики несостоятельности колоректального шва особого внимания заслуживает необходимость формирования превентивных кишечных стом. Многими авторами отмечается, что риск развития данного осложнения в разы повышается при формировании ультранизкого анастомоза с локализацией не выше 6 см от анальной линии. По данным M. den Dulk et al. (2009) [28], у пациентов после низкой передней резекции прямой кишки формирование превентивной стомы приводило к статистически меньшей частоте НА, чем у пациентов без стомы: 7,8 против 11,6 %. Другие авторы утверждают, что превентивные кишечные стомы не снижают риск развития несостоятельности швов колоректального анастомоза, а только способствуют профилактике тяжелых осложнений, тем самым снижая потребность в повторных операциях [1, 15, 22]. Весьма любопытной представляется работа C.Y. Kang et al. (2013), в которой проводится анализ лечения 72 055 пациентов, страдающих раком прямой кишки и подвергшихся передней резекции. Установлено, что после лапароскопических и открытых передних резекций, завершенных формированием превентивной стомы, частота НА была статистически значимо выше, чем без стомы (15,97 против 13,25 %), что позволило авторам отнести превентивную стому к факторам риска НА [8]. Широкое использование разгрузочных стом само по себе способствует развитию дополнительных осложнений как с ее формированием, так и с последующей ликвидацией. Альтернативой использованию превентивных стом в литературе обсуждается возможность трансанального дренирования, при котором дренаж устанавливается выше колоректального соустья. Так L. Xiao et al. приводят данные о статистически значимом снижении частоты развития несостоятельности с 9,6 до 4 % при использовании подобной методики [16]. В.С. Грошили и соавт. разработали оригинальную методику трансанального дренирования зоны толсто-толстокишечного анастомоза в послеоперационном периоде, которая позволяет не только выполнять должную декомпрессию, но и дозированно использовать антисептические растворы для профилактики гнойно-септических осложнений и обеспечения лучшей заживляемости межкишечного соустья [29].

В литературе уделяется большое внимание подготовке кишечника к оперативному вмешательству как возможному фактору риска, так и профилактической мере. В изученном нами ряде публикаций, посвященных данному вопросу, получены противоречивые результаты. K.F. Guenaga et al. установили, что подготовка толстой кишки не снижает частоту развития несостоятельности и не является фактором риска. Более того, одно из исследований даже указывает на увеличение вероятности несостоятельности анастомоза и раневой инфекции после

подготовки толстой кишки очистительными клизмами и растворами макроголов. Одной из причин служит скопление жидкого кишечного содержимого в просвете, что, соответственно, повышает риск попадания этой среды в свободную брюшную полость на этапах резекции кишки и формирования межкишечного анастомоза [30]. Растворы макроголов вызывают стресс-индуцированное повреждение эпителия слизистой оболочки толстой кишки и, как следствие, приводят к дистрофическим изменениям в ее стенке, что в конечном счете влияет на состоятельность анастомоза в послеоперационном периоде [31]. В представленном обновленном Кокрановском обзоре (2011) были проанализированы восемнадцать клинических исследований, включающих 5805 участников. Пациенты были разделены на тех, кому выполняли операцию на прямой и толстой кишке. НА после низкой передней резекции прямой кишки в группе с подготовкой кишечника составила 8,8 %, без подготовки — 10,3 %. Таким образом, обзор 2011 года не подтвердил бытующее мнение о том, что подготовка кишечника значительно снижает частоту НА [32].

Таким образом, владея информацией о факторах риска, возможно прогнозировать развитие НА и своевременно принимать профилактические меры. Устранение неблагоприятных факторов в каждом конкретном случае, индивидуальный подход позволят улучшить непосредственные результаты сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки с локализацией в средне- и нижеампулярном отделах [3, 5].

Проблемы и сложности диагностики несостоятельности колоректального анастомоза

Своевременная диагностика НА в послеоперационном периоде представляет непростую задачу для хирурга. Что касается методов выявления несостоятельности колоректального анастомоза, то они делятся на интра- и послеоперационные способы. Для выявления физической негерметичности используется интраоперационная воздушно-компрессионная проба, которая позволяет выявить дефект межкишечного соустья [14, 33]. Подобный способ не ведет к полному исключению несостоятельности швов в послеоперационном периоде, однако отмечается снижение количества осложнений в 3 раза [12]. Широко применяется интраоперационная флуоресцентная ангиография. Данная методика позволяет визуально оценить кровоснабжение краев сшиваемых участков, тем самым позволяет минимизировать риски осложнений в послеоперационном периоде [34].

В послеоперационном периоде в диагностике несостоятельности основную роль играет сочетание клинических, лабораторных, ультразвуковых и лучевых методов диагностики. Совокупность полученных результатов исследований позволяет достаточно эффективно выявить ранние признаки

физической негерметичности швов. Следует отметить, что ведущее значение отводится компьютерной томографии, которая позволяет выявить скопление жидкости в области анастомоза, появление свободного газа, инфильтратов, а в некоторых случаях визуализировать дефект в зоне шва [35].

В последнее время достаточно активно изучаются лабораторные способы прогнозирования НА с помощью различных маркеров. Например, повышение уровня провоспалительных цитокинов в экссудате из малого таза в течение первых трех суток после операции позволяет диагностировать НА на доклинической стадии. Другие исследования указывают на диагностическую ценность С-реактивного белка. Так, Т. Pedersen et al. (2012), показали, что повышение уровня С-реактивного белка 200 мг/л и более на 3-и сутки послеоперационного периода является предиктором развития НА [26].

Лечебная тактика и факторы, ее определяющие

Лечебная тактика целиком и полностью зависит от сроков с момента диагностики несостоятельности колоректальных швов, распространенности перитонита, уровня резекции. Здесь же отметим, что наличие у пациента превентивной стомы позволяет свести к минимуму шансы выполнения повторных операций и назначить интенсивную терапию, направленную на борьбу с гнойно-септическими осложнениями [17, 34]. В случае наличия у пациента перитонита показана релапаротомия. Объем оперативного вмешательства зависит не только от степени выраженности воспалительного процесса, пареза кишечника, интоксикационного синдрома, но и от возраста пациента и сопутствующих заболеваний. Дезанастомозирование и выведение колостомы, либо ушивание дефекта зоны анастомоза и формирование превентивной илеостомы создают условия для проведения эффективных лечебных действий на ранних этапах и добиться снижения как летальности, так и инвалидизации больных после резекций прямой кишки [35, 36].

Заключение

Проведенный нами анализ литературных данных свидетельствует об актуальности данной проблемы, далекой от разрешения. Операции, принимаемые по поводу рака прямой кишки, характеризуются высокой частотой гнойно-септических осложнений, НА, достаточно высокой летальностью и плохими функциональными результатами. Анализ факторов риска несостоятельности колоректального анастомоза в каждом конкретном случае, прогнозирование развития осложнений являются важной задачей и актуальным научным поиском в колоректальной хирургии. Сфинктеросохраняющие вмешательства с одномоментным восстановлением непрерывности кишечной

трубки при нижеампулярном раке удается выполнить лишь в 6 % наблюдений. Наличие факторов риска, несвоевременное применение профилактических мер приводят к тому, что НА сохраняется на достаточно высоком уровне и влияет на результаты лечения больных в целом. Внедрение и использование в клинической практике циркулярных сшивающих аппаратов позволило сделать механический шов предпочтительным в формировании анастомозов, что и привело к увеличению удельного веса сфинктеросохраняющих операций. Тем не менее остается немало технических нюансов

при использовании степлеров, что требует дальнейшего совершенствования оперативной техники. Дискутабельными остаются вопросы комплексного подхода в ранней диагностике несостоятельности, разработки оптимального алгоритма лечебной тактики. Таким образом, индивидуальный учет факторов риска, их адекватная оценка и степень влияния на возможные осложнения являются определяющими в выборе объема оперативного вмешательства, что, несомненно, улучшит непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения рака прямой кишки.

Литература / References

1. Ермаков Д.Ф. Факторы риска несостоятельности аппаратного анастомоза после передней резекции прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Ermakov D.F. Risk factors for hardware anastomosis failure after the anterior rectal resection: Dis. Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2012 (In Rus.).]
2. Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В., Рябков Ю.В., Попов А.Е. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Колопроктология. 2015;4(54):57–64. [Cherdantsev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V., Ryabkov Yu.V., Popov A.E. Colorectal anastomosis failure. The current state of the problem (literature review). Coloproctology. 2015;4(54):57–64 (In Rus.).]
3. Шatroва Н.А. Прогнозирование, профилактика и лечение несостоятельности толстокишечных анастомозов: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2012. [Shatrova N.A. Prediction, prevention and treatment of colonic anastomoses failure: Dis. Cand. Sci. (Med.). Perm, 2012 (In Russ.).]
4. Mine M., Yamamoto T. Desing of a mechanical anastomosis machine for esophagus, stomach and intestines. In: The 37th Annual meeting of Japanese Society of Medical Istrumentation. 1962:377 (in Japan.).
5. Vakalopoulos K.A., Daams F., Wu Z., Timmermans L., Jeekel J.J., Kleinrensink G.J., van der Ham A., Lange J.F. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. J Surg Res. 2013;180(2):290–300.
6. Горский В.А., Агапов М.А., Климов А.Е., Андреев С.С. Проблема состоятельности кишечного шва. Практическая медицина. 2014;5(81):33–37. [Gorsky V.A., Agapov M.A., Klimov A.E., Andreev S.S. The problem of the intestinal suture failure. Practical medicine. 2014;5(81):33–37 (In Rus.).]
7. Попов Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки. Колопроктология. 2014;2(48):48–56. [Popov D.E. Risk factors for colorectal anastomosis failure in patients with rectal cancer. Coloproctology. 2014;2(48):48–56 (In Russ.).]
8. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O. et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. JAMA Surg. 2013;148(1):65–71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2
9. Park J.S., Choi G.S., Kim S.H. et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. Ann Surg. 2013;257:665–71.
10. Половинкин В.В. Тотальная мезоректумэктомия – фактор повышения эффективности лечения среднеампулярного и нижеампулярного рака прямой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. Краснодар, 2015. [Polovinkin V.V. Total mesorectal excision – a factor in increasing the effectiveness of treatment of mid-ampullar and low-ampullar rectal cancer: Dis. Dr. Sci. (Med.). Krasnodar, 2015 (In Rus.).]
11. Жебровский В.В. Осложнения в хирургии живота. М.: МИА, 2006. 446 с. [Zhebrovsky V.V. Complications in abdominal surgery. Moscow: MIA, 2006. 446 p. (In Russ.).]
12. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Цугуля П.Б. Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника? Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2012;22(4):73–80. [Tsarkov P.V., Kravchenko A.Yu., Tulina I.A., Tsugulya P.B. Does stapled colorectal anastomosis in anterior resection always guarantee restoration of intestinal continuity? Ross z gastroenterol hepatol koloproktol. 2012;22(4):73–80 (In Rus.).]
13. Hirst N.A., Tiernan J.P., Millner P.A. et al. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. Colorectal Disease. 2014;16(2):95–109.
14. Leung J.M., Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. J. Am. Geriatr. Soc. 2001;49:1080–5.
15. Котельникова Л.П., Шatroва Н.А., Белякова Я.В. Отдаленные результаты резекций левой половины ободочной и прямой кишок. Современные проблемы науки и образования. 2012;2:78. [Kotelnikova L.P., Shatrova N.A., Belyakova Ya.V. Long-term results of resections of the left half of the colon and rectum. Modern problems of science and education. 2012;2:78 (In Rus.).]
16. Xiao L., Zhang W.B., Jiang P.C., Bu X.F., Yan Q., Li H., Zhang Y.J., Yu F. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study. World J. Surg. 2011;35(6):1367–77. DOI: 10.1007/s00268-011-1053-3
17. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S. et al. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian of Colorectal Surgery. Tech. Coloproctol. 2008;12(2):103–10. DOI: 10.1007/s10151-008-0407-9
18. Moran B.J. Predicting the risk and diminishing the consequences of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. Acta Chir. Iugosl. 2010;57(3):47–50.
19. Vermeer T.A., Orsini R.G., Daams F., Nieuwenhuijzen G.A., Rutten H.J. Anastomotic leakage and presacral abscess formation after locally advanced rectal cancer surgery: Incidence, risk factors and treatment. Eur J Surg Oncol. 2014;40(11):1502–9.
20. Половинкин В.В., Волков А.В., Халафян А.А. Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря при тотальной мезоректумэктомии. Сибирское медицинское обозрение. 2013;2(80):54–59. [Polovinkin V.V., Volkov A.V., Khalafyan A.A. Duration of operation and intraoperative blood loss during total mesorectal excision. Siberian Medical Review. 2013;2(80):54–59 (In Rus.).]
21. Wang L., Gu J. Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10f/2w preoperative radiotherapy. World J Surg. 2010; 34(5):1080–5.
22. Линева К.А., Высоцкий А.А. Тактика хирургического лечения несостоятельности швов анастомоза толстой кишки. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013;14(4):474–7. [Lineva K.A., Vysotsky A.A. Tactics

- of surgical treatment of failure of the colon anastomosis seams. Bulletin of emergency and restorative medicine. 2013;14(4):474–477 (In Rus.).
23. Lagoutte N., Facy O., Ravoire A. et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. J Visc Surg. 2012;149(5):345–9.
 24. Гостинцев В.К., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Евсеев М.А., Омельковский В.В. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. Хирургия. 2011;10:56–60. [Gostishchev V.K., Dibirov M.D., Khachatryan N.N., Evseev M.A., Omelkovsky V.V. New opportunities for the prevention of postoperative complications in abdominal surgery. Surgery. 2011;10:56–60 (In Rus.).]
 25. Giaccaglia V., Salvi P.F., Cunsolo G.V. et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. J Crit Care. 2014;29(4):528–32.
 26. Pedersen T., Roikjar O., Jess P. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. Dan Med J. 2012;59(12):A4552.
 27. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Валиев Н.А., Шемеунова З.Н., Егоров В.И. Аспирационное дренирование в профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений при брюшно-анальной резекции прямой кишки. Казанский медицинский журнал. 2015;96(6):935–9. [Akhmetzyanov F.Sh., Shaikhutdinov N.T., Valiev N.A., Shemeunova Z.N., Egorov V.I. Aspiration drainage in the prevention of postoperative septic complications in the abdominal-anal rectal resection. Kazan Medical Journal. 2015;96(6): 935–9 (In Rus.).]
 28. den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L., Putter H., Pahlman L., Folkesson J., Bosset J.F., Rödel C., Bujko K., van de Velde C.J. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. Br J Surg. 2009;96(9):1066–75.
 29. Грошилин В.С., Султанмуратов М.И., Харагезов А.Д., Хоронько Р.Ю. Патент РФ на изобретение № 2523822. Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза. 2014 г. [Groshilin V.S., Sultanmuratov M.I., Kharagezov A.D., Khoronko R.Yu. Patent of the Russian Federation for invention No. 2523822. Method for postoperative prophylaxis of the colonic anastomosis failure. 2014 (In Rus.).]
 30. Guenaga K.F., Matos D., Castro A.A. et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2003;(2):CD001544.
 31. Зумма Д.В., Субботин В.М., Терехина Н.А. Влияние механической предоперационной подготовки кишечника на течение раннего послеоперационного периода. Колопроктология. 2010;3(33):14–9. [Zitta D.V., Subbotin V.M., Terekhina N.A. Effect of mechanical preoperative preparation of the intestine on the course of the early postoperative period. Coloproctology. 2010;3(33):14–19].
 32. Guenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2011;7(9):CD001544. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4
 33. Komen N., Slieker J., Willemsen P. et al. APPEAL Study Group. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. Am J Surg. 2014;208(3):317–23.
 34. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E. et al. Perfusion assessment in laparoscopic Left-Sided/Anterior resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study. J. Am. Coll Surg. 2015;220(1):82–92.
 35. Gouya H., Oudjit A., Leconte M. et al. CT antegrade colonography to assess proctectomy and temporary diverting ileostomy complications before early ileostomy taken down in patients with low rectal endometriosis. AJR Am. J. Roentgenol. 2012;198:98–105.
 36. Rondelli F., Bugiantella W., Vedovati M.C. et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and metaanalysis. Colorectal Dis. 2014;16:35–42.

Сведения об авторах

Черкасов Михаил Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kafedra@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>

Дмитриев Андрей Владимирович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: admirtiev84@inbox.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-1672>

Грошилин Виталий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Dr.dmitriev@inbox.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Information about the authors

Mikhail F. Cherkasov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department, Department of Surgical Diseases, Department of Advanced Training, Rostov State Medical University.
Contact Information: kafedra@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>

Andrey V. Dmitriev* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Surgical Diseases No 2, Rostov State Medical University.
Contact Information: admirtiev84@inbox.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-1672>

Vitaly S. Groshilin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department, Department of Surgical Diseases No 2, Rostov State Medical University.
Contact Information: Dr.dmitriev@inbox.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Перескоков Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2, заведующий хирургическим отделением, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pereskovserg@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2523-8456>

Козыревский Михаил Александрович — ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kozyrevskiy@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-1710>

Урюпина Анастасия Александровна — врач-хирург, врач-колопроктолог, МБУЗ «Городская больница № 6», отделение хирургии. Городской лечебно-диагностический колопроктологический центр Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 344025, г. Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85/38.

Sergey V. Pereskov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases No 2, Head of the Surgical Department, Rostov State Medical University.

Contact Information: pereskovserg@mail.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2523-8456>

Mikhail A. Kozyrevskiy — Assoc. Prof., Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Rostov State Medical University.

Contact Information: kozyrevskiy@mail.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-1710>

Anastasia A. Urupina — Surgeon, Coloproctologist, City Hospital No.6; Surgery Department, City Diagnostic and Treatment Coloproctology Centre.

Contact information: 344025, Rostov-on-Don, Saryana str., 85/38.

Поступила: 15.03.2018 Принята после доработки: 12.12.2018 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 15.03.2018 Revised: 12.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



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



Суточная pH-импедансометрия

«Гастроскан-ИАМ» обнаруживает и определяет все типы гастроэзофагеального рефлюкса. Позволяет проводить дифференциальную диагностику разных вариантов ГЭРБ, функциональной изжоги, гиперсенситивного рефлюксного синдрома и их перекреста. Используется для выбора схем лечения изжоги, рефрактерной к стандартной терапии.

Суточная pH-метрия

«Гастроскан-24» и «Гастроскан-ГЭМ» измеряют динамику кислотности (pH) в пищеводе и желудке. Позволяют диагностировать ГЭРБ и другие патологии ЖКТ, позволяют контролировать антисекреторную терапию.

Кратковременная pH-метрия

«Гастроскан-5» позволяет исследовать кислотообразовательную функцию желудка (базальную, стимулированную, с фармакологическими пробами и тестами до 3 часов) одновременно у 5 пациентов.

Эндоскопическая pH-метрия

«АГМ-03» позволяет с помощью эндоскопических pH-зондов измерять пристеночную кислотность (pH) во время эзофагогастроудоденоскопии.

Электрогастроэнтерография

«Гастроскан-ГЭМ» с помощью наконечных электродов исследует электрическую активность желудка, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишок. Помогает выявлять нарушения моторики и контролировать эффективность их терапии.

Манометрия ЖКТ

«Гастроскан-Д» с помощью водно-перфузионных катетеров позволяет измерять динамику давления и диагностировать нарушения моторики пищевода, аноректального и других отделов ЖКТ.

Сфинктерометрия

«Гастроскан-СФ» позволяет исследовать тонус мышц тазового дна и проводить биофидбэк-терапию.



Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания

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

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

Цель исследования. Выявить возможные корреляционные связи между новыми параметрами рН-импедансометрии, такими как средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (ПГПВ), и основным параметром % времени $\text{pH} < 4$, а также показателями двигательной функции пищевода. Оценить значение СНБИ и индекса ПГПВ в качестве дополнительных критериев, повышающих диагностическую эффективность рН-импедансометрии, полноту клинического фенотипирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также определяющих вероятность развития более тяжелого течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 19 до 71 года (в среднем 44,7) с диагнозом ГЭРБ (30 пациентов ЭРБ, 30 — НЭРБ) и 20 здоровых добровольцев в возрасте от 26 до 65 лет (в среднем 45,2). Всем обследуемым выполнена 24-часовая комбинированная рН-импедансометрия пищевода («Гастроскан-ИАМ», «Исток-Система», г. Фрязино) и манометрия пищевода высокого разрешения с применением водно-перфузионного 22-канального катетера (Solar GI MMS, The Netherlands). Изучались такие показатели, как % времени $\text{pH} < 4$, число ГЭР, уровень среднего ночного базального импеданса, индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны, интенсивность интегральной сократимости дистального сегмента (ИСДС), давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС), длина разрыва сокращения. Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) и Prism 8 (GraphPad).

Результаты. В ходе обследования больных выявлено, что значения показателей среднего ночного базального импеданса, индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и интегральной сократимости дистального сегмента достоверно снижаются при развитии более тяжелого течения ГЭРБ ($r = -0,79$; $p = 0,0000$, $r = -0,4$; $p = 0,0002$, $r = -0,49$; $p = 0,0000$ соответственно). Обнаружена отрицательная корреляция между % времени $\text{pH} < 4$ и индексом ПГПВ ($r = -0,38$; $p = 0,0003$), уровнем СНБИ ($r = -0,59$; $p = 0,0000$). Определена корреляционная связь между значением среднего ночного базального импеданса и следующими параметрами: давлением покоя НПС ($r = 0,26$; $p = 0,0006$), ИСДС ($r = 0,35$; $p = 0,00004$), длиной разрыва сокращения ($r = -0,21$; $p = 0,007$), индексом ПГПВ ($r = 0,41$; $p = 0,0000$), числом ГЭР ($r = -0,59$; $p = 0,0$), между индексом пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и ИСДС ($r = 0,22$; $p = 0,001$).

В группе пациентов с ЭРБ медианы индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и среднего ночного базального импеданса составляют 0,23 [0,17; 0,33] и 1,13 [0,63; 1,53] соответственно. Также при исследовании в этой группе больных была выявлена корреляционная связь между % времени $\text{pH} < 4$ и уровнем СНБИ ($r = -0,53$; $p = 0,000036$). В свою очередь, средний ночной базальный импеданс имел корреляцию с давлением покоя НПС ($r = 0,46$; $p = 0,0004$), ИСДС ($r = 0,36$; $p = 0,005$), длиной разрыва сокращения ($r = -0,37$; $p = 0,004$), числом ГЭР ($r = -0,42$; $p = 0,0000$).

В группе пациентов с НЭРБ медианы индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и среднего ночного базального импеданса составляют 0,56 [0,51; 0,75] и 3,3 [2,57; 4,8] соответственно. Также была выявлена корреляционная связь между уровнем СНБИ и % времени $\text{pH} < 4$ ($r = -0,35$; $p = 0,005$), числом ГЭР ($r = -0,39$; $p = 0,00005$). Между % времени $\text{pH} < 4$ и индексом ПГПВ ($r = -0,26$; $p = 0,0000$). В группе контроля медианы индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и среднего ночного базального импеданса составляют 0,42 [0,3; 0,5] и 5,83 [5,21; 6,48] соответственно.

Обнаружена статистически достоверная разница ($p = 0,02$) между медианами среднего ночного базального импеданса у пациентов с ЭРБ, НЭРБ и группой контроля. Также выявлена статистически достоверная разница ($p = 0,0$) между медианами индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны у пациентов с ЭРБ, НЭРБ и группой контроля.

Выводы. Выявленные корреляционные связи между % времени $\text{pH} < 4$, показателями двигательной функции пищевода и новыми параметрами pH-импедансометрии позволяют применять их в качестве дополнительных критериев, повышающих диагностическую эффективность pH-импедансометрии, полноту клинического фенотипирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Снижение уровня данных показателей у пациентов отражает вероятность развития более тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), pH-импедансометрия, средний ночной базальный импеданс (СНБИ), индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (ПГПВ), двигательная функция пищевода, манометрия высокого разрешения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Новые параметры pH-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44>

New Parameters for Impedance–pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity

Olga A. Storonova, Alexander S. Trukhmanov, Anastasiia A. Makushina, Anna V. Paraskevova, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. The present article identifies possible correlations between new parameters for impedance–pH monitoring, such as mean nocturnal baseline impedance (MNBI); post-reflux swallow-induced peristaltic wave index (PSPW); and the main parameter, acid exposure time (AET), as well as esophageal motor function. The authors set out to assess the values of MNBI and the PSPW index as additional criteria improving the diagnostic efficacy of impedance–pH monitoring, the completeness of clinical phenotyping of gastroesophageal reflux disease (GERD), as well as determining the probability of a more severe disease course.

Materials and methods. A total of 60 patients aged 19 to 71 (mean age 44.7 years) participated in the study: 30 patients with erosive reflux disease (ERD), 30 with non-erosive reflux disease (NERD) and 20 healthy volunteers aged 26 to 65 (mean age 45.2 years). All of them underwent 24-hour combined esophageal impedance–pH monitoring (Gastroscan-IAM, JSC RPE Istok-Sistema, Fryazino) and high-resolution esophageal manometry using a 22-channel water-perfusion catheter (Solar GI MMS, The Netherlands). The authors studied such parameters as AET, GER number, MNBI level, PSPW index, distal contractile integral (DCI), resting pressure in the lower esophageal sphincter (LES), peristaltic break. Statistical processing was performed using Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) and Prism 8 (GraphPad).

Results. The examination of patients revealed that MNBI, the PSPW index and DCI significantly decrease with the development of more severe GERD ($r = -0.79$; $p = 0.0000$, $r = -0.4$; $p = 0.0002$, $r = -0.49$; $p = 0.0000$, respectively). A negative correlation was found between AET and the PSPW index ($r = -0.38$; $p = 0.0003$) and the MNBI level ($r = -0.59$; $p = 0.0000$). A correlation was determined between the value of MNBI and the following parameters: LES resting pressure ($r = 0.26$; $p = 0.0006$), DCI ($r = 0.35$; $p = 0.00004$), peristaltic break ($r = -0.21$; $p = 0.007$), the PSPW index ($r = 0.41$; $p = 0.0000$), and GER number ($r = -0.59$; $p = 0.0$). A correlation between the PSPW index and DCI ($r = 0.22$; $p = 0.001$) was found as well.

In the group of ERD patients, the median values of PSPW and MNBI constitute 0.23 [0.17; 0.33] and 1.13 [0.63; 1.53], respectively. Also, a correlation between AET and the MNBI level was found in this group of patients ($r = -0.53$; $p = 0.000036$). In turn, MNBI correlated with LES resting pressure ($r = 0.46$; $p = 0.0004$), DCI ($r = 0.36$; $p = 0.005$), peristaltic break ($r = -0.37$; $p = 0.004$), and GER number ($r = -0.42$; $p = 0.0000$).

In the group of NERD patients, the median values of PSPW and MNBI constitute 0.56 [0.51; 0.75] and 3.3 [2.57; 4.8], respectively. A correlation was also found between the MNBI level and AET ($r = -0.35$; $p = 0.005$), GER number ($r = -0.39$; $p = 0.00005$), as well as between AET and the PSPW index ($r = -0.26$; $p = 0.0000$).

In the control group, the median values of PSPW and MNBI constitute 0.42 [0.3; 0.5] and 5.83 [5.21; 6.48], respectively. A statistically significant difference ($p = 0.02$) was found between the median values of MNBI in patients with ERD, NERD, and the control group. A statistically significant difference ($p = 0.0$) between the median values of the PSPW index in patients with ERD, NERD and the control group was found as well.

Conclusions. The revealed correlations between AET, esophageal motor function and new parameters for impedance–pH monitoring allow them to be used as additional criteria improving the diagnostic efficacy of impedance–pH monitoring and the completeness of GERD clinical phenotyping. A decrease in the level of these parameters in patients reflects the probability of a more severe disease course.

Keywords: gastroesophageal reflux disease (GERD), Impedance–pH monitoring, mean nocturnal baseline impedance (MNBI), post-reflux swallow-induced peristaltic wave index (PSPW), esophageal motor function, high-resolution manometry

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

For citation: Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. New Parameters for Impedance-pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44>

Введение

В настоящее время основными достоверными критериями диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) считаются процент времени $\text{pH} < 4$ выше 4,5 % [2], эндоскопически подтвержденный эрозивный эзофагит степени С и D по Лос-Анджелесской классификации, наличие осложнений заболевания, таких как стриктура пищевода, длинный сегмент пищевода Баррета [1]. В последних документах, принятых на Португальской и Лионской конференциях [1, 3], произошел пересмотр нормативов показателей рН-метрии, а именно было предложено увеличить значение % времени $\text{pH} < 4$, которое считается патологическим, выше 6 %, однако в российской практике соответствующие изменения пока еще не внесены в национальные рекомендации [4]. В некоторых случаях, когда результаты эндоскопического исследования и рН-импедансометрии неубедительны для постановки диагноза ГЭРБ (эрозивный эзофагит степени А и В по Лос-Анджелесской классификации; % времени $\text{pH} < 4$, составляющий от 4 до 6 % времени исследования), требуются дополнительные данные, увеличивающие достоверность диагностики заболевания [1, 3]. Для оценки клиренса пищевода, степени поражения его слизистой оболочки (СО) и эффективности перистальтики пищевода в ряде недавних исследований были предложены дополнительные параметры рН-импедансометрии, такие как индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (индекс ППВ) и средний ночной базальный импеданс (СНБИ) [1, 3].

При попадании в пищевод рефлюктата основным защитным механизмом очищения СО является пищеводный клиренс, который определяется как время элиминации химического раздражителя из пищевода. Выделяют объемный клиренс, который напрямую зависит как от первичной перистальтики, инициируемой актом глотания (в среднем с периодичностью 60 волн в час), так и вторичной перистальтики, возникающей в отсутствие глотка в ответ на растяжение стенки пищевода и/или смещение показателей внутрипросветного рН [5].

Перистальтика пищевода оценивается с помощью ряда показателей, полученных методом манометрии высокого разрешения, которые систематизированы в Чикагской классификации третьего пересмотра [6]: интегральной сократимости дистального сегмента (ИСДС) и длины разрыва сокращения, а также давления покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Согласно принятой классификации ИСДС (мм рт. ст.хсхсм) характеризует изменение давления, создаваемого дистальным сегментом пищевода за 1 с на участке длиной 1 см. Разрыв сокращения (см) определяется

как участок сокращения стенки пищевода с давлением менее 20 мм рт. ст., который считается «выпавшим» из сокращения. Давлением покоя НПС (мм рт. ст.) называется давление НПС в покое вне глотка [7]. Неэффективная перистальтика пищевода диагностируется, когда 50 % и более глотков неэффективны, то есть регистрируется либо непродуктивное (непроведенное) (ИСДС < 100 мм рт. ст.хсхсм), либо ослабленное (ИСДС 100–450 мм рт. ст.хсхсм) перистальтическое сокращение. При сохранении нормальных значений ИСДС (> 450 мм рт. ст.хсхсм), но увеличении длины разрыва сокращения более 5 см в 50 % и более глотков у пациента диагностируют фрагментированную перистальтику пищевода [7].

У пациентов с ГЭРБ в большинстве случаев в процессе исследования бывает выявлена непроведенная или ослабленная перистальтика [3, 8]. Показано, что снижение эффективности перистальтики пищевода у больных ГЭРБ ведет к увеличению % времени $\text{pH} < 4$, снижению клиренса и, как следствие, обуславливает тяжесть течения заболевания, в том числе возникновение его осложнений [3, 9–11].

Химический клиренс зависит не только от перистальтической функции пищевода, но и от процесса слюноотделения, состава слюны и слизи [5]. В норме в ответ на гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) происходит глоток, который индуцирует первичную перистальтику пищевода, осуществляющей самую транспортировку слюны с последующей нейтрализацией соляной кислоты. Именно этот процесс и было предложено обозначить как «пострефлюксная глоток-индуцированная перистальтическая волна». Во время глотка при записи импеданса происходит антеградное снижение уровня импедансной кривой от проксимального Z-датчика в дистальном направлении [12]. Нарушение химического клиренса приводит к увеличению времени взаимодействия СО пищевода с рефлюктатом, что служит важным звеном патогенеза ГЭРБ. Индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны позволяет оценить эффективность химического клиренса пищевода и может быть рассмотрен как дополнительный критерий дифференциальной диагностики между эрозивной и неэрозивной формами заболевания [13].

Вторым новым дополнительным параметром импедансометрии рассматривается средний ночной базальный импеданс, его значение определяет средний уровень базального импеданса СО, снижение которого отражает рефлюкс-индуцированное нарушение структурной целостности СО пищевода даже при отсутствии макроскопических повреждений, в том числе на фоне нарушения двигательной функции [1, 14]. У пациентов с неэрозивной

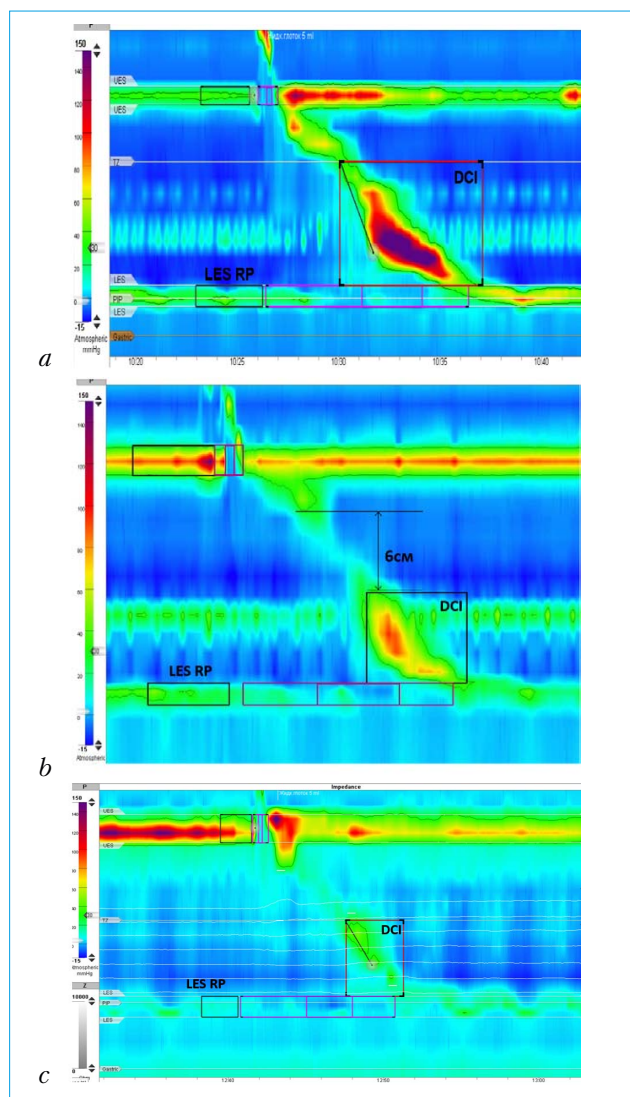


Рис. 1. Манометрия пищевода высокого разрешения. DCI — интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС). LES RP — давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС). *a* — здоровый доброволец из группы контроля: нормальная перистальтика пищевода. ИСДС = 2307 мм рт. ст.хсхсм; давление покоя НПС = 30 мм рт. ст. *b* — пациент с НЭРБ: фрагментированная перистальтика. ИСДС = 540 мм рт. ст.хсхсм; давление покоя НПС = 25 мм рт. ст., увеличение разрыва сокращения до 6 см. *c* — пациент с эрозивной формой ГЭРБ: неэффективная перистальтика пищевода. ИСДС = 105 мм рт. ст.хсхсм (ослабленное перистальтическое сокращение), давление покоя НПС = 9 мм рт. ст. (снижено)

Fig. 1. High-resolution esophageal manometry. DCI — distal contractile integral. LES RP — lower esophageal sphincter resting pressure. *a* — healthy volunteer of the control group: normal esophageal peristalsis. DCI = 2307 mm Hg x s/cm; LES RP = 30 mm Hg. *b* — NERD patient: fragmented peristalsis. DCI = 540 mm Hg x s/cm; LES RP = 25 mm Hg, peristaltic break increases up to 6 cm. *c* — ERD patient: ineffective esophageal peristalsis. DCI = 105 mm Hg x s/cm (weak peristaltic contraction), LES RP = 9 mm Hg (decreased)

и, в большей степени, с эрозивной формами ГЭРБ наблюдаются более низкие значения базального импеданса по сравнению с группой контроля [14–18]. Измерение базального импеданса рекомендовано проводить в ночное время, исключая глотки и эпизоды ГЭР [1, 19].

Целью данного исследования является определение значимости индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и уровня среднего ночного базального импеданса в качестве дополнительных критериев, повышающих диагностическую эффективность рН-импедансометрии, полноту клинического фенотипирования ГЭРБ, а также определяющих вероятность развития более тяжелого течения заболевания.

Методы

Исследование проведено на базе клиники профилактики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), директор клиники — академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 19 до 71 года (в среднем 44,7) с диагнозом ГЭРБ (30 пациентов с ЭРБ, 30 с НЭРБ) и 20 здоровых добровольцев в возрасте от 26 до 65 лет (в среднем 45,2). Больные были разделены на группы ЭРБ и НЭРБ на основании ранее проведенного эндоскопического обследования согласно Лос-Анджелесской классификации [20]. Пациенты дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство до начала клинических исследований. Всем обследуемым выполнена 24-часовая комбинированная рН-импедансометрия пищевода с применением прибора «Гастроскан-ИАМ» («Исток-Система», г. Фрязино) и манометрия пищевода высокого разрешения с применением водно-перфузионного 22-канального катетера на приборе Solar GI MMS (The Netherlands). Изучались такие показатели двигательной функции, как ИСДС, давление покоя НПС, длина разрыва сокращения (рис. 1). Расстояние от крыла носа до верхнего края НПС было определено для выполнения дальнейшей корректировки расположения рН-импедансометрического зонда. При проведении 24-часовой комбинированной рН-импедансометрии пищевода среди стандартных показателей определялись % времени рН < 4, число ГЭР, а также рассчитывались дополнительные параметры: уровень среднего ночного базального импеданса и индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны. В случае приема пациентом антисекреторных препаратов за 7 дней до проведения рН-импедансометрии их было рекомендовано отменить.

Пострефлюксная глоток-индуцированная перистальтическая волна определена как антеградное снижение уровня импедансной кривой на 50 % от исходного значения, распространяющееся

от проксимального до дистального датчика и возникающее не позднее 30 с после ГЭР (рис. 2). Индекс ПГПВ был рассчитан как отношение количества ПГПВ к общему числу ГЭР [13]. За нормальное значение принят показатель $>61\%$ [12], или 0,61 в абсолютном значении.

Измерение среднего ночного базального импеданса проводилось в первом измерительном сегменте Z1, расположенном на 3 см выше нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в ночной период (1:00, 2:00, 3:00), исключая глотки и ГЭР. Уровень параметра рассчитывался как средний показатель импеданса за три 10-минутных интервала, выбранных во временных промежутках 0:30–1:30, 1:30–2:30 и 2:30–3:30 (рис. 3). За пороговое значение патологического СНБИ был принят уровень ниже $2100\ \Omega$ [1]. Период времени, включающий в себя эпизоды рефлюкса, глотки и снижение pH, исключался из расчета.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) и Prism 8 (GraphPad). Для описания данных были использованы следующие методы: качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью медианы (Me) и квартилей. Для оценки статистической достоверности количественных показателей (две независимые группы) применен метод Манна — Уитни; количественных показателей (более двух независимых групп) — метод Краскела — Уоллиса; качественных показателей — метод χ^2 -критерий Фишера. Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. Для оценки корреляционной связи использовалась корреляция Кендалла; при этом принято, что, если модуль корреляции $|\tau| \leq 0,25$, то корреляция слабая; $0,25 < |\tau| < 0,75$ — корреляция умеренная и $|\tau| \geq 0,75$ — корреляция сильная.

Результаты исследования

Согласно полученным данным выявлено, что значения показателей среднего ночного базального импеданса, индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны

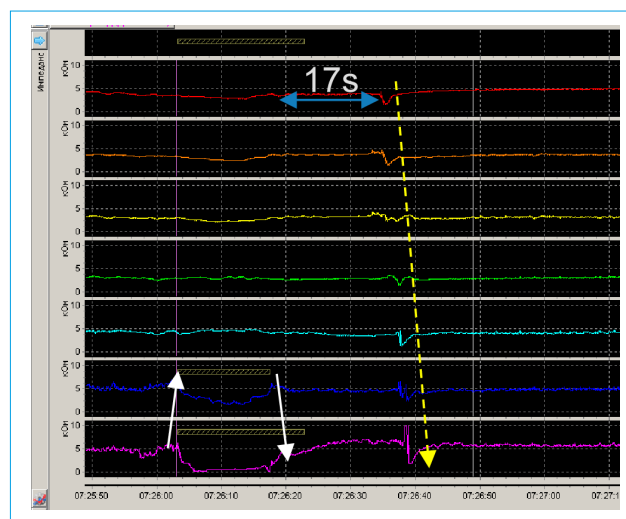


Рис. 2. Импедансометрия пищевода: определение пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны. На измерительных сегментах Z1 и Z2 зарегистрирован жидкий гастроэзофагеальный рефлюкс (сплошные стрелки), а спустя 17 с определяется антеградное снижение уровня импедансной кривой, распространяющееся от проксимального до дистального датчика — глоток слюны (пунктирная стрелка)

Fig. 2. Esophageal impedance-pH monitoring: the determination of post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW). A liquid gastroesophageal reflux is registered on Z1 and Z2 measurement segments (solid arrows), and 17 seconds later the antegrade descending of the impedance curve is found, spreading from proximal to distal sensor — saliva swallowing (dotted arrow)

и интегральной сократимости дистального сегмента достоверно снижаются при развитии более тяжелого течения ГЭРБ ($r = -0,79$; $p = 0,0000$, $r = -0,4$; $p = 0,0002$, $r = -0,49$; $p = 0,0000$ соответственно).

В целом у больных ГЭРБ по результатам статистического анализа данных 24-часовой pH-импедансометрии выявлена корреляционная связь между основным критерием исследования % времени $pH < 4$ и новыми параметрами: индексом пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны ($r = -0,38$; $p = 0,0003$) и средним ночным базальным импедансом ($r = -0,59$;

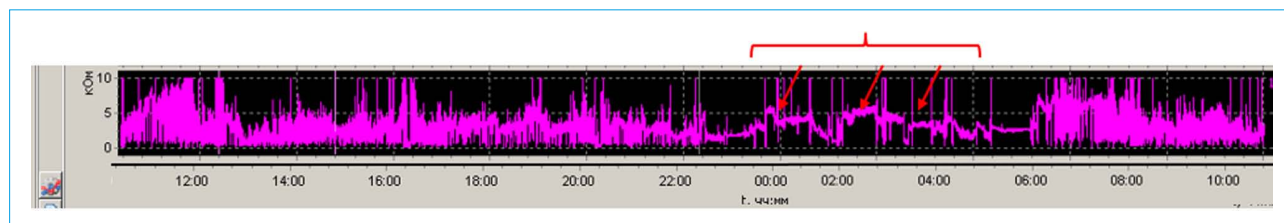


Рис. 3. Импедансометрия пищевода: определение среднего ночного базального импеданса на измерительном сегменте Z1. Стрелками указаны три 10-минутных интервала, в которые производят расчет показателя

Fig. 3. Esophageal impedance-pH monitoring: the determination of mean nocturnal baseline impedance (MNBI) on Z1 measurement segment. Arrows indicate three 10-minute intervals during which MNBI is calculated

$p = 0,0000$) (рис. 4, 5). Кроме того, обнаружена корреляция между самими исследуемыми параметрами импедансометрии СНБИ и индексом ПГПВ ($r = 0,41$; $p = 0,0000$), а также СНБИ с числом ГЭР ($r = -0,59$; $p = 0,0$). Согласно результатам статистического анализа данных манометрии высокого разрешения выявлена корреляционная связь между уровнем СНБИ и такими показателями моторики, как давление покоя НПС ($r = 0,26$; $p = 0,0006$), ИСДС ($r = 0,35$; $p = 0,00004$), длина разрыва

сокращения ($r = -0,21$; $p = 0,007$), а также между индексом ПГПВ и ИСДС ($r = 0,22$; $p = 0,001$). Связь между индексом пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и давлением покоя НПС и длиной разрыва сокращения не достигла статистически значимого уровня ($p > 0,05$) (табл. 1).

В группе контроля медианы СНБИ и индекса ПГПВ составляют 5,83 [5,21; 6,48], 0,42 [0,3; 0,5] соответственно.

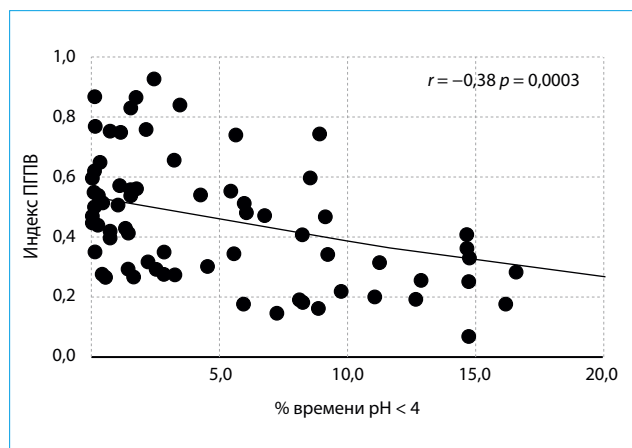


Рис. 4. Корреляционная связь между % времени pH < 4 и индексом пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны по всем исследуемым группам больных ГЭРБ

Fig. 4. Correlation between AET and the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index in all groups of GERD patients

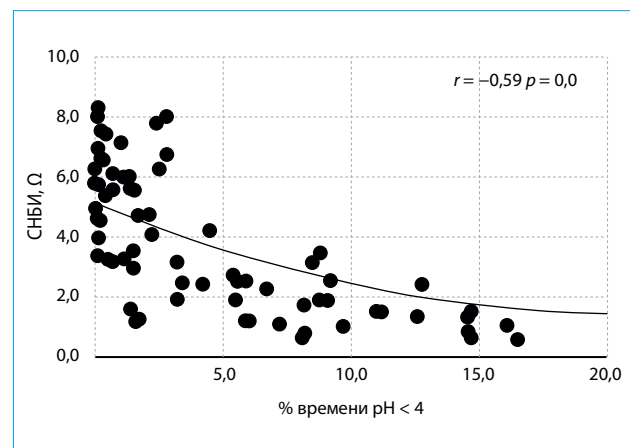


Рис. 5. Корреляционная связь между % времени pH < 4 и средним ночным базальным импедансом по всем исследуемым группам больных ГЭРБ

Fig. 5. Correlation between AET and mean nocturnal baseline impedance in all groups of GERD patients

Таблица 1. Корреляционные связи между основными параметрами pH-импедансометрии, манометрии высокого разрешения и средним ночным базальным импедансом, индексом пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны по всем исследуемым группам больных ГЭРБ

Table 1. Correlations between the main parameters of esophageal impedance-pH monitoring, high-resolution manometry and mean nocturnal baseline impedance (MNBI), post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) in groups of GERD patients

Параметры Parameters	СНБИ MNBI	Индекс ПГПВ MNBI
% времени pH < 4 Acid exposure time	$r = -0,59$, $p = 0,001$	$r = -0,38$, $p = 0,0003$
Давление покоя НПС LES RP	$r = 0,26$, $p = 0,0006$	$r = 0,01$, $p > 0,05$
ИСДС DCI	$r = 0,35$, $p = 0,00004$	$r = 0,20$, $p = 0,001$
Длина разрыва сокращения Peristaltic break	$r = -0,21$, $p = 0,007$	$r = -0,17$, $p > 0,05$
Индекс ПГПВ PSPW index	$r = 0,41$, $p = 0,001$	-
Число ГЭР GER number	$r = -0,59$, $p = 0,001$	$r = -0,50$, $p = 0,0001$
СНБИ MNBI	-	$r = 0,41$, $p < 0,001$

В исследуемой группе пациентов с ЭРБ медианы индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны, среднего ночного базального импеданса и % времени $\text{pH} < 4$ составили 0,23 [0,17; 0,33], 1,13 [0,63; 1,53] и 13,6 [8,2; 22,9] соответственно. При корреляционном анализе была выявлена связь между средним ночным базальным импедансом и такими показателями моторики, как давление покоя НПС ($r = 0,46$; $p = 0,0004$), ИСДС ($r = 0,36$; $p = 0,005$), длина разрыва сокращения ($r = -0,37$; $p = 0,004$), а также с числом ГЭР ($r = -0,42$; $p = 0,0$) и % времени $\text{pH} < 4$ ($r = -0,53$; $p = 0,000036$) (рис. 6, табл. 2). В то же время статистически значимой корреляционной связи между индексом ПГПВ и основными показателями pH -импедансометрии, манометрии не было выявлено.

Среди пациентов с НЭРБ медианы индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны, среднего ночного базального импеданса и % времени $\text{pH} < 4$ составили 0,56 [0,51; 0,75], 3,3 [2,57; 4,8] и 2,8 [1,1; 5,9] соответственно. При проведении корреляционного анализа между % времени $\text{pH} < 4$ и новыми критериями выявлена отрицательная корреляционная связь с уровнем СНБИ ($r = -0,35$; $p = 0,005$) (рис. 7) и индексом ПГПВ ($r = -0,26$; $p = 0,0000$). При этом статистически значимые корреляционные связи между показателями манометрии пищевода с уровнем СНБИ и индексом ПГПВ у данной группы пациентов выявлены не были.

Разница между значениями медиан СНБИ у пациентов с ЭРБ 1,13 [0,63; 1,53], НЭРБ 3,33 [2,57; 4,8] и группой контроля 5,83 [5,21; 6,48] достигала статистически значимых отличий ($p = 0,02$) и была ниже в группе пациентов с эрозивной формой заболевания (рис. 8). Также отмечено, что значение медианы индекса ПГПВ у пациентов с НЭРБ 0,56

[0,51; 0,75] выше, чем значение медианы индекса ПГПВ у пациентов с ЭРБ — 0,23 [0,17; 0,33] ($p = 0,0000$) и контроля — 0,42 [0,3; 0,5] (рис. 9).

Обсуждение

По результатам нашего исследования было выявлено, что значения показателей уровня среднего ночного базального импеданса и индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической

Таблица 2. Корреляционные связи между основными параметрами pH -импедансометрии, манометрии высокого разрешения и средним ночным базальным импедансом в группе пациентов с ЭРБ

Table 2. Correlations between the main parameters of esophageal impedance-pH monitoring, high-resolution manometry and mean nocturnal baseline impedance (MNBI) in the group of GERD patients

Параметры Parameters	СНБИ MNBI
% времени $\text{pH} < 4$ Acid exposure time	$r = -0,53$, $p = 0,000036$
Давление покоя НПС LES RP	$r = 0,46$, $p = 0,0004$
ИСДС DCI	$r = 0,36$, $p = 0,005$
Длина разрыва сокращения Peristaltic break	$r = -0,37$, $p = 0,004$
Индекс ПГПВ PSPW index	$r = 0,31$, $p > 0,05$
Число ГЭР GER number	$r = -0,42$, $p = 0,0000$

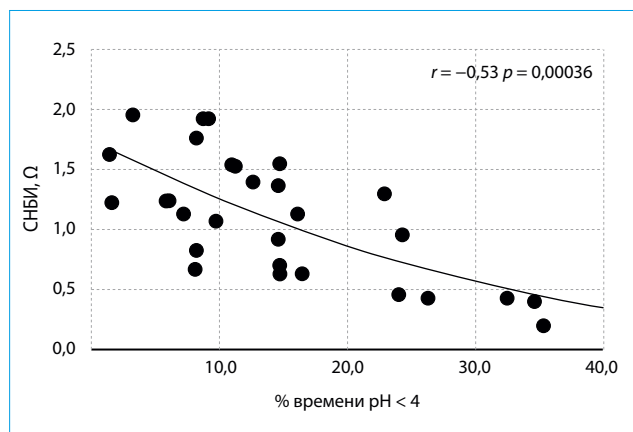


Рис. 6. Корреляционная связь между % времени $\text{pH} < 4$ и средним ночным базальным импедансом в группе пациентов с ЭРБ

Fig. 6. Correlation between AET and mean nocturnal baseline impedance in the group of ERD patients

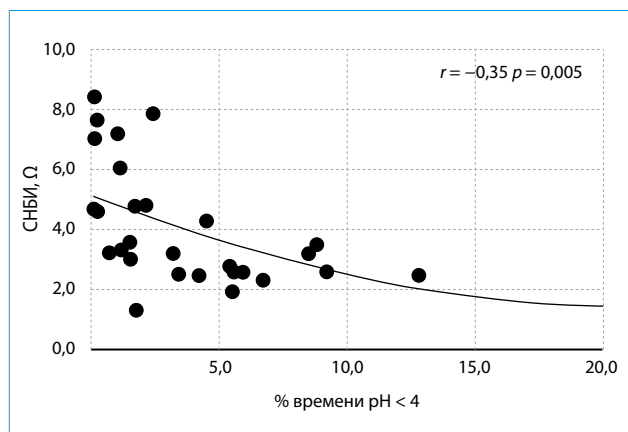


Рис. 7. Корреляционная связь между % времени $\text{pH} < 4$ и средним ночным базальным импедансом в группе пациентов с НЭРБ

Fig. 7. Correlation between AET and mean nocturnal baseline impedance in the group of NERD patients

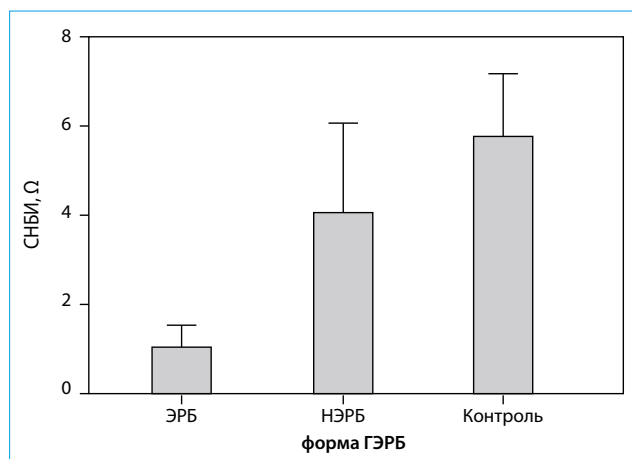


Рис. 8. Значения медианы среднего ночного базального импеданса в соответствии с формой ГЭРБ и у группы контроля

Fig. 8. Median values of mean nocturnal baseline impedance according to the GERD phenotype and in control group

волны статистически ниже у пациентов с ЭРБ по сравнению с НЭРБ и, в свою очередь, ниже, чем у группы контроля. Кроме того, у больных эрозивной формой ГЭРБ значения среднего ночного базального импеданса были достоверно ниже у тех пациентов, у которых при манометрии высокого разрешения диагностированы нарушения двигательной функции пищевода, а именно снижение ИСДС, увеличение длины разрыва сокращения, то есть у больных с неэффективной перистальтикой пищевода и фрагментированными сокращениями.

Полученные данные не противоречат результатам зарубежных исследований, в ряде работ отмечено, что низкие значения индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и среднего ночного базального импеданса, отражающие нарушение химического клиренса, перистальтической активности и целостности СО пищевода, позволяют дифференцировать ЭРБ от НЭРБ и группы контроля и представляют собой дополнительные критерии, дифференцирующие фенотипы заболевания [1, 12, 14, 21]. Согласно результатам исследования Farre et al., уровень базального импеданса отражает состояние СО и позволяет оценивать степень ее повреждения. Было доказано, что у пациентов с ГЭРБ значения базального импеданса на уровне 3 см от НПС ниже, чем у здоровых добровольцев [15]. В исследованиях Zhong et al. также было установлено, что пациенты с преобладающим кислотным рефлюксом и увеличенным % времени $\text{pH} < 4$ имеют более низкие значения среднего ночного базального импеданса [21].

Таким образом, выявленные в результате исследования корреляционные связи между уровнем

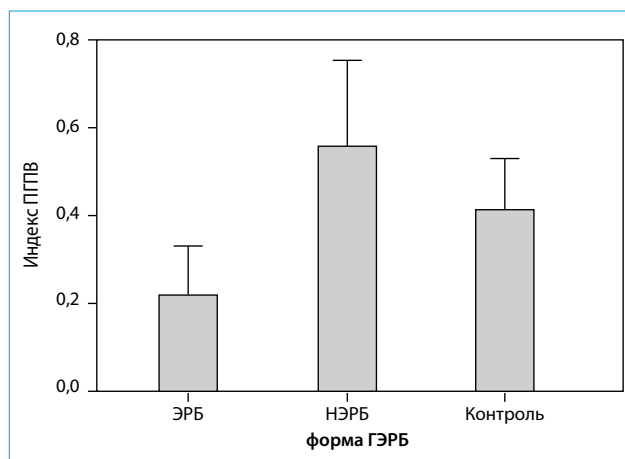


Рис. 9. Значения медианы индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны в соответствии с формой ГЭРБ и у группы контроля

Fig. 9. Median values of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index according to the GERD phenotype and in control group

среднего ночного базального импеданса, индексом пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и % времени $\text{pH} < 4$, а также между уровнем среднего ночного базального импеданса и показателями двигательной функции пищевода позволяют использовать новые критерии для более точной оценки клиренса пищевода, целостности его СО и эффективности перистальтики. Следует отметить, что выявленная более сильная корреляционная связь между средним ночным базальным импедансом и % времени $\text{pH} < 4$ имеет большее диагностическое значение при обследовании пациентов с ЭРБ, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Новые параметры рН-импедансометрии, такие как индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и уровень среднего ночного базального импеданса, отражают степень воспалительных изменений СО, нарушения перистальтики и замедление клиренса пищевода. Индекс ППВ и уровень СНБИ повысили значимость рН-импедансометрии в диагностике и фенотипировании ГЭРБ, особенно при неубедительных результатах основных параметров, таких как процент времени $\text{pH} < 4$ и число ГЭР. Вместе с тем снижение значений индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны и среднего ночного базального импеданса дает основание предполагать развитие более тяжелой формы заболевания. Полученные данные позволяют применять новые параметры рН-импедансометрии в качестве дополнительных критериев при диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Литература / References

1. 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(10):1–15.
2. Johnson L.F., DeMeester T.R. Development of 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy* Ed. by T.R. DeMeester and D. B. Skinner. N.Y.: Raven Press. 1985;561–70.
3. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–62.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):75–95 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
5. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2012;21(2):14–21. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L., Ivashkin V.T. Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012;21(2):14–21 (In Rus.)].
6. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(2):160–74.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Тер Архив.* 2018;90(5):93–100 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. High resolution manometry and a new classification of esophageal motility disorders. *Therapeutic Archive.* 2018;90 (5):93–100 (in Rus.)].
8. Kumar N., Porter R.F., Chanin J.M. et al. Analysis of intersegmental trough and proximal latency of smooth muscle contraction using high-resolution esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):375–81.
9. Meneghetti A.T., Tedesco P., Damani T. et al. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(9):1313–7.
10. Savarino E., Gemignani L., Pohl D. et al. Esophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):476–86.
11. Xiao Y., Kahrilas P.J., Kwasny M.J. et al. High-resolution manometry correlates of ineffective esophageal motility. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1647–54.
12. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N. et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:40–46.
13. Frazzoni M., Manta R., Mirante V.G. et al. Esophageal chemical clearance is impaired in gastroesophageal reflux disease — A 24 h impedance-pH monitoring assessment // *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):399–406, e295.
14. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N. et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Nov; 29(11).
15. Farre R., Blondeau K., Clement D. et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut.* 2011;60:885–92.
16. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Weijenborg P.W. et al. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol.* 2011 Dec;106(12):2093–7.
17. Woodland P., Al-Zinaty M., Yazaki E., Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut.* 2013 Sep; A62(9):1256–61.
18. Makushina A., Storonova O., Paraskevova A. et al. Association between mean nocturnal baseline impedance and acid exposure time in gastroesophageal reflux disease patients and its significance for prognosis of erosive esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(Suppl. 1):e13423, P084:20.
19. Martinucci I., De Bortoli N., Savarino E. et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:546–55.
20. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45:172–80.
21. Zhong C., Duan L., Wang K., Xu Z. et al. Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol.* 2013;48:601–10.

Сведения об авторах

Сторонова Ольга Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропагедтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропагедтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Doctor, Department of Functional Diagnostics, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova@yandex.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Макушина Анастасия Алексеевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Параскевова Анна Владимировна — 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) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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.

Anastasiia A. Makushina — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Anna V. Paraskevova — Doctor, Department of Functional Diagnostics, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.V. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: paraskevova.anna@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal gastroenterologist.

Поступила: 03.12.2018 Принята к публикации: 18.02.2019 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 03.12.2018 Revised: 18.02.2019 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом

Р.А. Павлюков, М.Р. Конорев

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования. Определить прогностическое значение ревматоидного фактора для формирования гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное исследование 138 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих метотрексат (12,5 мг в неделю) и мелоксикам (15 мг в сутки) (нестероидное противовоспалительное средство (НПВС)). Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировали в течение 4–8 лет при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (при включении в исследование, через три месяца, в последующем — раз в год). Группы серопозитивных и серонегативных пациентов включали по 69 больных.

Результаты. Выявлены достоверные различия ($P < 0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение длительного периода наблюдения у пациентов с серопозитивным (79,7 %; 95 % ДИ: 70,2–89,2 %) и серонегативным (4,4 %; 95 % ДИ: 0,01–9,2 %) ревматоидным артритом ($\tau = 0,763$; $P < 0,01$), принимающих мелоксикам. Установлены высокие показатели прогностического фактора (ревматоидный фактор) для прогноза появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам: чувствительность прогноза — 94,8 %, специфичность прогноза — 82,5 %, доля правильных прогнозов — 87,7 %.

Выводы. Ревматоидный фактор является достоверным ($P < 0,01$) фактором риска появления гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам).

Ключевые слова: ревматоидный фактор, ревматоидный артрит, мелоксикам, эрозии, язвы, желудок, двенадцатиперстная кишка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлюков Р.А., Конорев М.Р. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):45–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-45-52>

Risk Evaluation for the Formation of Gastroduodenal Erosion and Ulceration Induced by Meloxicam in Patients with Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis

Roman A. Pavlyukov, Marat R. Konorev

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Aim. In this paper, the authors set out to ascertain the prognostic value of the rheumatoid factor for the formation of gastroduodenal erosions and ulcers in patients with rheumatoid arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam).

Materials and methods. A prospective, randomized study of 138 patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate (12.5 mg per week) and meloxicam — nonsteroidal anti-inflammatory drug — (15 mg per day) was conducted. The formation of gastroduodenal erosions and ulcers was recorded for 4–8 years during esophagogastroduo-

denoscopy (at study entry, following three months, then once a year). The groups of seropositive and seronegative patients comprised 69 people each.

Results. During the period of patient monitoring, significant differences were found ($P < 0.01$) in the frequency of the formation of gastric and duodenal erosions and ulcers in patients with seropositive (79.7 %; 95 % CI: 70.2–89.2 %) and seronegative (4.4 %; 95 % CI: 0.01–9.2 %) rheumatoid arthritis ($\tau = 0.763$; $P < 0.01$), taking meloxicam. In the course of monitoring patients (for 4–8 years) with rheumatoid arthritis who took meloxicam, the authors established high rates of the prognostic (rheumatoid) factor for predicting the formation of gastric and duodenal erosions and ulcers: forecast sensitivity — 94.8 %, forecast specificity — 82.5 %, the proportion of correct forecasts — 87.7 %.

Conclusions. The rheumatoid factor is found to be a significant ($P < 0.01$) risk factor for gastroduodenal erosions and ulcers in patients with rheumatoid arthritis, who take non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam).

Keywords: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, meloxicam, erosion, ulcers, stomach, duodenum

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

For citation: Pavlyukov R.A., Konorev M.R. Risk Evaluation for the Formation of Gastroduodenal Erosion and Ulceration Induced by Meloxicam in Patients with Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):45–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-45-52>

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание неясной этиологии, для которого характерен хронический эрозивный артрит (синовит), сопровождающееся аутоиммунными нарушениями и способное приводить к деструкции суставного хряща и кости, а также к системным воспалительным изменениям. Его распространенность достигает 0,5–2 % от общей численности населения в промышленно развитых странах [1, 2]. Одна из наиболее широко применяемых групп противоревматоидных лекарственных средств — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [3]. Они обладают выраженными обезболивающими и противовоспалительными эффектами, удобны в применении и могут использоваться как для кратковременного лечения с целью снятия болей в суставах и уменьшения утренней скованности, так и для длительного лечения на протяжении многих месяцев и лет. Однако высокая частота развития побочных реакций, которые возникают, как правило, при продолжительном приеме НПВС, ограничивает длительность их применения [4]. Наиболее частым и опасным осложнением НПВС-терапии является лекарственная гастропатия, под которой понимают симптомокомплекс поражений желудочно-кишечного тракта. Основную группу повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) составляют эрозии, язвы, осложненные кровотечением (до 40 %) и перфорацией [5, 6]. Хорошо известно, что НПВС, ингибируя выработку простагландинов, снижают устойчивость слизистой оболочки желудка к агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина, приводят к развитию гастропатии, которая в некоторых случаях может угрожать жизни пациентов [7]. В патогенезе НПВС-ассоциированных язв принимают участие различные факторы: угнетение активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), приводящее к нарушению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и ослаблению ее защитного барьера, уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока

в слизистой оболочке желудка, усиление апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, нарушения гастродуоденальной моторики [8].

Цель исследования заключалась в определении прогностического значения ревматоидного фактора для формирования эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам.

Материалы и методы исследования

Рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством. Группа пациентов сформирована в период с 2010 по 2014 год. Эндоскопические методы исследования проведены у 141 человека. Отбор пациентов проводился методом случайных чисел (равномерное распределение) из 2832 пациентов с ревматоидным артритом. Критерии включения пациентов в группу: диагноз ревматоидный артрит (РА) по критериям ACR/EULAR (2010), возраст не старше 65 лет, отсутствие поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, отсутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании на момент включения в группу и при предыдущих ЭГДС, отсутствие недостаточности кровообращения, почечной и печеночной недостаточности, отсутствие приема высоких доз НПВС, отсутствие приема двух и более НПВС (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), отсутствие приема глюкокортикоидов и антикоагулянтов, отсутствие курения и злоупотребления алкоголем, отсутствие приема других средств, способных вызвать гастропатию или способствовать ее более тяжелому течению (клопидогрел, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от повторных эндоскопических исследований, отказ от дальнейшего

участия в исследовании. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. До момента включения в исследование пациенты принимали НПВС только эпизодически при возникновении болей. Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировалось в течение 4–8 лет. ЭГДС пациентам выполнялось в плановом порядке: первое — при включении в исследование, второе — через три месяца, последующие — раз в год. При наличии показаний проводились дополнительные ЭГДС. 138 пациентов закончили исследование. Три пациента (2,7 %; 2 пациента с серопозитивным РА, 1 пациент с серонегативным РА) были исключены из общей группы по критериям исключения (отсутствие данных повторного эндоскопического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК). Полнота отслеживания составила 97,9 %. Средний возраст пациентов оказался равным $52,7 \pm 10,6$ года (18–65 лет, среднее $\pm$ SD). Медиана возраста пациентов составила 55 (49; 61) лет. Соотношение мужчин и женщин 39/99. Пациенты получали метотрексат (12,5 мг в неделю) и мелоксикам (15 мг в сутки). Во время лечения пациенты не принимали антисекреторные лекарственные средства и стимуляторы синтеза простагландинов на постоянной основе. По ходу рандомизированного исследования все пациенты были разделены на 2 группы согласно наличию или отсутствию ревматоидного фактора (РФ): серопозитивные (РФ+, 1-я группа; $n = 69$) и серонегативные (РФ-, 2-я группа; $n = 69$).

Появление эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки устанавливалось на основе данных эндоскопического исследования ЖКТ. Эндоскопическую оценку слизистой оболочки желудка и ДПК проводили визуально с помощью видеоэзофагогастроскопа фирмы «Олимпус» в соответствии с эндоскопическим разделом Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита [9].

Для обработки данных на персональном компьютере использовался сертифицированный пакет прикладных программ Statistica 10.0. Возраст пациентов (в годах) и длительность заболевания (в месяцах) на момент включения в исследование были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75). $P < 0,05$ уровни считались достоверными. Для оценки размера выборки и различий в группах были использованы тесты расхождения между двумя размерами (Difference tests) [10]. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ изучаемых признаков.

Качество построенной модели проверяли с помощью ROC-анализа, интерпретируя показатель площади под кривой (AUC). ROC-анализ выполнен с помощью программы MedCalc Statistics 10.2.0.0. Ревматоидный фактор был представлен

в виде бинарной величины, принимающей значение 1 у серопозитивных пациентов и 0 у серонегативных пациентов. В качестве зависимой переменной был определен также бинарный признак 1 — появление эрозий или язв ЖКТ, 0 — отсутствие эрозий и язв.

Также анализ частоты развития гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом проводили с заполнением всех четырех полей (a, b, c, d) таблицы 2×2 .

Для обработки таблицы размерности использовали точный критерий Фишера (двусторонний). Для относительных частот определялся 95 % доверительный интервал.

При оценке прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв учитывались следующие характеристики прогностического фактора: чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии (отношение шансов). Гетерогенность (достоверность) определяли по точному критерию Фишера [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Из 138 пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, отсутствие эрозий и язв гастродуоденальной зоны по окончании наблюдения отмечено у 80 (58,0 %; 95 % ДИ: 49,7–66,2 %) человек. Эрозии и язвы желудка и ДПК за 4–8 лет наблюдения при применении мелоксикама были выявлены у 58 (42,0 %; 95 % ДИ: 33,8–50,3 %) человек. При этом 22 человека (37,9 %; 95 % ДИ: 25,4–50,4 %) не предъявляли жалоб со стороны органов пищеварения (отсутствовал диспепсический синдром). Эрозии желудка были диагностированы у 42 (30,4 %; 95 % ДИ: 22,8–38,1 %) пациентов, язвы желудка — у 6 (4,3 %; 95 % ДИ: 1,0–7,8 %), эрозии ДПК — у 6 (4,3 %; 95 % ДИ: 1,0–7,8 %), язвы ДПК — у 4 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,1–5,7 %) человек. Общая группа ($n = 138$), первая ($n = 69$) и вторая ($n = 69$) группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Из 69 пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом за 4–8 лет наблюдения при применении мелоксикама эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 55 (79,7 %; 95 % ДИ: 70,2–89,2 %) пациентов. Из 69 пациентов с серонегативным РА за 4–8 лет наблюдения при применении мелоксикама эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 3 человек (4,3 %; 95 % ДИ: 0,01–9,2 %) (табл. 2).

В общей группе пациентов ($n = 138$) установлена корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием

Таблица 1. Характеристика общей группы обследованных лиц для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 138)

Table 1. Characteristics of the combined group for predicting the development of gastroduodenal erosion and ulceration according to sex, age and disease duration (n=138)

Группы пациентов Patient groups	Всего, n (%) Total, n (%)	Пол / Sex		Возраст (годы) Age (years)	Длительность заболевания (месяцы) Disease duration (months)
		мужчины, n (%) men, n (%)	женщины, n (%) women, n (%)		
1-я группа (РФ+) 1 st group (RF+)	69 (50)	19 (22,4 %; 95 % ДИ: 11,7–33,1 %) 19 (22.4 %; 95 % CI: 11.7-33.1%)	50 (77,6 %; 95 % ДИ: 66,9–88,3 %) 50 (77.6 %; 95 % CI: 66.9-88.3%)	54,8 ± 8,0	121,2 ± 115,5
2-я группа (РФ-) 2 nd group (RF-)	69 (50)	20 (30,6 %; 95 % ДИ: 17,7–43,5 %) 20 (30.6 %; 95% CI: 17.7-43.5	49 (69,4 %; 95 % ДИ: 56,5–82,3 %) 49 (69.4%; 95% CI: 56.5-82.3 %)	50,9 ± 12,4	108,2 ± 95,1
Общая группа Combined group	138 (100)	39 (26,2 %; 95 % ДИ: 17,9–34,5 %) 39 (26.2 %; 95 % CI: 17.9-34.5 %)	99 (73,8 %; 95 % ДИ: 65,5–82,1 %) 99 (73.8 %; 95 % CI: 65.5-82.1 %)	52,7 ± 10,6	115,2 ± 106,6

Примечание. РФ+ — положительный ревматоидный фактор; РФ- — отрицательный ревматоидный фактор. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Note. RF+ — positive rheumatoid factor; RF- — negative rheumatoid factor. Disease duration recorded at study entry.

Таблица 2. Наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения

Table 2. Gastric and duodenal erosion and ulcers in patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis taking meloxicam during 4–8 years of monitoring

Патология / Pathology	РА (n = 138)	РА (РФ+; n = 69) РА (RF+; n=69)	РА (РФ-; n = 69) РА (RF-; n=69)
Эрозии желудка / Gastric erosions	42	39	3
Язва желудка / Gastric ulcers	6	6	0
Эрозии ДПК / Duodenal erosions	6	6	0
Язва ДПК / Duodenal ulcers	4	4	0
Всего / Total	58	55	3

Примечание. РА — ревматоидный артрит; РФ+ — положительный ревматоидный фактор; РФ- — отрицательный ревматоидный фактор; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Note. RA — rheumatoid arthritis; RF+ — positive rheumatoid factor; RF- — negative rheumatoid factor.

ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau = 0,763$; $P < 0,01$). В то же время не было установлено достоверной корреляционной связи между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у тех же пациентов ($r = 0,168$; $P = 0,074$).

Для оценки влияния инфекции *H. pylori* на результаты исследования из общей группы 97 пациентам (70,2 %) во время ЭГДС была проведена биопсия слизистой оболочки желудка и гистологическое исследование полученных биоптатов с целью выявления данной инфекции. Из них 55 пациентов имели серопозитивный РА, 42 — серонегативный РА. Сформированные группы пациентов были однородны по полу, возрасту

и длительности заболевания между собой и с общей группой пациентов (табл. 3).

Из группы пациентов (n = 31) с серопозитивным ревматоидным артритом, инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 27 (87,1 %; 95 % ДИ: 75,3–98,9 %) пациентов. Из группы пациентов (n = 23) с серонегативным ревматоидным артритом, инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 3 человек (9,7 %; 95 % ДИ: 0,01–20,1 %). В группе *H. pylori*-позитивных пациентов (*H. pylori*+, n = 54) была установлена корреляционная зависимость между

Таблица 3. Характеристика группы пациентов, обследованных на наличие инфекции *H. pylori*, для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 97)

Table 3. Characteristics of patients screened for *H. pylori* infection for predicting the development of gastroduodenal erosions and ulcers according to sex, age and disease duration (n=97)

Группы пациентов Patient groups	Всего, n Total, n	Пол / Sex		Возраст (годы) Age (years)	Длительность заболевания (месяцы) Disease duration (months)
		мужчины, n (%) men, n (%)	женщины, n (%) women, n (%)		
(<i>H. pylori</i> +, РФ+) (<i>H. pylori</i> +, RF+)	31	7 (22,6 %; 95 % ДИ: 7,9–37,3 %) 7 (22,6 %; 95 % CI: 7.9-37.3%)	24 (77,4 %; 95 % ДИ: 62,7–92,1 %) 24 (77,4 %; 95 % CI: 62.7-92.1 %)	54,7 ± 9,1	121,1 ± 112,9
(<i>H. pylori</i> +, РФ-) (<i>H. pylori</i> +, RF-)	23	8 (34,8 %; 95 % ДИ: 15,3–54,3 %) 8 (34,8 %; 95% CI: 15.3-54.3 %)	15 (65,2 %; 95 % ДИ: 45,8–84,7 %) 15 (65,2 %; 95 % CI: 45.8-84.7 %)	51,6 ± 12,4	107,2 ± 97,1
(<i>H. pylori</i> -, РФ+) (<i>H. pylori</i> -, RF+)	24	5 (20,8 %; 95 % ДИ: 4,6–37,1 %) 5 (20,8 %; 95% CI: 4.6-37.1 %)	19 (79,2 %; 95 % ДИ: 62,9–95,4 %) 19 (79,2 %; 95% CI: 62.9-95.4 %)	52,1 ± 7,6	122,0 ± 117,5
(<i>H. pylori</i> -, РФ-) (<i>H. pylori</i> -, RF-)	19	8 (42,1 %; 95 % ДИ: 19,9–64,3 %) 8 (42,1 %; 95% CI: 19.9-64.3 %)	11 (57,9 %; 95 % ДИ: 35,7–80,1 %) 11 (57,9 %; 95% CI: 35.7-80.1 %)	50,9 ± 11,9	106,2 ± 93,2

Примечание. РФ+ — положительный ревматоидный фактор; РФ- — отрицательный ревматоидный фактор, *H. pylori*+ — наличие инфекции *H. pylori*, *H. pylori*- — отсутствие инфекции *H. pylori*. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Note. RF+ — positive rheumatoid factor; RF- — negative rheumatoid factor *H. pylori* + — presence of *H. pylori* infection, *H. pylori*- — absence of *H. pylori* infection. Disease duration recorded at study entry.

появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau = 0,737$; $P < 0,01$). Из группы пациентов (n = 24) с серопозитивным ревматоидным артритом, не инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 17 (70,8 %; 95 % ДИ: 52,7–89,0 %) пациентов. Из группы пациентов (n = 19) с серонегативным ревматоидным артритом, не инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 1 человека (5,3 %; 95 % ДИ: 0,01–15,3 %). В группе *H. pylori*-негативных пациентов (*H. pylori*-, n = 43) также имеется корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau = 0,66$; $P < 0,01$). Таким образом, можно предположить, что наличие инфекции *H. pylori* в группе пациентов с серопозитивным РА и в группе пациентов с серонегативным РА существенно не искажало полученные результаты в общей группе пациентов.

Для анализа прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом нами была построена модель, которая включала только ревматоидный фактор как единственную независимую переменную.

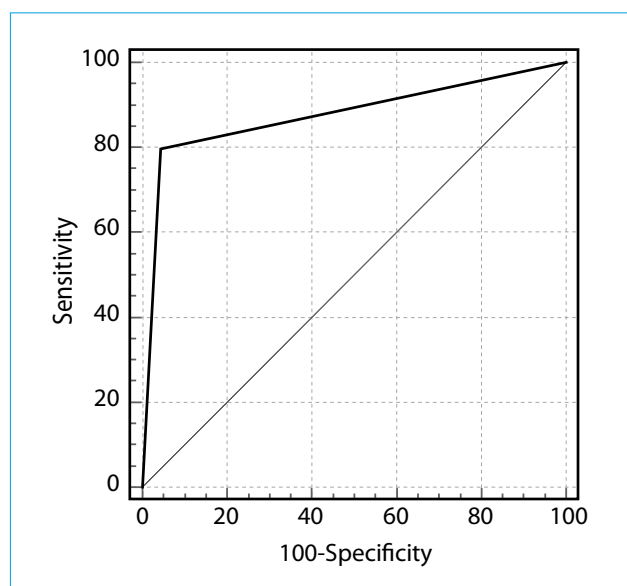


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии

Fig. 1. ROC curve of predicting the development of gastroduodenal erosions and ulcers in patients with rheumatoid arthritis according to the results of single variant (rheumatoid factor) logistic regression

Данная модель демонстрирует очень хорошее качество по экспертной шкале ($AUC = 0,877$; чувствительность 79,7; специфичность 95,7). ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии представлена на рис. 1.

При рассмотрении ревматоидного фактора в качестве неблагоприятного прогностического фактора для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом при применении мелоксикама оказалось, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило

55 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) — 14, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) — 3, истинно отрицательных прогнозов (ИО) — 66 случаев (табл. 4).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие ревматоидного фактора) для прогноза развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, принимавших мелоксикам, представлены в таблице 5. Наличие РФ достоверно влияло на прогноз появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама. Следует отметить, что ревматоидный фактор как прогностический фактор риска развития

Таблица 4. Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама ($n = 138$; длительность наблюдения 4–8 лет)

Table 4. Determination of operational characteristics of the prognostic factor (RF) for predicting gastroduodenal erosions and ulcers during meloxicam application ($n=138$; 4–8-years of monitoring)

Наличие РФ RF presence	Прогноз (определение ревматоидного фактора) Prognosis (rheumatoid factor determination)		Всего Total
	неблагоприятный (РФ+) unfavourable (RF+)	благоприятный (РФ-) favourable (RF-)	
Эрозии и/или язвы имеются Erosions and/or ulcers are present	55 ИП TP	3 ЛО FN	58
Эрозии и/или язвы отсутствуют Erosions and/or ulcers are absent	14 ЛП FP	66 ИО TN	80
Всего Total	69	69	138

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; РФ+ — положительный ревматоидный фактор; РФ- — отрицательный ревматоидный фактор; ИП — число истинно положительных прогнозов; ЛО — число ложноотрицательных прогнозов; ЛП — число ложноположительных прогнозов; ИО — число истинно отрицательных прогнозов.

Note. RA — rheumatoid arthritis; RF+ — positive rheumatoid factor; RF- — negative rheumatoid factor; TP — number of true positive prognoses; FN — number of false negative prognoses; FP — number of false positive prognoses; TN — number of true negative prognoses.

Таблица 5. Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в течение 4–8 лет при применении мелоксикама ($n = 138$, $P < 0,01$)

Table 5. Main characteristics of the prognostic factor (RF+) for predicting gastroduodenal erosions and ulcers during 4–8 years of meloxicam application ($n=138$; $P < 0.01$)

Характеристика прогностического фактора Characteristics of prognostic factor	РФ+ RF+	95 % ДИ 95 % CI
Чувствительность / Sensitivity	94,8 %	85,6–98,9 %
Специфичность / Specificity	82,5 %	72,4–90,1 %
Доля правильных прогнозов / Proportion of correct forecasts	87,7 %	81,0–92,7 %
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов Relative risk of prognostic outcome in the group of factor-positive patients	18,3	6,0–55,8
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов Relative risk of a different outcome in the group of factor-positive patients	0,21	0,13–0,34
Отношение шансов / Odds ratio	86,4	23,6–316,3

Примечание. РФ+ — положительный ревматоидный фактор; ДИ — доверительный интервал; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Note. RF+ — positive rheumatoid factor; CI — confidence interval.

эрозивно-язвенных повреждений у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, имеет высокие показатели чувствительности (94,8 %) и специфичности (82,5 %).

Существуют работы, описывающие сходные явления. Так, A. Jafarzadeh et al. [12] установили, что *Helicobacter pylori*-позитивные пациенты с язвой желудка имеют более высокий уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител в крови в сравнении с пациентами без язв и инфекции *H. pylori*. В то же время у пациентов, инфицированных *H. pylori*, но не имеющих язв, уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител значимо не отличался от уровня ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у неинфицированных пациентов. Таким образом, можно предположить, что существует определенная связь между уровнем ревматоидного фактора в крови и наличием язвенных повреждений гастродуоденальной зоны.

Механизмы, ответственные за более частое образование эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов серопозитивным ревматоидным артритом, остаются плохо изученными. У пациентов с язвой желудка и ДПК имеются серьезные повреждения тканей и выраженная воспалительная реакция, которые вызывают освобождение изолированных в норме аутоантигенов и последующую активацию аутореактивных лимфоцитов и выработку аутоантител. Освобожденные аутоантигены из гастродуоденальных тканей могут имитировать другие антигены, такие как нуклеарный антиген и Fc-фрагмент IgG. Определенную роль в повышении титра ревматоидного фактора у пациентов с язвенными повреждениями гастродуоденальной зоны может играть инфекция *H. pylori* [13]. Известно, что уреазы, продуцируемая *H. pylori*, может стимулировать В-лимфоциты вырабатывать различные антитела, такие как IgM-RF, anti-ssDNA и антифосфатидилхолиновые антитела [14]. Таким образом, инфекция *H. pylori* может играть существенную роль не только в развитии эрозивных и язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, но и в развитии многих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

В то же время существуют работы [15, 16], показывающие, что наличие ревматоидного фактора

и антинуклеарных антител повышает риск развития некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также играет важную роль в развитии атеросклероза. Таким образом, ревматоидный фактор, по-видимому, оказывает прямое повреждающее действие на ткани при ревматоидном артрите как компонент иммунных комплексов посредством активации системы комплемента, а в общем виде реакция антиген-антитело склонна усугублять процессы воспаления. Так, A. Sedaghat et al. установили, что РФ оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов у пациентов с РА. Основываясь на данных нашего исследования, можно предположить, что РФ также усиливает отрицательное воздействие на слизистую оболочку желудка и ДПК, вызванное приемом НПВС, у пациентов с ревматоидным артритом.

Выводы

1. Имеются достоверные различия ($P < 0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет у пациентов с серопозитивным (79,7 %; 95 % ДИ: 70,2–89,2 %) и серонегативным (4,4 %; 95 % ДИ: 0,01–9,2 %) ревматоидным артритом ($\tau = 0,763$; $P < 0,01$), принимающих мелоксикам.

2. Ревматоидный фактор как прогностический фактор развития эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам, обладает высокими показателями эффективности (чувствительность прогноза – 94,8 %, специфичность прогноза – 82,5 %, доля правильных прогнозов – 87,7 %; $P < 0,01$).

3. У пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам, относительный риск развития эрозий и язв желудка и ДПК в течение 4–8 лет наблюдения составляет 18,3 (95 % ДИ 6,0–55,8).

4. Ревматоидный фактор может рассматриваться в качестве достоверного фактора риска появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам ($AUC = 0,877$; $P < 0,01$), без учета дополнительных факторов.

Литература / References

1. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov E.L. Clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Rus.).]
2. Murray C.J., Barber R.M., Foreman K.J., Ozgoren A.A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. Lancet 2015;386(10009):2145–91.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology. National guidelines: short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (In Rus.).]
4. Гриценгер В.Р., Липатова Т.Е., Губанова Г.Е. и др. НПВС-гастропатия при ревматоидном артрите. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. III междунар. науч.-практ. конф. Новосибирск: СибАК; 2012:100–8. [Gritsenger V.R., Lipatova T.E., Gubanova G.E. et al. NSAIDs-gastropathy with rheumatoid arthritis. Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po mater. III mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Novosibirsk: SibAK; 2012:100-8 (In Rus.).]

5. *Каратеев А.Е.* НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. РМЖ. 2006;15:79–82. [*Karateev A.E.* NSAIDS induced pathology of GIT: real state of affairs in Russia. RMJ. 2006;15:79–82 (In Rus.)].
6. *Евсеев М.А.* Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. РЖГГК. 2010;3(20):55–62. [*Evseev M.A.* Efficacy of antisecretory therapy with inhibitors of protonic pump during gastroduodenal peptic bleedings. RJGGK. 2010;3(20):55–62 (In Rus.)].
7. *Rainsford K.D., Kean I.R., Kean W.F.* Gastrointestinal complications of anti-rheumatic drugs. In: Ramos-Casals M., Khamashta M., Brito-Zeron P., Rodes Teixidor J., editors. Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2017:411–52.
8. *Шептулин А.А.* Симптоматические гастродуоденальные язвы. Медицинский совет. 2015;4:72–5. [*Sheptulin A.A.* Symptomatic gastroduodenal ulcers. Meditsinskii sovet. 2015;4:72–5 (In Rus.)].
9. *Tytgat G.N.J.* The Sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis J. Gastroenterol. Hepatol. 1991;6(3):223–34.
10. *Страус Ш.Е.* Медицина, основанная на доказательствах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [*Straus Sh.E.* Medicine based on evidence. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Rus.)].
11. *Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А.* Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS. Наука и здравоохранение. 2017;1:7–36. [*Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A.* Correlative data analysis using STATISTICA and SPSS applications. Nauka i zdoravookhranenie. 2017;1:7–36 (In Rus.)].
12. *Jafarzadeh A., Nemati M., Nabizadeh M., Ebrahimi M.* Higher Serum Levels of Rheumatoid Factor and Anti-Nuclear Antibodies in *Helicobacter Pylori*-Infected Peptic Ulcer Patients. Oman Med J. 2013;28(4):264–9.
13. *Yamanishi S., Izumi T., Watanabe E., Shimizu M., Kamiya S., Nagata K. et al.* Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. Infect. Immun. 2006;74(1):248–56.
14. *Kobayashi F., Watanabe E., Nakagawa Y., Yamaniishi S., Norose Y., Fukunaga Y. et al.* Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with *Helicobacter pylori* urease through toll-like receptor 2 signaling. Infect Immun. 2011;79(12):4791–801.
15. *Sedaghat A., Sadeghi M., Heidari R., Sistani E., Bayanfar Z.* Rheumatoid factor, anti-nuclear antibody in ischemic heart disease: Acute versus chronic patients. ARYA atherosclerosis. 2014;10(6):305.
16. *Edwards C.J., Syddall H., Goswami R., Goswami P., Dennison E., Arden N. et al.* Rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease. Heart. 2007;93(10):1263–7.

Сведения об авторах

Павлюков Роман Александрович* — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».
Контактная информация: roman377@email.cz;
210023, г. Витебск, Республика Беларусь, пр-т Фрунзе, д. 27.

Конорев Марат Русланович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about the authors

Roman A. Pavlyukov* — Post-graduate student, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Contact information: roman377@email.cz;
210023, Vitebsk, Republic of Belarus, Frunze ave., 27.

Marat R. Konorev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Поступила: 20.03.2018 Принята после доработки: 01.12.2018 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 20.03.2018 Revised: 01.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой

О.Ю. Зольникова, Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования. Изучить содержание и профиль КЖК в кале у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, и здоровых лиц, оценить возможные корреляции между спектром КЖК и клиническим фенотипом больных бронхиальной астмой.

Материал и методы. Исследование проведено у 44 пациентов с бронхиальной астмой и 17 здоровых добровольцев. Всем пациентам проведен общепринятый спектр клинико-лабораторных исследований и функциональные дыхательные тесты. Спектр КЖК определялся методом газожидкостного хроматографического анализа. У пациентов с бронхиальной астмой выявлено значительное снижение общего содержания жирных кислот в кале ($p < 0,001$), изменения абсолютных концентраций отдельных кислот: ацетата ($p < 0,001$), пропионата ($p < 0,001$), бутирата ($p < 0,001$), выявлено изменение и общего содержания изокилот ($p < 0,001$). В 83 % случаев выявлен анаэробный тип спектра КЖК. Аэробный тип метаболического профиля КЖК обнаружен у 17 % обследованных пациентов. Изменение метаболического профиля не зависело от фенотипа заболевания.

Заключение. Изменения КЖК указывают на выраженные нарушения микробиоценоза кишечного биотопа. Значения анаэробного индекса при различных типах изменений метаболического профиля кислот свидетельствуют о нарушении среды обитания микроорганизма, способствующем росту популяций анаэробной или аэробной микрофлоры.

Ключевые слова: бронхиальная астма, короткоцепочечные жирные кислоты, микрофлора, иммуномодуляция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59>

Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Patients with Bronchial Asthma

Oxana Yu. Zolnikova, Nino D. Potkhverashvili, Natalia I. Kokina, Alexander S. Trukhmanov, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim. To study the content and profile of short-chain fatty acids (SCFAs) in faeces of patients with bronchial asthma and healthy individuals, as well as to evaluate possible correlations between the SCFA spectrum and clinical phenotype of patients with bronchial asthma.

Materials and methods. 44 patients with asthma and 17 healthy volunteers participated in the study. All participants underwent a generally accepted range of clinical and laboratory studies, as well as functional respiratory tests. The SCFA spectrum was determined using gas-liquid chromatographic analysis. The results of patients with asthma showed a significant decrease in the total fatty acid content in faeces ($p < 0.001$); changes in the absolute concentrations of individual acids, such as acetate ($p < 0.001$), propionate ($p < 0.001$) and butyrate ($p < 0.001$); as well as a change in the total isoacid content ($p < 0.001$). In 83% of the cases, the anaerobic type of the SCFA spectrum was detected. The aerobic type of the SCFA metabolic profile was detected in 17% of the cases. The change in the metabolic profile did not depend on the phenotype of the disease.

Conclusion. Changes in SCFAs indicate pronounced disorders in the microbiocenosis of the intestinal biotope. The values of the anaerobic index in the context of various changes in the acid metabolic profile indicate the disturbance of the microorganism's habitat, contributing to the growth of anaerobic or aerobic microflora populations.

Keywords: bronchial asthma, short-chain fatty acids, microflora, immunomodulation

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

For citation: Zolnikova O.Yu., Potshverashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Patients with Bronchial Asthma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59>

Кишечная микробиота индивидуальна и в целом постоянна. Она участвует в разнообразных физиологических функциях организма, в том числе иммунной, пищеварительной, генетической, в регуляции обмена холестерина и др. Реализация основных эффектов микрофлоры осуществляется посредством участия продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Основные метаболиты кишечной микрофлоры представлены короткоцепочечными жирными (монокарбоновыми) кислотами, дикарбоновыми кислотами (янтарная), оксикислотами (молочная), аминокислотами (β -аланин, γ -аминомасляная, глутаминовая, ϵ -аминокапроновая), циклическими нуклеотидами (цАМФ, цГМФ) и газами (H_2 , CO_2 , CH_4 , NH_3 , NO) [1–3].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) образуются в толстой кишке сахаролитической микрофлорой. Они принимают участие в энергообеспечении эпителия, регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток, активации местного и системного иммунитета, поддержании ионного обмена, влияют на моторику кишечника, оказывают антибактериальный эффект, служат субстратами липо- и глюконеогенеза и мн. др. [2, 3] Короткоцепочечные жирные кислоты, включая изомеры, объединяют уксусную, пропионовую, масляную, изомасляную, изовалериановую, валериановую, изокапроновую и капроновую кислоты [4, 5]. Каждая КЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей микрофлоры и служит важным параметром гомеостаза кишечного биотопа.

В литературе обсуждается потенциальная роль КЖК в регуляции иммунной системы и развитии аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия). Среди основных механизмов рассматривается их взаимодействие с рецепторами распознавания антигенных структур (PRR-pattern recognition receptors), G-белковыми рецепторами полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов — GPR_{41} (FFAR₃), GPR_{43} (FFAR₂), GPR_{109A} , ядерным фактором транскрипции и фактором некроза опухоли, рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (PPAR- γ) [5–7] (рис. 1). В серии работ показано, что нарушения состава кишечной микрофлоры приводят к сдвигу продукции КЖК в сторону Т-хелперов 2-го типа, влияя на состояние бронхолегочной системы [6–10]. А. Trompette и его коллеги обнаружили, что у мышей, получавших рацион с низким содержанием клетчатки, снижение уровня КЖК приводило к росту аллергических реакций со стороны дыхательных путей [5]. D.J. Gallaracher и соавт. показали, что при стимуляции короткоцепочечными жирными кислотами CD_4^+ Foxp3 регу-

ляторных клеток продукция провоспалительных цитокинов уменьшается и Т-клетки могут возвращаться к фенотипу Т-хелперов 1-го типа [6]. Заселение бактериями стерильных мышей приводит к стимуляции секреторного IgA и CD_4^+ Т-клеток, уменьшению уровня IgE [7].

Цель исследования состояла в изучении содержания и профиля КЖК в кале у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, и здоровых лиц, и оценки возможных корреляций между спектром КЖК и клиническим фенотипом больных бронхиальной астмой.

Снижение количества КЖК способствует активации Th2-клеток с увеличением уровня специфического IgE, тучных клеток, базофилов, эозинофилов. Эти события в последующем приводят к гиперреактивности бронхов и развитию астмы.

Материалы и методы

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

В исследование включены 44 пациента с бронхиальной астмой в стадии обострения, не принимавшие на протяжении предшествующих 3 месяцев антибактериальные препараты, а также про- и пребиотики, ингибиторы протонной помпы и сахароснижающие препараты. Всем пациентам проведены общепринятые клинико-лабораторные исследования, включавшие анализ крови, мокроты и мочи, биохимический анализ крови, исследовался уровень иммуноглобулинов (класса А, G, E), С-реактивного белка, рентгенологическое исследование легких, функция внешнего дыхания. Группу контроля составили 17 здоровых добровольцев.

Спектр КЖК определялся методом газожидкостного хроматографического анализа. Исследование проводилось на газовом хроматографе «Хромос ГХ-1000 с детектором ионизации в пламени». У всех участников рассчитывали абсолютное и относительное содержание уксусной (C_2), пропионовой (C_3) и масляной (C_4) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот с профилем C_2 – C_4 кислот, уровень изокилот и отношение содержания изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCn/Cn), а также значения анаэробного индекса ($AI = (C_3 + C_4) / C_2$), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды.

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

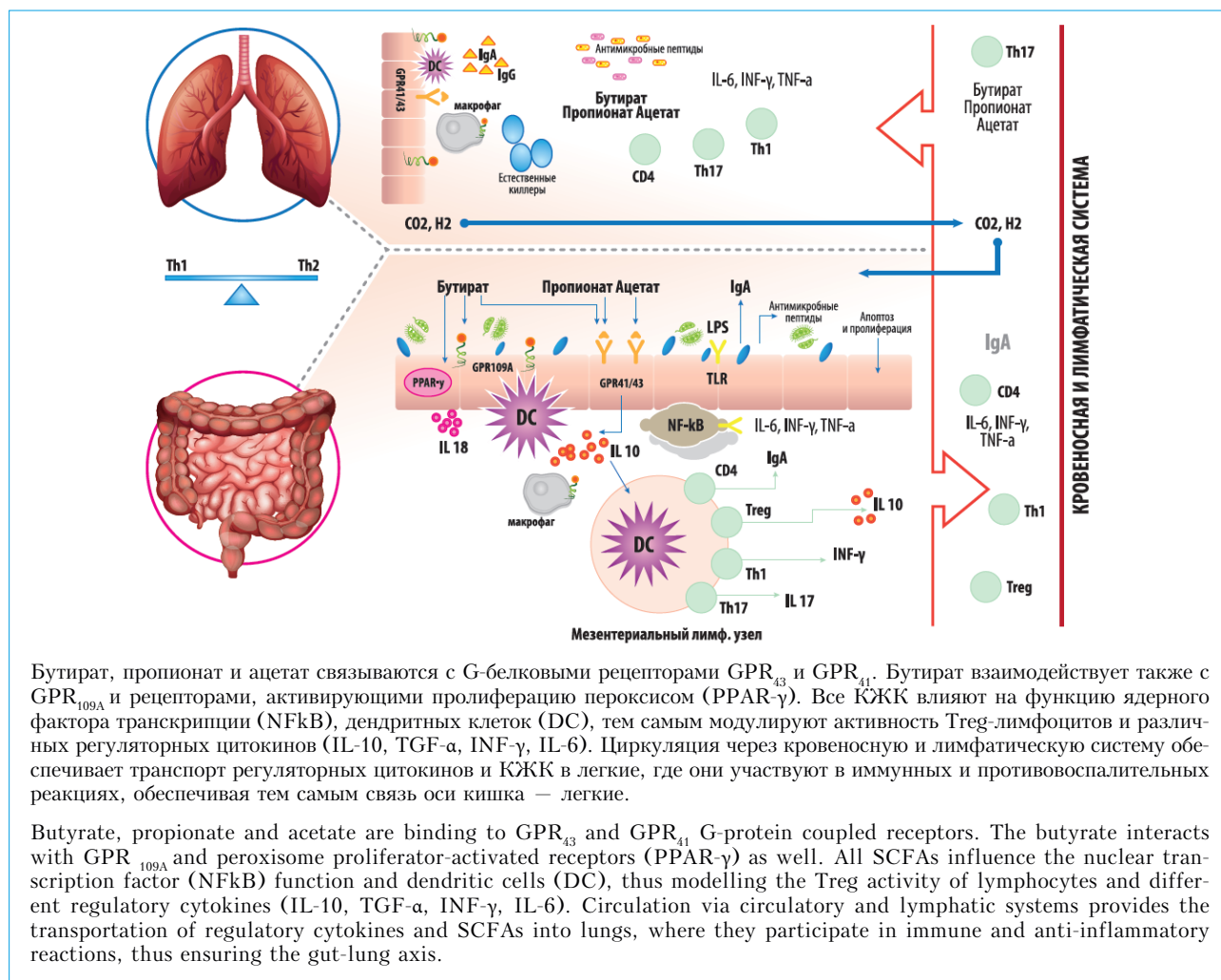


Рис. 1. Модель регулирующего влияния короткоцепочечных жирных кислот на иммунологию легкого

Fig. 1. Model of the regulating influence of short-chained fatty acids on the lung immunology

лись параметрические и непараметрические статистические методы. Определяли среднее значение и стандартное отклонение, критерий Манна — Уитни с оценкой значимости p .

Результаты исследования

В зависимости от фенотипа заболевания (аллергическая (АА) и неаллергическая астма (НА)) пациенты были разделены на группы.

Первую группу составили 24 пациента с аллергической астмой (АА) (средний возраст $37,5 \pm 10,4$ года, длительность анамнеза $11,6 \pm 8,9$; 12 женщин и 12 мужчин).

Во вторую группу включены 20 человек, страдающих неаллергической формой (НА) бронхиальной астмы (средний возраст $38,2 \pm 12,6$ года, длительность анамнеза $10,2 \pm 5,8$; 10 женщин и 10 мужчин).

Третью группу составили 17 здоровых добровольцев (средний возраст $37,6 \pm 9,5$ года; 9 женщин и 8 мужчин).

Все группы сопоставимы между собой по возрасту ($p > 0,05$), полу ($p > 0,05$), первые две группы сопоставимы также по длительности анамнеза ($p > 0,05$) и тяжести заболевания ($p > 0,05$).

У всех больных бронхиальной астмой, вне зависимости от фенотипа заболевания, выявлено значительное снижение общего содержания КЖК в кале, а также абсолютных концентраций отдельных кислот, суммарного содержания изокилот. Результаты значений представлены в таблице 1, на рисунке 2.

Статистически достоверных различий по уровню и спектру КЖК в зависимости от фенотипа заболевания не получено.

В профиле КЖК с неразветвленной цепью (C_2 — C_4) выявлены три типа изменений (рис. 3).

Первый тип характеризовался снижением относительного содержания уксусной (C_2) кислоты при увеличении доли пропионовой (C_3) и масляной (C_4) кислот. Эти изменения выявлены у 59 % обследованных пациентов (26 человек) и свидетельствуют в пользу уменьшения активности аэробного

Таблица 1. Значения короткоцепочечных жирных кислот у обследованных групп
Table 1. Short-chain fatty acids in the groups under study

Параметр / Parameter	Норма / Normal	А	НА / NA	P
Общее содержание, мг/г Total content, mg/g	10,33 ± 0,63	2,56 ± 1,15	2,94 ± 1,23	p < 0,001 ^{1,2}
Ацетат (C ₂), мг/г Acetate (C ₂), mg/g	5,87 ± 0,22	1,31 ± 0,59	1,41 ± 0,59	p < 0,001 ^{1,2}
Пропионат (C ₃), мг/г Propionate (C ₃), mg/g	1,77 ± 0,08	0,56 ± 0,33	0,64 ± 0,36	p < 0,001 ^{1,2}
Бутират (C ₄), мг/г Butyrate (C ₄), mg/g	1,73 ± 0,09	0,39 ± 0,23	0,57 ± 0,23	p < 0,001 ^{1,2}
Изокислоты (Cn), мг/г Isoacids (Cn), mg/g	0,62 ± 0,36	0,31 ± 0,18	0,19 ± 0,05	p < 0,001 ^{1,2}

Примечание. Критерий Манна — Уитни при сравнении: ¹ — АА и здоровых лиц; ² — НА и здоровых лиц.

Note. Mann — Whitney criterion for comparing: ¹ — allergic asthma (AA) and healthy individuals; ² — non-allergic asthma (NA) and healthy individuals.

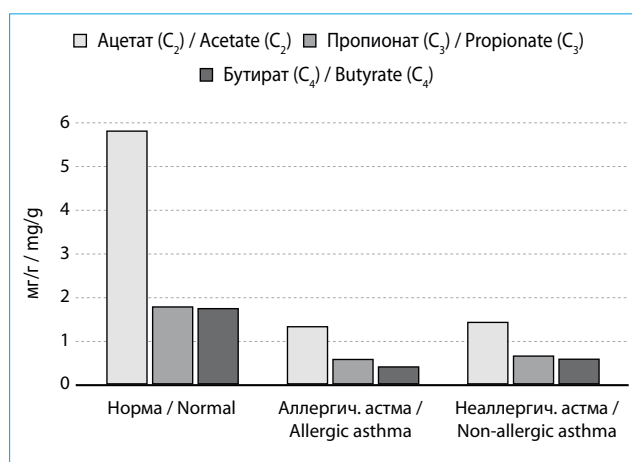


Рис. 2. Общее содержание и спектр короткоцепочечных жирных кислот в исследуемых группах

Fig. 2. Total content and spectrum of SCFAs in the groups under study

звена микроорганизмов (*E. coli*, *стрепто- и стафилококков*) при увеличении активности условно-патогенной флоры и строгих анаэробов (*бактероидов*, *эубактерий*, *фузобактерий*, *копрококков* и др.). Таким образом, у большинства пациентов выявлен анаэробный тип спектра КЖК.

Второй тип демонстрировал снижение долей уксусной кислоты (C₂) и пропионовой (C₃) при увеличении масляной (C₄). Такой спектр КЖК обнаружен у 25 % пациентов (11 человек). Низкие концентрации пропионовой кислоты можно объяснить как снижением активности и численности анаэробной флоры в кишечнике, так и, возможно, повышенной абсорбцией пропионата. Этот тип метаболического профиля в целом соответствует анаэробному.

В третьем типе преобладали доля уксусной (C₂) и пропионовой (C₃) кислот при снижении масляной (C₄) кислоты. Этот спектр кислот выяв-

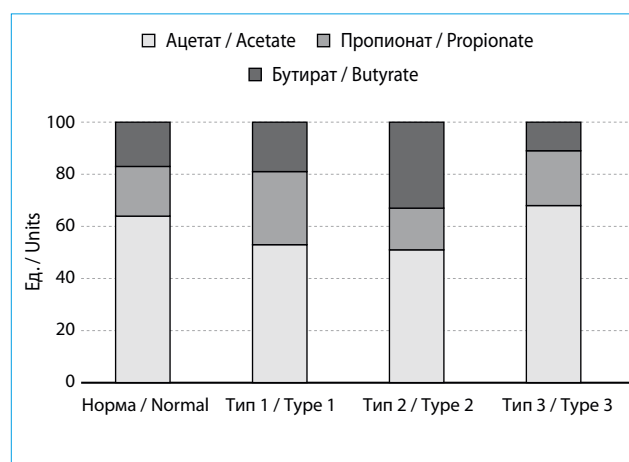


Рис. 3. Спектр короткоцепочечных жирных кислот при разных метаболических профилях у пациентов с бронхиальной астмой

Fig. 3. SCFA spectrum in bronchial asthma patients with different metabolic profiles

лен у 16 % обследованных пациентов (7 человек) и по своему составу ближе к аэробному типу метаболического профиля. Повышение доли уксусной кислоты может быть связано с активацией аэробных микроорганизмов, представителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Bacillus* spp., *Campylobacter* и др.). Активация аэробов в толстой кишке у этих пациентов связана с угнетением анаэробной популяции (*лактобактерии*, *бифидобактерии*, *пептострептококки*, *эубактерии*, *фузобактерии*), но с сохранением родов пропионовых кислот, являющихся основными продуцентами пропионовой кислоты.

Протеолитическую активность микроорганизмов оценивали по сумме концентраций изокислот C₄–C₆

(ИзоСп), а также пропорции всех изокилот C_4-C_6 ко всем неразветвленным кислотам C_4-C_6 (ИзоСп/Сп). Выявлено снижение показателей ИзоСп и ИзоСп/Сп у лиц, имеющих преимущественно анаэробный спектр КЖК (Тип 1 и Тип 2) и увеличение при его в подгруппе пациентов, имеющих аэробный спектр метаболического профиля КЖК. Результаты относительного суммарного содержания изокилот, отношений суммы изокилот к кислотам и анаэробного индекса представлены в таблице 2.

Значения анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал среды, существенно различались при разных метаболических типах (см. табл. 2, рис. 4). Зарегистрировано резкое смещение индекса в сторону отрицательных значений при анаэробном типе ($p < 0,01$ при сравнении с референсными значениями) и в зону противоположных значений при аэробном типе. Это может свидетельствовать о росте соответственно анаэробных или аэробных популяций на фоне снижения активности облигатной флоры в связи с угнетением ферредоксинсодержащих дыхательных ферментов, обеспечивающих их нормальную жизнедеятельность.

Обсуждение

Большое значение в реализации различных функций микробиоты имеет синтез КЖК. Они вносят существенный вклад в обеспечение локальных и системных функций организма, в частности, служат одним из источников энергии, воздействуют на экспрессию различных генов, регулируют процессы пролиферации и апоптоза эпителиоцитов, взаимодействуют с клетками иммунной системы [5]. Было обнаружено, что низкие концентрации уксусной кислоты в фекалиях у трехмесячных младенцев связаны с высоким риском развития атопии в последующем [8]. В экспериментальных исследованиях показана корреляция уровня КЖК с уровнем эозинофилов, продукцией провоспалительных медиаторов и механизмами бронхоконстрикции [6, 7].

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с бронхиальной астмой име-

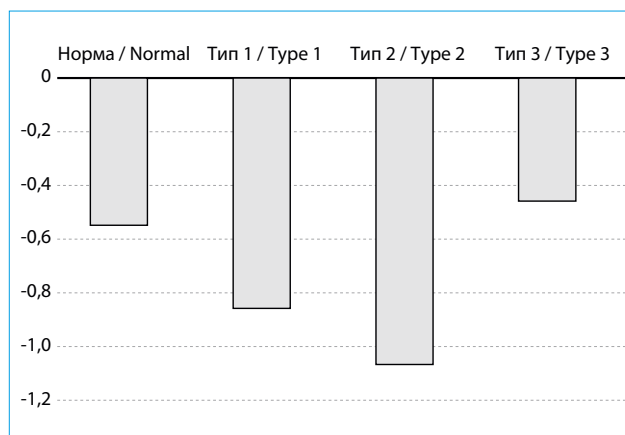


Рис. 4. Значение анаэробного индекса при разных метаболических профилях КЖК у пациентов с бронхиальной астмой

Fig.4. Anaerobic index values for bronchial asthma patients with different metabolic profiles of SCFA

ется значительное снижение абсолютного содержания КЖК с числом углеродных атомов C_2-C_4 , что служит в первую очередь признаком снижения метаболической активности молочнокислой флоры (бифидобактерий и лактобактерий).

Одна из основных функций кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЖК в нужной пропорции. В норме соотношение КЖК является стабильным параметром, который должен поддерживаться в соотношении ацетат:пропионат:бутират как 60:20:18 [3, 8]. У большинства пациентов с бронхиальной астмой (84 %) отмечается снижение в профиле КЖК уксусной кислоты при увеличении относительного содержания масляной кислоты и разнонаправленных изменений пропионовой кислоты, что свидетельствует о повышении метаболической активности анаэробной микрофлоры. У 16 % больных выявлено преобладание в профиле КЖК уксусной кислоты при снижении относительного содержания масляной и пропионовой кислот, свидетельствующее о повышении метаболической активности аэробной микрофлоры, в частности *E. coli*, стрептококков (*Streptococcus salivarius*,

Таблица 2. Значения относительных концентраций изокилот, отношений суммы изокилот к кислотам и анаэробного индекса в зависимости от профиля КЖК

Table 2. Values of isoacid relative concentrations, the ratio of isoacid sum to acids and anaerobic index depending on the SCFA profile

Параметр / Parameter	Норма / Normal	Тип 1 / Type 1	Тип 2 / Type 2	Тип 3 / Type 3
Изокилоты (Сп), ед. Isoacids (Cn), units	0,059 ± 0,002	0,067±0,01*	0,094 ± 0,07*	0,14 ± 0,02*
ИзоСп/Сп, ед. IsoCn/Cn, units	0,45 ± 0,08	0,35 ± 0,08*	0,37 ± 0,17	0,86 ± 0,13**
Анаэробный индекс, ед. Anaerobic index, units	-0,55 ± 0,08	-0,87 ± 0,12**	-1,07 ± 0,38**	-0,46 ± 0,06

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, при сравнении с нормой.

Note. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ when compared to the norm.

Str. mutans и др. штаммов) и стафилококков [8]. Установлено, что изомеры КЖК образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды. Кишечные палочки, фекальные стрептококки и стафилококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики. Некоторые виды анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides melaninogenicus*) также обладают способностью к протеолизу, однако их активность менее выражена [6, 8]. У большинства пациентов с бронхиальной астмой общее количество изокислот и отношение изомеров кислот к кислотам с неразветвленной цепью оказалось значительно сниженным ($p < 0,05$). По мнению некоторых авторов, эти изменения связаны с нарушениями синтеза и секреции гликопротеидов и муцинообразования, а также с активацией некоторых видов анаэробных бактерий, обладающих крайне низкой способностью к протеолизу [1, 5]. Повышение указанных параметров (изоСп и изоСп/Сп), выявленное у 16 % пациентов, может указывать на разрушение прилипательного слизистого слоя кишечной стенки. Известно, что эпителиальная слизь служит метаболическим субстратом для протеолитической микрофлоры [7]. Следовательно, в этом случае можно говорить о повышенной протеолитической активности аэробных и анаэробных популяций факультативных и остаточных микроорганизмов [8, 11].

Значения анаэробного индекса при различных типах изменения метаболического профиля кислот свидетельствовали о нарушении среды обитания микроорганизмов, способствующей росту либо анаэробных (1-й и 2-й тип), либо аэробных (3-й тип) популяций микрофлоры. Снижение окислительно-восстановительного потенциала в отрицательную сторону подтверждает нарушение баланса аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, угнетении жизнедеятельности облигатных анаэробов (с активацией факультативных анаэ-

робов, в частности родов бактероидов, пропиони-бактерий, а также, возможно, представителей остаточной (условно-патогенной) микрофлоры [5–8]. Смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды в сторону слабоотрицательных значений благоприятствует росту аэробной факультативной и остаточной (условно-патогенной) аэробной микрофлоры [5–8].

Выявленные изменения КЖК указывают на выраженные нарушения микробиоценоза кишечного биотопа, что может рассматриваться в качестве одной из причин развития бронхиальной астмы [13]. Дополнительным подтверждением этому служат результаты нашего исследования, опубликованного ранее. В нем частое (67 %) обнаружение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при atopической астме ассоциировалось с высокими титрами IgE ($p < 0,01$), повышенным числом эозинофилов ($p < 0,001$), изменением объема форсированного выдоха за 1 с ($p < 0,01$). Терапия же рифаксимном и пробиотическим препаратом (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*) способствовала улучшению иммунологических показателей и снижению частоты госпитализаций в последующий год наблюдения ($p < 0,01$) [12].

Вместе с тем вышеуказанные изменения КЖК могут быть следствием патогенетических механизмов бронхиальной астмы. Известно, что нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, снижение элиминации CO_2 и H_2 из организма вызывает смещение окислительно-восстановительного внутриполостного потенциала кишечника в сторону значений, влияющих на жизнедеятельность облигатных анаэробов, что способствует активизации остаточной микрофлоры толстой кишки и усугублению микробиотических нарушений [9]. Дефицит КЖК усугубляет бронхолегочную патологию, что, в свою очередь, способствует прогрессированию изменений флоры в кишечнике.

Литература / References

1. Cummings J.A. Short chain fatty acids in the human colon. Gut. 1981;22(9):763–79.
2. Cerdá B., Pérez M., Pérez-Santiago J. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? Front. Physiol. 2016;7:51.
3. Ganapathy V., Thangaraju M., Singh N. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. Curr. Opin. Pharmacol. 2013;13:869–74.
4. Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. Respirology. 2013;18:447–54.
5. Trompette A., Gollwitzer E. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nature Medicine. 2014;20:159–66.
6. Gallaracher D.J., Kotecha S. Respiratory Microbiome of New-Born Infants Front. Pediatr. 2016;4:10.
7. Venkataraman A., Bassis Ch., Beck J., Young V. Application of a Neutral Community Model to Assess Structuring of the Human Lung Microbiome. mBio. 2015;6:e02284-14.
8. Arrieta M. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci. Transl. Med. 2015;7:307–12.
9. Sun M., Wu W., Liu Z. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol. 2017;52:1–8.
10. Siavoshian S. Butyrate and histostatin A effects on the proliferation, differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. Gut. 2000;46:507–14.
11. Louis P., Young P., Holtrop G., Flint H.J. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. Environ. Microbiol. 2010;12(2):304–14.
12. Potskhverashvili N.D., Zolnikova O.Yu., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Bueverova E.L., Trukhmanov A.S. Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):47–54. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54
13. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. Italian Journal of Medicine. 2018;12:260–4. DOI: 10.4081/ijm.2018.1040

Сведения об авторах

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

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

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

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

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Кокина Наталья Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, заведующая отделением пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kokinanatalia@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Oxana Yu. Zolnikova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ks.med@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Nino D. Potskhverashvili — Doctor, Pulmonology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nino.med@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty; Director, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases, Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty; Departmental Head, Pulmonology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases, Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kokinanatalia@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Поступила: 31.12.2018 Принята после доработки: 12.02.2019 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 31.12.2018 Revised: 12.02.2019 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование 3-й фазы

Е.Д. Федоров^{1,2}, В.В. Веселов³, С.В. Кашин⁴, Е.В. Тихомирова^{1,2}, А.В. Веселов³, Д.В. Завьялов⁴, А. Корновски⁵, Т.Е. Горская⁶, М. Вольто⁷, Т. Поншон⁸

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

² ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁴ ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

⁵ Компания «Ипсен Фарма», Булонь-Бийанкур, Франция

⁶ Компания «Ипсен», Москва, Российская Федерация

⁷ Компания «Ипсен Фарма», Лез Ули, Франция

⁸ Больница Эдуарда Херрио, Лион, Франция

Сульфатный раствор для приема внутрь (СРВ: натрия сульфат, калия сульфат и магния сульфат) представляет собой малообъемное осмотическое средство для очищения кишечника.

Цель: в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании 3-й фазы с двумя параллельными группами проводилась оценка эффективности, безопасности и переносимости СРВ по сравнению с Макроголом 4000 с электролитами (эталонным препаратом для очищения кишечника в России) у взрослых пациентов, которым планировалось проведение рутинной диагностической колоноскопии.

Методы. Это исследование проводилось в трех российских исследовательских центрах в период с марта по декабрь 2015 года. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, которым планировалось проведение рутинной диагностической колоноскопии, были рандомизированы либо в группу СРВ, либо в группу макрогола в режиме дробного применения перед проведением колоноскопии. Исследователи, проводившие колоноскопию, не были осведомлены в отношении принимаемого пациентами препарата. Обезличенные видеозаписи обследований централизованно анализировали три эксперта. Первичной конечной точкой была доля пациентов с успешной подготовкой кишечника к колоноскопии ≥ 6 баллов, определенной по Бостонской шкале оценки качества подготовки кишечника (шкала BBPS).

Результаты. В исследование были рандомизированы 296 пациентов (СРВ получали 147 пациентов, макрогол — 149 пациентов); 294 участника были включены в популяцию *Intention to Treat* (ИТТ-популяция), а 274 участника были включены в популяцию пациентов, завершивших исследование по протоколу (Per-Protocol; РР-популяция) (СРВ получали 139 пациентов, макрогол — 135 пациентов). Доля пациентов с успешной подготовкой кишечника (оценка по шкале BBPS ≥ 6 баллов) была высокой в обеих группах (СРВ [РР-популяция]: 97,2 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 89,5–99,3), макрогол [РР-популяция]: 97,7 % (95 % ДИ: 90,7–99,4)). Скорректированное различие между группами составило -0,5 % (95 % ДИ: -4,2–3,3), тем самым продемонстрирована «не меньшая эффективность» СРВ по сравнению с макроголом.Completeness в отношении режима применения препарата была выше в группе СРВ, чем в группе макрогола (95,7 % по сравнению с 82,3 % соответственно, значение $p = 0,0011$, ИТТ-популяция).

Наиболее часто регистрировавшимся у пациентов симптомом была тошнота (27,9 % в группе СРВ и 12,9 % в группе макрогола). Доля пациентов, у которых развивалась тошнота, была значительно выше в группе СРВ, чем в группе макрогола (25,2 % по сравнению с 10,2 % при приеме первой дозы препарата ($p = 0,0008$) и 19,7 % по сравнению с 6,8 % при приеме второй дозы препарата ($p = 0,0016$)). Различия в отношении других симптомов (вздутие живота, боль в животе или дискомфорт в области живота) между группами не были значимыми, а степень тяжести симптомов, как правило, была легкой. Профиль безопасности препаратов

ЭЗИКЛЕН®

— Набор* для очищения кишечника —

Калия сульфат + магния сульфат + натрия сульфат¹

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДГОТОВКИ КИШЕЧНИКА



Малообъемный препарат с высоким качеством очистки

-  **1 ЛИТР** раствора осмотического средства¹
-  Удобный прием (мерный стакан в наборе)¹
-  Оптимальный профиль безопасности^{1,2,3}
-  Фруктовый вкус и запах¹



Источники информации

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эзиклен, регистрационное удостоверение № ЛП-004957.
2. Di Palma JA et al., A Randomized Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of a New, Reduced-Volume, Oral Sulfate Colon-Cleansing Preparation for Colonoscopy Am J Gastroenterol. 2009; 104: 2275-84.
3. Douglas K, Rex et al. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY Volume 72, No. 2 : 2010

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2 ком 10-27, 30-39 4/1-14, тел.: +7 (495) 258-54-00; факс: +7 (495) 258-54-01, www.ipсен.ru. Служба медицинской поддержки по препаратам компании Ипсен (в рамках инструкции по применению): тел.: 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта: Medical.Information.Russia.CS@ipсен.com. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, претензиях на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно), электронная почта: pharmacovigilance.russia@ipсен.com

ЕЗС-RU-000031-RUS.EZC.10012019

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Российское общество по изучению печени



РОПИП®

Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

у пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК), не находящимися в активной фазе, не отличался от такового в общей популяции пациентов.

Различий в отношении вторичных конечных точек, включая оценку по BBPS для разных отделов толстой кишки, уровень выявления полипов, длительность и завершенность колоноскопии, удовлетворенность исследователя процедурой, выявлено не было. Анализ по подгруппам также не выявил каких-либо значимых различий.

Закключение. В этом исследовании была продемонстрирована «не меньшая эффективность» сульфатного раствора по сравнению с макроголом в режиме дробного применения. Оба препарата переносились хорошо. Несмотря на то что в группе CPB регистрировалась более высокая частота развития тошноты, у пациентов отмечалась значительно более высокая комплаентность в отношении режима применения CPB по сравнению с макроголом.

Это исследование зарегистрировано в регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT02321462.

Ключевые слова: колоноскопия, толстая кишка, очищение кишечника, сульфатный раствор для приема внутрь, раствор полиэтиленгликоля

Конфликт интересов: спонсором этого исследования являлась компания «Ипсен Фарма».

Благодарности: авторы выражают благодарность всем пациентам, участвовавшим в исследовании, а также лицам, осуществлявшим уход за пациентами, медицинским работникам, исследователям и персоналу исследовательских центров, принимавшим участие в проведении этого исследования.

Авторы выражают благодарность Капитоновой Ольге из компании «Алмедис» (Москва, Россия) за содействие в составлении медицинских текстов, которое осуществлялось при финансовой поддержке компании «Ипсен» (Москва, Россия) в соответствии с правилами Надлежащей публикационной практики.

Для цитирования: Федоров Е.Д., Веселов В.В., Кашин С.В., Тихомирова Е.В., Веселов А.В., Завьялов Д.В., Корновски А., Горская Т.Е., Вольто М., Поншон Т. Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование 3-й фазы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):60–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-60-75>

Assessment of Bowel Preparation Using Low-Volume Sulphate-Based Preparations in Comparison with Macrogols: A Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study of the 3rd Phase

Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Viktor V. Veselov³, Sergey V. Kashin⁴, Ekaterina V. Tikhomirova^{1,2}, Alexey V. Veselov³, Dmitry V. Zavyalov⁴, Anne Kornowski⁵, Tatyana E. Gorskaya⁶, Magali Volteau⁷, Thierry Ponchon⁸

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³ State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh, Moscow, Russia

⁴ Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russia

⁵ Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt, France

⁶ Ipsen, Moscow, Russia

⁷ Ipsen Pharma, Les Ulis, France

⁸ Hospital Edouard Herriot, Lyon, France

Oral sulphate solution (OSS: sodium sulphate, potassium sulphate and magnesium sulphate) is a low-volume osmotic agent for cleansing the intestines.

Aim: in a multicentre, prospective, randomized, 3rd phase study with two parallel groups, the effectiveness, safety and tolerability of OSS was evaluated in comparison with Macrogol 4000 with electrolytes (a reference preparation for bowel cleansing in Russia) in adult patients who were scheduled for routine diagnostic colonoscopy.

Methods. This study was conducted in three Russian research centres during the March–December, 2015 period. Men and women over the age of 18 scheduled to undergo routine diagnostic colonoscopy were randomly assigned either to the OSS group or to the Macrogol group with a fractional use mode before the colonoscopy. The colonoscopy researchers were not aware of which preparation had been taken by the patients. Anonymized video records were centrally analysed by three experts. The primary end point was the proportion of patients with a successful bowel preparation for colonoscopy ≥ 6 points, as determined by the *Boston Bowel Preparation Scale of quality assessment* (BBPS scale).

Results. 296 patients were randomized in the study (147 patients were treated with OSS, 149 patients received Macrogol); 294 participants were included in the *Intention to Treat population* (ITT-population), and 274 participants were included in the *population of patients who completed the study according to the protocol* (Per-Protocol; PP-population) (139 patients received OSS, 135 patients received Macrogol). The proportion of patients with a successful bowel preparation (BBPS ≥ 6 scores) was high in both groups (OSS [PP-population]: 97.2 % (95 % confidence interval [CI] 89.5–99.3), Macrogol [PP-population]: 97.7 % (95 % CI: 90.7–99.4)). The corrected difference between the

groups was -0.5 % (95 % CI: -4.2–3.3), thereby demonstrating “no less effective” of OSS as compared to Macrogol. Compliance with the drug use regime was higher in the OSS group than in the Macrogol group (95.7 % versus 82.3 %, respectively, p -value = 0.0011, ITT-population).

The most common symptom reported in patients was nausea (27.9 % in the OSS group and 12.9 % in the Macrogol group). The proportion of patients who developed nausea was significantly higher in the OSS group than in the Macrogol group (25.2 % compared with 10.2 % when taking the first dose of the preparation (p = 0.0008) and 19.7 % compared with 6.8 % when taking the second dose of the preparation (p = 0.0016)). Differences in other symptoms (bloating, abdominal pain or abdominal discomfort) between the groups were not significant, with the severity of symptoms being generally mild. The safety profile of the investigated preparations in patients with *inflammatory bowel disease* (IBD) in remission did not differ from that in the general patient population.

The differences in terms of secondary endpoints were not identified, including BBPS assessment for different sections of the colon, the level of polyp detection, the duration and completeness of colonoscopy, and the investigator’s satisfaction with the procedure. The analysis by subgroups also did not reveal any significant differences.

Conclusion. In this study, the “not less effectiveness” of the sulphate solution was demonstrated as compared to Macrogol in a fractional use mode. Both preparations were well tolerated. Despite the higher incidence of nausea in the OSS group, the patients showed significantly higher compliance with the OSS mode as compared to that of Macrogol.

This study is registered with the ClinicalTrials.gov Registry of Clinical Trials, No. NCT02321462.

Keywords: colonoscopy, colon, intestinal cleansing, oral sulphate solution, polyethylene glycol solution

Conflict of interest: this study was sponsored by Ipsen Pharma.

Acknowledgements: the authors express their sincere gratitude to all the patients who participated in the study, as well as to specialists having provided medical care for the patients, researchers and employees of the participant research centres.

The authors also express their appreciation to Olga Kapitonova, an employee of the Almedis company (Moscow, Russia) for her assistance in compiling medical texts, which activity was carried out under the financial support of the Ipsen company (Moscow, Russia) in accordance with the Good Publication Practice (GPP).

For citation: Fedorov E.D., Veselov V.V., Kashin S.V., Tikhomirov E.V., Veselov A.V., Zavyalov D.V., Kornowski A., Gorskaya T.E., Volteau M., Ponchon T. Assessment of Bowel Preparation Using Low-Volume Sulphate-Based Preparations in Comparison with Macrogols: A Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study of the 3rd Phase. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):60–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-60-75>

Колоноскопия служит методом выбора для эндоскопического обследования толстой кишки, а также проведения внутрипросветных оперативных вмешательств, в частности для удаления доброкачественных полипов и раннего рака. Перед проведением колоноскопии важно полностью очистить толстую кишку от каловых масс и жидкого кишечного содержимого, тем самым обеспечивая адекватный осмотр слизистой оболочки и выявление минимальных патологических изменений. Напротив, некачественная подготовка делает полноценную диагностику невозможной, ведет к отмене эндоскопического исследования и его переносу на более поздние сроки, с неизбежной для пациента повторной подготовкой [1].

К сожалению, в повседневной клинической практике регистрируется до 20–25 % неудовлетворительных результатов подготовки толстой кишки к колоноскопии [2, 3]. Нежелательные последствия плохой подготовки кишечника включают в себя увеличение длительности проведения колоноскопии, снижение частоты достижения купола слепой кишки, снижение показателя выявления аденом (ADR = Adenoma Detection Rate), повышенный риск выполнения внутрипросветных эндоскопических вмешательств, в том числе с электрокоагуляцией, а также сокращение интервала времени до следующей планируемой колоноскопии [4].

Рекомендуемый для приема объем и вкус средства для очищения кишечника могут оказывать влияние на его переносимость и на комплаенс (соблюдение пациентом режима применения), а следовательно, на качество подготовки кишечника. Полнообъемные препараты на основе полиэтиленгликоль-электролитного раствора (ПЭГ-ЭР) благодаря высокому качеству подготовки толстой кишки к колоноскопии и хорошему профилю безопасности в течение последних трех десятилетий завоевали приоритетное право выбора, став «золотым стандартом», с которым сравнивают новые, вновь создаваемые препараты и методы подготовки кишечника [5]. Однако полнообъемные препараты на основе ПЭГ-ЭР требуют от пациента употребления большого объема восстановленного раствора (до 4 литров), и хотя в целом ПЭГ-ЭР как фармакологическая субстанция обычно переносится хорошо, от 5 до 38 % пациентов не завершают его прием в рекомендуемой дозе из-за большого объема раствора и/или идиосинкразии к вкусу препарата [6].

За последние годы было предпринято немало усилий и исследований в поисках изотонических малообъемных препаратов с улучшенным вкусом и методов их применения, которые могли бы обеспечить качество подготовки кишки, аналогичное таковому при приеме полнообъемного ПЭГ-ЭР. В частности, к таким средствам относятся ПЭГ-

ЭР в комбинации с приемом слабительных средств стимулирующего типа и ПЭГ-ЭР со вспомогательными веществами в режиме дробного применения, направленные на улучшение переносимости препаратов без снижения эффективности подготовки кишечника [5, 6, 7].

С этой же целью проводятся исследования по поиску малообъемных высокоэффективных и безопасных препаратов для подготовки кишечника с гиперосмотическим механизмом действия. Одним из них является *сульфатный раствор для приема внутрь* (СРВ), который с 2010 года зарегистрирован в США и с 2013 года — в Европе. Этот препарат содержит 3 сульфатные соли: натрия сульфат, который служит основным компонентом (73%), калия сульфат и магния сульфат. В соответствии с международными клиническими рекомендациями СРВ следует принимать в режиме дробного (двухэтапного: вечер — утро) применения [10]. Для полного очищения кишечника требуется прием двух флаконов СРВ. Общий объем жидкости, необходимой для очищения толстой кишки, составляет 3 литра. Вечером накануне проведения колоноскопии содержимое одного флакона (176 мл) следует развести водой до объема 500 мл и выпить в течение 30–60 минут. В течение последующего часа необходимо выпить два дополнительных мерных стакана воды по 500 мл каждый. На следующее утро следует повторить оба шага со вторым аналогичным флаконом. Подготовка кишечника должна быть завершена не менее чем за 2 часа до проведения колоноскопии [11].

Механизм действия СРВ в первую очередь обусловлен ограниченной способностью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к абсорбции сульфатов. При достижении порога насыщения всасывания сульфаты, содержащиеся в составе СРВ, остаются в просвете кишечника, а осмотический эффект неабсорбированных сульфатных анионов и соответствующих катионов приводит к привлечению воды в просвет органа, повышая ее содержание в стуле и вызывая обильную водянистую диарею, что приводит к эффективному очищению кишечника.

Данное проспективное многоцентровое исследование было проведено для сравнительной оценки эффективности СРВ и Фортранса® — изотонического электролитного раствора на основе ПЭГ (макрогола) 4000, который широко используется в нашей стране для подготовки толстой кишки к колоноскопии у взрослых пациентов. Кроме того, проведена оценка безопасности, переносимости препаратов и комплаенс пациентов в отношении режима их применения.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное интервенционное многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование

«не меньшей эффективности», 3-й фазы с параллельными группами, слепое для исследователей, проведено в трех российских клиниках (см. место работы авторов) в период с марта по декабрь 2015 года. Исследование ESTOS зарегистрировано в регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT02321462 и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (редакция от октября 2008 года), в соответствии с требованиями *Международной конференции по гармонизации* (ICH) и правилами *Надлежащей клинической практики* (GCP). Кроме того, это исследование зарегистрировано в МЗ РФ и проведено в соответствии со всеми нормативными требованиями. Вся документация по исследованию была рассмотрена и одобрена Независимыми этическими комитетами МЗ РФ и клиник-участниц, а все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора пациентов для участия в исследовании

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше, которым планировали проведение рутинной диагностической колоноскопии по направлению лечащего врача либо с целью скрининга колоректального рака (КРР) и его предшественников. Также в исследование планировалось включить не менее 40 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в неактивной фазе заболевания. При первичном клинико-лабораторном обследовании пациентов, которое в соответствии с международной терминологией протокола ESTOS называлось «скрининг», состояние пациентов должно было оцениваться как удовлетворительное, водный и электролитный баланс как адекватный. У женщин с сохраненной способностью к деторождению в начале исследования необходимо было получить отрицательный результат теста на беременность, и на протяжении исследования они должны были использовать эффективные методы контрацепции. Беременных или кормящих женщин в исследование не включали. Кроме того, в исследование не включали пациентов, которым планировалось проведение лечебной колоноскопии, включая любой вид полипэктомии, пациентов с противопоказаниями к проведению колоноскопии, с тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в активной фазе или с наличием в анамнезе данных о колоноскопии, проведенной не в полном объеме. В исследование также не включали пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, тяжелой печеночной недостаточностью, асцитом, наличием в анамнезе подагрического артрита, застойной сердечной недостаточностью III и IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

(НУНА), тяжелым обезвоживанием или пациентов с профузной рвотой или наличием в анамнезе гиперчувствительности к любому из препаратов (включая входящие в их состав вспомогательные вещества).

Рандомизация и лечение

Пациентов рандомизировали в две принципиальные группы «лечения», то есть в группы приема того или иного препарата (СРВ или макрогол) в соотношении 1:1. (В соответствии с международной терминологией протокола ESTOS прием препаратов для подготовки кишки называли «лечением»). При рандомизации использовали стратификацию по наличию ВЗК, то есть пациентов с ВЗК в анамнезе рандомизировали в те же группы лечения, но по самостоятельному, не смешанному с общей группой, протоколу.

Инструкции по соблюдении диеты были одинаковы для обеих групп. В день, предшествовавший колоноскопии, разрешался легкий завтрак, а далее пациентам можно было употреблять только прозрачные жидкости и приравненные к ним продукты вплоть до проведения колоноскопии.

СРВ (Эзиклен®) или макрогол (Фортранс®) пациенты принимали внутрь в режиме дробного применения вечером и утром: первую дозу препарата принимали вечером накануне колоноскопии, а вторую дозу — утром в день проведения колоноскопии, через 10–12 часов после первой дозы.

Все исследователи, выполнявшие колоноскопию, не участвовали в процессе назначения, контроля приготовления или приема исследуемого препарата или препарата сравнения, а также не были осведомлены о том, каким именно препаратом пациент готовился к колоноскопии. Подробные инструкции по приготовлению каждого препарата были взяты из европейской Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) для СРВ [12] и российской ОХЛП для макрогола [13]. Инструкции по подготовке предоставляли пациентам специально выделенные для этого сотрудники исследовательских центров, которые лично не выполняли колоноскопию, но были осведомлены о результатах рандомизации до назначения и начала применения препарата. Чаще всего пациенты готовились к исследованию у себя дома.

СРВ предоставляли пациентам в двух флаконах по 176 мл в виде концентрата для приготовления раствора для приема внутрь. Для каждого приема содержимое одного флакона СРВ выливали в прилагаемый мерный стакан и разбавляли водой до метки (т.е. до объема 500 мл). Пациенту предлагалось выпить раствор препарата в течение 30–60 минут, а в течение последующего часа — дополнительно выпить два мерных стакана воды по 500 мл каждый (т.е. еще 1 л прозрачной жидкости). Таким образом, объем употребляемой пациентом жидкости до проведения колоноскопии составлял в общей сложности 3 литра.

Макрогол предоставляли в четырех саше в форме порошка (по 73,69 г в саше), легко растворимого в воде. Содержимое каждого саше растворяли в 1 л воды. Необходимую дозу макрогола пациенты принимали в два приема: 2 л вечером накануне колоноскопии и 2 л утром в день проведения колоноскопии.

Пациенты регистрировали комплаенс в отношении режима применения препарата на информационных листках-вкладышах, которые собирал сотрудник, имевший доступ к информации о назначенном препарате. Колоноскопия проводилась не менее чем через 1 час и не более чем через 6 часов после последнего употребления жидкости (для СРВ) и не менее чем через 3 часа и не более чем через 6 часов после последнего приема макрогола в соответствии с одобренным листком-вкладышем.

Пациентов наблюдали в течение одного месяца после проведения колоноскопии, включая осуществление мониторинга на предмет развития нежелательных явлений (НЯ), применения сопутствующих препаратов/терапии, оценки результатов анализов крови и мочи.

Цели и конечные точки исследования

Первичная цель заключалась в том, чтобы продемонстрировать «не меньшую эффективность» СРВ по сравнению с макроголом при применении у взрослых пациентов, которым планировали проведение рутинной диагностической колоноскопии.

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов с успешной полной подготовкой кишечника к колоноскопии, которую оценивали по результатам общей централизованной оценки по шкале BBPS. Успешная полная подготовка определялась как результат общей оценки по шкале BBPS ≥ 6 баллов при условии, что в каждом из трех оцениваемых сегментов подготовка была не менее 2 баллов. Централизованную оценку проводили три эксперта, не имевших информации о назначенном препарате, которые анализировали сделанные видеозаписи обследования. Оценку по шкале BBPS проводили по отдельности для слепой и восходящей ободочной кишки; для поперечной ободочной кишки с печеночным и селезеночным изгибами; для нисходящей, сигмовидной ободочной и прямой кишки, суммируя результаты оценки для всех трех отделов в общую оценку качества визуализации толстой кишки [14].

Вторичные конечные точки включали централизованную оценку по шкале BBPS для каждого отдела толстой кишки (с акцентом на правые отделы), оценку частоты завершения колоноскопии в полном объеме и длительности ее проведения, оценку удовлетворенности исследователя качеством подготовки по шкале Лайкерта и комплаенсу пациентов, который рассчитывали по результатам измерения количества неиспользованного препара-

та и потребленной жидкости, зарегистрированной пациентом на информационном листке-вкладыше, оценку частоты выявления эпителиальных образований («полипов»).

Безопасность оценивали по частоте развития клинических нежелательных явлений (НЯ), результатам биохимического и общего анализов крови, анализа мочи и показателям переносимости препаратов. Нежелательные явления, развивавшиеся до или во время колоноскопии, оценивались по шкале H.S. Wang и J.K. Lin [15], при этом проводили оценку их причинно-следственной связи с применением исследуемого препарата и влияния на завершение колоноскопии в полном объеме, где «1» означало отсутствие каких-либо НЯ и «4» — наличие НЯ, связанных с препаратом и приводивших к прерыванию колоноскопии. Переносимость (по развитию тошноты, рвоты, вздутию живота, боли в животе или дискомфорта в области живота) оценивали с помощью шкалы V.K. Sharma и соавт. [16] с определением степени выраженности этих состояний. Имеющиеся у пациента симптомы оценивали в диапазоне от 0 до 11 баллов, где «0» — отсутствие симптомов, а «11» — наличие симптомов (тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе или дискомфорт в области живота) и их максимальная выраженность.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistical Analysis System (SAS)[®] (версия 9.4).

Учитывая значение показателя эффективности подготовки кишечника, равного 85 % как для группы СРВ, так и для группы макрокола, порог «не меньшей эффективности», составляющей 15 %, односторонний уровень $\alpha = 2,5$ % и статистическую мощность 90 %, при условии распределения пациентов в группы в соотношении 1:1, было определено, что в каждую группу лечения необходимо включить по 120 пациентов. Учитывая частоту выбывания пациентов из исследования / отсутствия комплаенса, равную 18,5 %, в каждую из двух групп лечения необходимо было рандомизировать по 148 пациентов (как минимум 40 пациентов из общего числа участников должны были иметь ВЗК).

Поскольку это исследование проводили с целью определения «не меньшей эффективности», первичный анализ, основанный на оценке первичной конечной точки эффективности, проводился в подгруппах пациентов, завершивших исследование по протоколу (РР (Per Protocol)-популяция). РР-популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили исследуемый препарат (даже если они не допили его в полном объеме), у которых была проведена колоноскопия и у которых не было зарегистрировано существенных нарушений протокола до проведения колоноскопии. Кроме того, достоверность/воспроизводимость результатов первичного анализа эффективности

оценивали с помощью повторного первичного анализа в ИТТ (Intended-To-Treat)-популяции. ИТТ-популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили даже частичную дозу исследуемого препарата. В этом анализе пациенты, у которых колоноскопия не была проведена из-за неудовлетворительной подготовки кишечника или развития побочных эффектов, связанных с исследуемым препаратом, считались случаями неэффективной подготовки. Пациенты, которые принимали исследуемый препарат, но выходили из исследования до проведения колоноскопии по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью, были исключены из анализа эффективности.

Популяция для оценки безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые получили даже частичную дозу исследуемого препарата. Оценка у пациентов проводилась в соответствии с фактически принятым ими препаратом.

Анализ вторичных конечных точек эффективности проводили в ИТТ- и РР-популяциях. Анализ данных по безопасности проводили в популяции для оценки безопасности.

Первичный анализ эффективности проводили с использованием многофакторной модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу, пол и наличие ВЗК. Для доказательства «не меньшей эффективности» СРВ по сравнению с макроколом было рассчитано скорректированное различие между двумя группами, а также 95%-ные ДИ для такого скорректированного различия. «Не меньшая эффективность» считалась продемонстрированной, если нижняя граница 95%-го ДИ для соответствующего различия была выше заранее определенного порога «не меньшей эффективности», т.е. -15 % [17].

Вторичные конечные точки анализировали с использованием модели логистической регрессии или двухстороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу, пол и наличие ВЗК.

В популяции для оценки безопасности для демографических и исходных характеристик пациентов были представлены обобщающие статистические показатели (n, среднее, стандартное отклонение (СО), медиана, минимальное и максимальное значение) или рассчитанные показатели для частоты по группам лечения с указанием соответствующих 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), а также по подгруппам (исследовательский центр, пол, возрастная группа, наличие ВЗК и наличие/отсутствие гиперурикемии).

Для данных по безопасности (НЯ, результаты лабораторных анализов, оценки жизненно важных функций, физикального обследования, показатели переносимости) были представлены обобщающие статистические показатели. В рамках оценки переносимости проводилось сравнение долей пациентов с соответствующими симптомами между группами лечения с помощью модели логистической

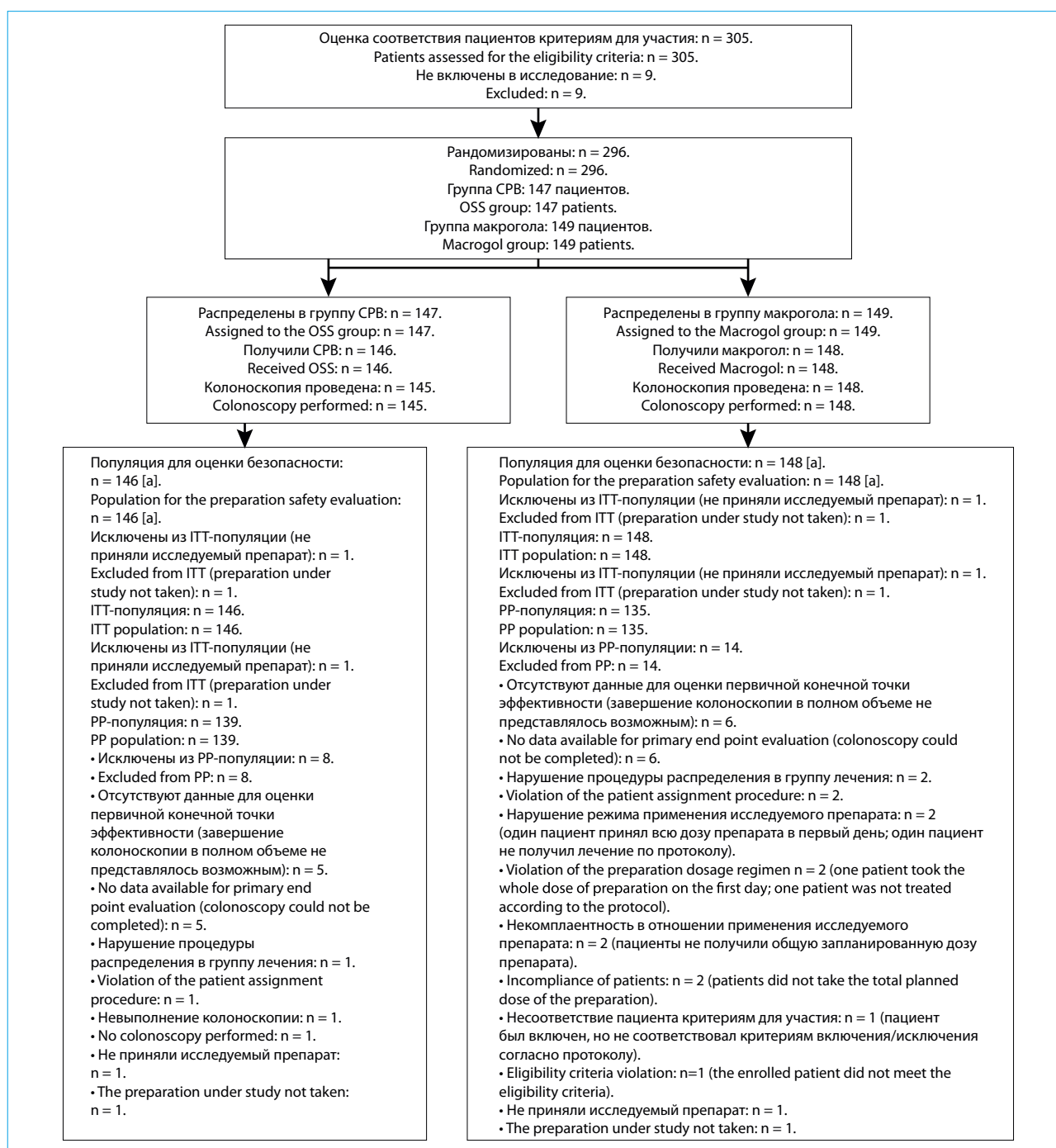


Рис. 1. Схема распределения пациентов

Примечание: CPB — сульфатный раствор для приема внутрь, ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению, РР — популяция пациентов, завершивших исследование по протоколу, BBPS — Бостонская шкала оценки качества подготовки кишечника.

[a] 2 пациента, изначально рандомизированных в группу макрогола, получили CPB, и 1 пациент, изначально рандомизированный в группу CPB, получил макрогол. Поэтому в популяцию для оценки безопасности были включены 147/147 пациентов из групп CPB/макрогола согласно фактически полученным препаратам.

Fig. 1. A flow chart of patient assignment

Note: OSS — oral sulfate solution, ITT — Intention to Treat, PP — Per-Protocol, BBPS — Boston Bowel Preparation Scale.

[a] 2 patients initially randomized in the Macrogol group received OSS and 1 patient initially randomized in the OSS group received Macrogol. Therefore, the safety population consisted of 147/147 patients in OSS/Macrogol groups in accordance with the actual received treatment.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациентов (популяция для оценки безопасности)

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

Характеристика Characteristic Статистическая категория Statistical category	CPB OSS (N = 147) [b]	Макрогол Macrogol (N = 147) [b]
Возраст, лет Age, years		
Среднее (СО) Mean (SD)	53,6 (13,0)	54,0 (13,0)
Возрастная группа, n (%) Age group, n (%)		
≤65 лет ≤65 years	119 (81,0)	119 (81,0)
>65 лет >65 years	28 (19,0)	28 (19,0)
Пол, n (%) Sex, n (%)		
Мужской Male	39 (26,5)	42 (28,6)
Женский Female	108 (73,5)	105 (71,4)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		
Среднее (СО) Mean (SD)	26,5 (4,7)	26,9 (4,7)
Наличие ВЗК, n (%) [a] IBD status, n (%) [a]		
ВЗК отсутствует No IBD	125 (85,0)	126 (85,7)
ВЗК имеется IBD	22 (15,0)	21 (14,3)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории; СО — стандартное отклонение. Доли указаны на основе количества пациентов в популяции для оценки безопасности.

[a] «ВЗК отсутствует» по сравнению с «ВЗК имеется» (включая заболевания в стадии клинической ремиссии, легкой и умеренной степени).

[b] Из-за отклонений в назначении препаратов 2 пациента, изначально рандомизированных в группу макрогола, получили CPB, и 1 пациент, изначально рандомизированный в группу CPB, получил макрогол. Поэтому в популяцию для оценки безопасности были включены 147/147 пациентов из групп CPB/макрогола согласно фактически полученным препаратам.

Note: BMI — body mass index; IBD — inflammatory bowel disease; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category; SD — standard deviation. Percentages are based on the number of patients in the safety population.

[a] no IBD versus IBD (including clinical remission, mild, and moderate).

[b] Because of drug administration deviations, 2 patients initially randomized in the Macrogol group received OSS and 1 patient initially randomized in the OSS group received Macrogol. Therefore, the safety population consisted of 147/147 patients in OSS/macrogol groups in accordance with the actual received treatment.

регрессии (с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу, пол и наличие ВЗК в качестве ковариат).

Результаты

Распределение пациентов и исходные характеристики

В исследование были рандомизированы 296 пациентов в трех исследовательских центрах: 147 — в группу СРВ и 149 — в группу макрогола (рис. 1). Два пациента по одному из каждой подгруппы были исключены из ИТТ-популяции и популяции для оценки безопасности, поскольку они не приняли исследуемый препарат. Популяция для оценки безопасности на этом этапе включала 146 пациентов, которым был назначен СРВ, и 148 пациентов, которым был назначен макрогол. Однако из-за отклонений в назначении препаратов 2 пациента, изначально рандомизированных в группу макрогола, получили СРВ, и 1 пациент, изначально рандомизированный в группу СРВ, получил макрогол. Таким образом, в популяцию для оценки безопасности согласно фактически полученному лечению были включены 147 пациентов из группы СРВ и 147 пациентов из группы макрогола.

Двадцать пациентов из ИТТ-популяции не были включены в РР-популяцию: у 11 пациентов завершение колоноскопии в полном объеме не представлялось возможным (5 пациентов в группе СРВ: из-за рака (N = 1), по неуказанным техническим причинам (N = 3), из-за неполного обследования

и черно-белой видеозаписи (N = 1); 6 пациентов в группе макрогола: из-за обструктивного рака (N = 1), по неуказанным техническим причинам (N = 4), из-за отсутствия видеозаписи (N = 1)). В РР-популяцию были включены 139 пациентов из группы СРВ и 135 пациентов из группы макрогола.

Характеристики пациентов в целом были хорошо сбалансированы между группами СРВ и макрогола с сопоставимыми значениями среднего возраста, гендерного баланса и среднего индекса массы тела. У 43 (14,6 %) пациентов в популяции для оценки безопасности имелись ВЗК, равномерно распределенные между группами лечения. Исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1.

Анализ эффективности проводили у 274 пациентов, включенных в РР-популяцию (139 пациентов из группы СРВ и 135 пациентов из группы макрогола), и его результаты были подтверждены повторным анализом, проведенным у 294 пациентов ИТТ-популяции (146 пациентов из группы СРВ и 148 пациентов из группы макрогола).

Первичная конечная точка эффективности

В РР-популяции скорректированная доля пациентов с успешной общей подготовкой кишечника (общая оценка по шкале BBPS ≥ 6 баллов) была высокой в обеих группах лечения: 97,2 % пациентов (95 % ДИ: 89,5–99,3) в группе СРВ по сравнению с 97,7 % (95 % ДИ: 90,7–99,4) в группе макрогола (табл. 2). Наблюдалось скор-

Таблица 2. Успешная общая подготовка кишечника (РР-популяция)

Table 2. Successful Bowel Preparation (PP Population)

	СРВ OSS (N = 139)	Макрогол Macrogol (N = 135)
Успешная общая подготовка Successful preparation		
Да, n (%) Yes, n (%)	135 (97,1)	132 (97,8)
Нет, n (%) No, n (%)	4 (2,9)	3 (2,2)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95% CI) [a]	97,2 (89,5;99,3)	97,7 (90,7;99,4)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95% CI) [a]	-0,5 (-4,2;3,3)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории; РР — популяция пациентов, завершивших исследование по протоколу.

[a] Рассчитывалось с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу (≤ 65 лет; > 65 лет), пол и наличие ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется).

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category; PP — per protocol.

[a] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD).

Таблица 3. Анализ чувствительности — успешная общая подготовка кишечника (ИТТ-популяция)
Table 3. Sensitivity Analysis — Successful Bowel Preparation (ITT Population)

	СРВ OSS (N = 146)	Макрогол Macrogol (N = 148)
Успешная общая подготовка Successful bowel preparation		
Да, n (%) Yes, n (%)	136 (93,2)	136 (91,9)
Нет, n (%) No, n (%)	4 (2,7)	6 (4,1)
Данные отсутствуют [a], n (%) No data [a], n (%)	6 (4,1)	6 (4,1)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [b] Adjusted proportion (95% CI) [b]	98,2 (92,2;99,6)	96,9 (89,2;99,2)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [b] Adjusted difference between the groups (95% CI) [b]	1,3 (-2,4;4,9)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории.

[a] Данные считались отсутствующими у пациентов, которые получали исследуемый препарат и у которых проводилась колоноскопия, но у которых отсутствовала поддающаяся анализу оценка по шкале BBPS или у которых колоноскопия не проводилась по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью. [b] Рассчитывалось с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу (≤ 65 лет; > 65 лет), пол и наличие ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется).

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category.

[a] Data was considered absent for those patients who took the preparation under study and underwent colonoscopy, but did not show an assessable BBPS, or did not undergo the colonoscopy for reasons unrelated to safety or efficacy.

[b] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD).

ректированное различие -0,5 %, подтвердившее «не меньшую эффективность» СРВ по сравнению с макроголом, поскольку нижняя граница 95%-го ДИ для различия (-4,2–3,3) была выше заранее определенного порога «не меньшей эффективности» (-15 %).

«Не меньшая эффективность» также была продемонстрирована в ИТТ-популяции, поскольку рассчитанная нижняя граница 95%-го ДИ для скорректированного различия (1,3 %, 95 % ДИ от -2,4–4,9) была выше заранее определенного порога «не меньшей эффективности» (-15 %) (табл. 3).

Первичный анализ эффективности, проведенный по подгруппам, подтвердил отсутствие каких-либо значимых с клинической точки зрения различий в любой из подгрупп, хотя число пациентов было небольшим (анализ проводился по следующим подгруппам: исследовательский центр, возраст, пол и наличие ВЗК). В таблице 4 представлены результаты первичного анализа эффективности по исследовательским центрам.

Вторичные конечные точки эффективности

Общая оценка качества подготовки толстой кишки и оценка для каждого отдела

В ИТТ-популяции средняя ($\pm$ СО) общая оценка по шкале BBPS была достоверно выше в группе СРВ ($8,2 \pm 1,2$) по сравнению с группой макрогола ($7,9 \pm 1,4$, $p = 0,0256$). Скорректированное различие между группами составило 0,3 % (95 % ДИ: 0,04–0,62). Кроме того, средняя оценка по шкале BBPS для некоторых отделов также была достоверно выше в группе СРВ по сравнению с группой макрогола: для восходящей ободочной кишки ($p = 0,0249$) и поперечной ободочной кишки ($p = 0,0382$). Такая тенденция не была подтверждена в РР-популяции.

Выявление патологических образований

В целом полипы были выявлены более чем у 25 % пациентов в обеих группах (табл. 5). Статистически значимого различия между группами лечения в скорректированных значениях частоты выявления полипов или других образований в обеих популяциях обнаружено не было. При анализе

Таблица 4. Анализ по исследовательским центрам — успешная общая подготовка кишечника (ИТТ-популяция)**Table 4.** Subgroup Analysis by Centre: Successful Bowel Preparation (ITT Population)

	Кол-во пациентов (ИТТ) Number of patients (ITT)	CPB OSS (N = 146) n/скорректированная доля (95 % ДИ) [a] n/adjusted proportion (95 % CI) [a]	Макрогол Macrogol (N = 148) n/скорректированная доля (95 % ДИ) [a] n/adjusted proportion (95 % CI) [a]	Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]
Всего Overall	294	136/98,2 (92,2;99,6)	136/96,9 (89,2;99,2)	1,3 (-2,4;4,9)
Центр [c] Centre [c]				
643001 [b]	99	47/НВ 47/NC	50/НВ 50/NC	НВ NC
643002	126	59/97,0 (74,0;99,7)	58/93,3 (62,7;99,1)	3,7 (-3,9;11,4)
643003	69	30/93,8 (71,7;98,9)	28/91,5 (69,7;98,0)	2,3 (-10,5;15,1)

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории; НВ — не поддается вычислению.

[a] Рассчитывалось с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу (≤ 65 лет; > 65 лет), пол и статус ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется) — при общем анализе и без соответствующей подгруппы в анализе по подгруппам.

[b] При достижении успешной общей подготовки кишечника у всех пациентов в подгруппе вычисление статистических показателей не представлялось возможным.

[c] Результаты оценивались как «отсутствующие данные» у пациентов, которые получали исследуемый препарат и у которых проводилась колоноскопия, но у которых отсутствовала поддающаяся анализу оценка по шкале BBPS или у которых колоноскопия не проводилась по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью (6 пациентов в группе CPB и 6 пациентов в группе макрогола).

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category; NC — cannot be calculated.

[a] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD) in the overall analysis and without the corresponding subgroup in the subgroup analyses.

[b] Calculation of statistical data was not possible under the achievement of successful bowel preparation in all the patients in a subgroup.

[c] Data was considered absent for those patients who took the preparation under study and underwent colonoscopy, but did not show an assessable BBPS, or did not undergo the colonoscopy for reasons unrelated to safety or efficacy (for 6 patients in the OSS group and 6 patients in the Macrogol group).

по полу, возрастной группе или наличию ВЗК значения частоты выявления патологических образований между группами CPB и макрогола были сопоставимы.

Полнота колоноскопии и длительность ее проведения

В ИТТ-популяции скорректированная доля пациентов, у которых колоноскопия была выполнена в полном объеме, была высокой в группе CPB и группе макрогола (98,1 % (141 пациент) и 98,1 % (144 пациента) соответственно), и между группами не было выявлено статистически значимого различия ($p = 0,9927$). Между группой макрогола и группой CPB не было зарегистрировано статистически значимого различия ($p = 0,7039$) в среднем времени введения колоноскопа, определяемого как время с момента введения колоноскопа в прямую

кишку до момента достижения слепой кишки. Кроме того, каких-либо различий между подгруппами (возраст, пол, исследовательский центр и наличие ВЗК) также выявлено не было.

Оценка удовлетворенности исследователя

Удовлетворенность исследователя результатами подготовки к процедуре определялась на основании средней оценки по шкале Лайкерта — для общей оценки исследователем, и длительностью проведения колоноскопии. В ИТТ-популяции средняя ($\pm$ CO) оценка по шкале Лайкерта составила $3,0 \pm 0,6$ в группе CPB и $2,9 \pm 0,7$ в группе макрогола без статистически значимого различия между группами ($p = 0,1889$). У ≥ 80 % пациентов в каждой группе оценка по шкале Лайкерта составляла 3 или 4 балла, что указывало на удовлетворенность исследователя качеством

Таблица 5. Выявление патологических образований (ИТТ-популяция)

Table 5. Detection of Lesions (ITT Population)

Образование Lesion Статистическая категория Statistical category	СРВ OSS (N = 146)	Макрогол Macrogol (N = 148)
Выявление полипов Detection of polyps		
Нет, n (%) No, n (%)	105 (71,9)	98 (66,2)
Да, n (%) Yes, n (%)	40 (27,4)	50 (33,8)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95 % CI) [a]	28,0 (18,5;39,9)	34,9 (24,2;47,4)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]	-6,9 (-17,5;3,6)	
Значение Р [a] P-value [a]	0,2199	
Выявление других патологических образований Detection of other lesions		
Нет, n (%) No, n (%)	123 (84,2)	123 (83,1)
Да, n (%) Yes, n (%)	22 (15,1)	25 (16,9)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95 % CI) [a]	13,9 (7,8;23,6)	15,5 (9,0;25,2)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]	-1,6 (-9,6;6,5)	
Значение Р [a] P-value [a]	0,7086	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n = количество пациентов в категории.

[a] Рассчитывалось с помощью модели логистической регрессии с использованием исследовательского центра, возрастной группы (≤ 65 лет; > 65 лет), пола и наличия ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется) в качестве ковариат.

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category.

[a] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status as covariates.

подготовки: оценка 3 балла означает отсутствие плотных каловых масс, наличие прозрачной остаточной жидкости; оценка 4 балла означает отсутствие каловых масс и остаточной жидкости, т.е. кишку, свободную от содержимого. Сопоставимые результаты наблюдались и в РР-популяции. Ни в РР-популяции, ни в ИТТ-популяции между группой СРВ и группой макрогола статистически значимых различий в длительности проведения колоноскопии не отмечалось.

Оценка комплаенса пациентов

В ИТТ-популяции в группе СРВ подготовку кишечника в полном объеме завершили значительно большее количество пациентов, чем в группе ма-

крогола, при этом скорректированная доля пациентов составила 95,7 % (141/146 пациентов) и 82,3 % (125/148, значение $p = 0,0011$) соответственно (табл. 6). Весь запланированный объем жидкости в группе СРВ не приняли 5 пациентов (3,4 %), а в группе макрогола — 23 пациента (15,5 %).

Количество пациентов в каждой подгруппе было небольшим, поэтому формальное сравнение не проводилось; однако наибольшее различие в показателях комплаенса пациентов между группами лечения наблюдалось в одном из трех исследовательских центров, в котором отмечалась более низкая приверженность к режиму приема обоих препаратов, но в большей степени — макрогола.

Таблица 6. Оценка комплаентности (ИТТ-популяция)

Table 6. Compliance (ITT Population)

Принят весь запланированный объем All planned dosage taken	СРВ OSS (N = 146)	Макрогол Macroglol (N = 148)
Да, n (%) Yes, n (%)	141 (96,6)	125 (84,5)
Нет, n (%) No, n (%)	5 (3,4)	23 (15,5)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95 % CI) [a]	95,7 (89,4;98,3)	82,3 (70,4;90,1)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]	13,4 (6,4;20,3)	
Значение P [a] P-value [a]	0,0011	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории.

[a] Рассчитывалось с помощью модели логистической регрессии с использованием исследовательского центра, возрастной группы (≤ 65 лет; > 65 лет), пола и наличия ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется) в качестве ковариат.

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category.

[a] Calculated using a logistic regression adjusted for the research centre, age group (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD) as covariates.

Примечательно, что в этом исследовательском центре пациенты были в основном амбулаторными.

Оценка безопасности и переносимости

В обеих группах регистрировались связанные с принимаемыми препаратами симптомы: тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе или дискомфорт в области живота, при этом максимальная частота развития любого из этих симптомов не превышала 25 %. Случаи вздутия живота, боли в животе или дискомфорта в области живота, как правило, были легкой степени.

Наиболее часто регистрировавшимся у пациентов симптомом была тошнота (27,9 % в группе СРВ и 12,9 % в группе макрогола). Доля пациентов, у которых развивалась тошнота, была значительно выше в группе СРВ, чем в группе макрогола (37 пациентов [25,2 %] по сравнению с 15 пациентами [10,2 %] после приема первой дозы препарата ($p = 0,0008$) и 29 пациентов [19,7 %] по сравнению с 10 пациентами [6,8 %] после приема второй дозы препарата ($p = 0,0016$)).

Выраженность симптомов у пациентов была достоверно выше в группе СРВ по сравнению с группой макрогола, но оставалась низкой в обеих группах исследования (после приема первой дозы препарата средняя ($\pm$ СО) выраженность симптомов составила $0,6 \pm 1,1$ в группе СРВ и $0,4 \pm 0,9$ в группе макрогола; после приема второй дозы оценка снизилась). Как правило, НЯ были легкой степени.

Ухудшение имевшейся до начала исследования гиперурикемии наблюдалось более чем у 10 % пациентов в обеих группах, но приступы подагры не регистрировались.

Во время исследования в каждой группе отмечено развитие или ухудшение имевшейся до начала исследования гипербилирубинемии у 6 % пациентов, а у 4 % пациентов в обеих группах зарегистрировано повышение уровней трансаминаз. Возможно, что к повышению уровня билирубина или отклонению от нормы трансаминаз могли привести сопутствующие заболевания (желчнокаменная болезнь, синдром Жильбера и лекарственно-индуцированное поражение печени).

Большинство случаев лабораторных изменений уровня билирубина и мочевой кислоты в обеих группах носили временный характер и не приводили к развитию каких-либо клинических последствий.

В исследование были включены сорок три пациента с ВЗК в неактивной фазе заболевания (СРВ: N = 22, макрогол: N = 21). У пациентов в группе СРВ регистрировалось незначительно большее количество нежелательных явлений, связанных с исследуемым лечением, чем у пациентов в группе макрогола (СРВ: 72,7 %, макрогол: 66,7 %), но это различие было ниже, чем зарегистрированное в популяции пациентов, не имевших в анамнезе ВЗК (СРВ: 60,8 %, макрогол: 42,1 %). Профиль переносимости препаратов у пациентов с наличием в анамнезе ВЗК не отличался от такового в общей

популяции пациентов, в частности по частоте тошноты, профиль безопасности не отличался от такового в общей популяции пациентов.

Обсуждение

В этом рандомизированном многоцентровом исследовании с централизованной оценкой первичной конечной точки (оценка по шкале BBPS) результаты анализа частоты успешной подготовки кишечника к колоноскопии в двух группах лечения подтвердили, что СРВ обладает «не меньшей эффективностью» по сравнению с макроголом (Фортранс®), обеспечивая сопоставимую степень очищения кишечника более чем у 97 % пациентов. Общий уровень успешной подготовки к колоноскопии оказался выше по сравнению с существующими рекомендациями по качеству подготовки кишечника (>97%), что свидетельствует об эффективности обоих изученных препаратов [18, 19]. Такая высокая эффективность подтверждается результатами других клинических исследований, в которых СРВ принимали в режиме дробного применения [19–21].

В целом полипы выявлены более чем у 25 % пациентов в обеих группах, что отражает клиническую значимость качественного очищения кишечника, обеспечиваемого обоими препаратами [2].

Исследователи были одинаково удовлетворены степенью очищения кишечника при применении пациентами как СРВ, так и макрогола, и результаты оценки удовлетворенности исследователей соответствовали другим независимым оценкам качества очищения кишечника, проведенным в этом исследовании.

При анализе данных по комплаенсу пациентов различие между двумя препаратами было очевидным. Комплаенс был значительно выше в группе СРВ по сравнению с группой макрогола (скорректированные доли составили 95,7 и 82,3 % соответственно, $p = 0,0011$). Поскольку объем раствора при приеме СРВ меньше, чем при приеме макрогола, такой результат являлся ожидаемым.

Частота развития симптомов, влияющих на оценку переносимости препаратов, как правило, была низкой в обеих группах, при этом максимальная частота регистрировавшихся симптомов составляла примерно 25 % в группах лечения. Оценка выраженности симптомов у пациентов была выше в группе СРВ после приема обеих доз препарата, что отражает более высокую долю пациентов, у которых развивались симптомы, связанные с исследуемым препаратом, в частности тошнота. Однако средняя оценка выраженности была низкой: <1 балла в обеих группах по шкале от 0 до 11; поэтому несмотря на то, что эти данные были статистически значимы, они не были расценены как значимые с клинической точки зрения. В предыдущих исследованиях был сделан вывод о том, что развитие тошноты связано

с быстрым (менее чем за 30 минут) употреблением осмотического раствора. Кроме того, тошнота чаще развивалась у пациентов, принимавших СРВ, по сравнению с пациентами, принимавшими пикосульфат натрия с цитратом магния [22]. В этом исследовании более высокая частота развития тошноты не оказала какого-либо влияния на комплаенс пациентов. Различие между обеими группами лечения в отношении других симптомов (вздутие живота, схваткообразные боли в животе или рвота) не было значимым. В целом доля пациентов, у которых развивались симптомы, связанные с исследуемым препаратом, была меньше, чем в других исследованиях с применением СРВ у взрослых [20, 21, 22].

Ухудшение имевшейся до начала исследования гиперурикемии наблюдалось у 10 % пациентов в обеих группах, и у большинства пациентов повышение уровня мочевой кислоты носило транзиторный характер без значимых клинических последствий после окончания терапии. Приступы подагры не регистрировались ни у одного пациента. Временное повышение уровня мочевой кислоты в крови соответствует данным, приведенным в ОХЛП для обоих препаратов.

При приеме внутрь растворов на основе ПЭГ и сульфатных растворов часто регистрируются временные нарушения электролитного баланса [19, 20, 23, 24]. Изменение уровней электролитов также может быть обусловлено потреблением низкого количества калорий, связанным с ограничениями в питании.

По результатам ретроспективного анализа данных из базы данных по безопасности [25] у пациентов, которые получали СРВ или другие препараты для очищения кишечника, не отмечалось каких-либо значимых различий в частоте отклонений от нормы электролитного состава сыворотки крови и изменений уровня мочевой кислоты (0,86 % для СРВ, 1,37 % для других препаратов, $p = 0,257$).

СРВ противопоказан в активной фазе язвенного колита и болезни Крона. В этом исследовании 15 % включенных пациентов имели диагноз ВЗК и находились в неактивной фазе заболевания. Профиль безопасности препарата у пациентов с ВЗК не отличался от такового в общей исследуемой популяции.

Заключение

В заключение следует отметить, что результаты анализа частоты успешной подготовки кишечника к колоноскопии, полученные в обеих группах, подтвердили, что СРВ обладает «не меньшей эффективностью» по сравнению с макроголом, обеспечивая сопоставимую степень очищения кишечника. Исследователи были одинаково удовлетворены степенью очищения кишечника при применении пациентами как СРВ, так и макрогола. Показатели

безопасности и переносимости были сравнимы как в общей исследуемой популяции, так и в отдельных подгруппах, включая пациентов с ВЗК. В группе СРВ весь запланированный объем прини-

мало большее количество пациентов по сравнению с группой макрогола, а выявленное различие было расценено как клинически значимое. В целом препараты переносились хорошо.

Литература / References

1. Rembacken B., Hassan C., Riemann J.F. et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2012;44(10):957–68.
2. Froehlich F., Wietlisbach V., Gonvers J.J. et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):378–84.
3. Harewood G.C., Sharma V.K., de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):76–9.
4. Johnson D.A., Barkun A.N., Cohen L.B. et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1528–45.
5. Enestvedt B.K., Tofani C., Laine L.A. et al. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1225–31.
6. Belsey J., Epstein O., Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):373–84.
7. Kilgore T.W., Abdinoor A.A., Szary N.M. et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1240–5.
8. DiPalma J.A., Wolff B.G., Meagher A., Cleveland M.V. Comparison of reduced volume versus four liters sulfate-free electrolyte lavage solutions for colonoscopy colon cleansing. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2187–91.
9. Clark R.E., Godfrey J.D., Choudhary A. et al. Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4):319–24.
10. ASGE Standards of Practice Committee, Saltzman J.R., Cash B.D., Pasha S.F., Early D.S. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781–94.
11. Full Prescribing Information for SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) Oral Solution. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
12. Summary of Product Characteristics for Izinova. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65236258&typedoc=R>
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ФОРТРАНС® [Instruction on the use of the medicinal preparation FORTTRANS® (In Rus.)]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac0cf5d3-890c-4108-90c0-a618b6990286&t=5efc1be3-fb57-4e2f-913e-9701edfb0d5d
14. Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G. et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):620–5.
15. Wang H.S., Lin J.K. A randomized prospective trial of bowel preparation for colonoscopy with Fortrans compared with Bisacodyl. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(6):364–9.
16. Sharma V.K., Chockalingham S.K., Ugheoke E.A. et al. Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(2):167–71.
17. Di Palma J.A., Rodriguez R., McGowan J. et al. A randomized clinical study evaluating the safety and efficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(9):2275–84.
18. Hassan C., Bretthauer M., Kaminski M.F. et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2013;45(2):142–50.
19. Kaminski M., Thomas-Gibson S., Bugajski M. et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2017;49(4):378–97.
20. Rex D.K., Di Palma J.A., Rodriguez R. et al. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulphate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(2):328–36.
21. Yang H.J., Park S.K., Kim J.H. et al. Randomized trial comparing oral sulfate solution with 4-L polyethylene glycol administered in a split dose as preparation for colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):12–8.
22. Rex D.K., DiPalma J.A., McGowan J., Cleveland M.V. A comparison of oral sulfate solution with sodium picosulfate: magnesium citrate in split doses as bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):1113–23.
23. Jeong S., Lee S.G., Kim Y. et al. Differences in clinical chemistry values according to the use of two laxatives for colonoscopy. *Clin Biochem*. 2014;47(12):1047–51.
24. Lee K.J., Park H.J., Kim H.S. et al. Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3041–8.
25. Anastassopoulos K., Farraye F.A., Knight T. et al. A Comparative Study of Treatment-Emergent Adverse Events Following Use of Common Bowel Preparations among a Colonoscopy Screening Population: Results from a Post-Marketing Observational Study. *Digest Dis Sci*. 2016;61:2993–3006.

Сведения об авторах

Федоров Евгений Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением оперативной эндоскопии ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: efedo@mail.ru;

119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

Веселов Виктор Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: profveselov@mail.ru;

123423, Россия, г. Москва, ул. Салая Адиля, д. 2.

Кашин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, зав. отделением эндоскопии ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница».

Контактная информация: s_kashin@mail.ru;

150054, Россия, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 67.

Тихомирова Екатерина Валерьевна — врач-эндоскопист ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы», аспирант кафедры общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katerina-t-91@mail.ru;

119620, г. Москва, ул. Волынская, д. 7.

Веселов Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, руководитель отдела по организационной работе и развитию колопроктологической службы ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: a_veselov82@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Салая Адиля, д. 2.

Завьялов Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница».

Контактная информация: zavialoff@mail.ru;

150054, Россия, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 67.

Корновски Анна — компания «Ипсен Фарма», Булонь-Бийанкур, Франция.

Горская Татьяна Евгеньевна — компания «Ипсен», Москва.

Вольто Магали — компания «Ипсен Фарма», Лез Ули, Франция.

Поншон Тьерри — больница Эдуарда Херрио, гастроэнтерологическое отделение, корпус Н, ГСП г. Лион.

Information about the authors

Evgeny D. Fedorov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Scientific Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Operational Endoscopy, Moscow City Clinical Hospital No. 31.

Contact information: efedo@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskoy str., 42.

Viktor V. Veselov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Endoscopic Diagnostics and Surgery Department, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: profveselov@mail.ru;

123423, Moscow, Salama Adylya str., 2.

Sergey V. Kashin — Cand. Sci. (Med), Head of the Endoscopy Department, Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital.

Contact information: s_kashin@mail.ru;

150054, Yaroslavl, Oktyabrya ave., 67.

Ekaterina V. Tikhomirova — Endoscopist, Moscow City Clinical Hospital No. 31; Postgraduate researcher, Department of General and Specialized Surgery, Lomonosov Moscow State University; Researcher, Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: katerina-t-91@mail.ru;

119620, Moscow, Volynskaya str., 7.

Alexey V. Veselov — Cand. Sci. (Med), Head of the Department for Organizational Work and Development of the Coloproctology Service, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: a_veselov82@mail.ru;

123423, Moscow, Salama Adylya str., 2.

Dmitry V. Zavyalov — Cand. Sci. (Med), Endoscopist, Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital.

Contact information: zavialoff@mail.ru;

150054, Yaroslavl, Oktyabrya ave., 67.

Anne Kornowski — Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt, France.

Tatyana E. Gorskaya — Ipsen, Moscow.

Magali Volteau — Ipsen Pharma, Les Ulis, France.

Thierry Ponchon — Hospital Édouard Herriot, Pavillon H, Lyon Cedex, France.

Поступила: 07.11.2018 Принята после доработки: 12.12.2018 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 07.11.2018 Revised: 12.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Диагноз синдрома раздраженного кишечника: должна ли быть онконастороженность?

А.А. Шептулин, Н.Л. Джахая, А.В. Седова

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

Цель обзора. Обосновать необходимость включения колоректального рака (КРР) в круг дифференциально-диагностического поиска при подозрении на синдром раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. В соответствии с последними Римскими критериями СРК IV пересмотра диагноза данного заболевания ставится главным образом на оценке клинических симптомов и данных объективного обследования при очень ограниченном перечне дополнительных исследований. При этом колоноскопия при подозрении на СРК проводится лишь больным старше 50 лет при наличии наследственной предрасположенности к КРР и обнаружении «симптомов тревоги». В настоящее время показано, что КРР может протекать под «маской» СРК. При этом нередко опухоли толстой и прямой кишки могут встречаться у пациентов моложе 50 лет при отсутствии наследственной предрасположенности к КРР и «симптомов тревоги». Это делает необходимым проведение колоноскопии всем больным с подозрением на СРК.

Заключение. В перечень заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза у больных с подозрением на СРК, следует обязательно включать КРР.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак, дифференциальный диагноз, колоноскопия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Джахая Н.Л., Седова А.В. Диагноз синдрома раздраженного кишечника: должна ли быть онконастороженность? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):76–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-76-80>

Irritable Bowel Syndrome Diagnosis: Should There Be Alertness to Cancer?

Arkady A. Sheptulin, Natiya L. Jahaya, Alla V. Sedova

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

Aim. To justify the need to include colorectal cancer (CRC) in the circle of differential diagnostic search for suspected irritable bowel syndrome (IBS).

Background. In accordance with the latest Rome IV criteria for IBS, its diagnosis is mainly based on the assessment of clinical symptoms and objective examination data with a very limited list of additional studies. In this case, colonoscopy for suspected IBS is performed only in patients aged over 50 years old, provided a hereditary predisposition to CRC and the “alarm symptoms” are detected. It has been recently shown that CRC can proceed under the “mask” of IBS. However, colorectal and rectal tumours are often found in patients younger than 50 years old in the absence of hereditary predisposition to CRC and “anxiety symptoms”. This makes it necessary to conduct colonoscopy for all patients with suspected IBS.

Conclusion. The list of diseases requiring differential diagnostics in patients with suspected IBS should always include CRC.

Keywords: irritable bowel syndrome, colorectal cancer, differential diagnosis, colonoscopy

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

For citation: Sheptulin A.A., Jahaya N.L., Sedova A.V. Irritable Bowel Syndrome Diagnosis: Should There Be Alertness to Cancer? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):76–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-76-80>

Согласно последним Римским критериям функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра, синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как функциональное заболевание кишечника, характеризующееся болями в животе, возникающими по меньшей мере 1 раз в неделю на протяжении последних 3 месяцев, связанными с актом дефекации и сочетающимися с изменениями частоты стула и консистенции кала, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [1]. Приведение этого определения в самом начале представляется очень важным, поскольку соответствие жалоб больного указанным признакам играет, по мнению разработчиков данных критериев, основополагающую роль при постановке диагноза СРК.

Если вернуться на несколько лет назад, то в соответствии с предшествующими «Римские критерии» III пересмотра (2006) при отсутствии «симптомов тревоги» (alarm symptoms) или «красных флагов» (red flags), к которым относятся наличие колоректального рака у родственников I степени родства, кишечных кровотечений (при отсутствии геморроя или анальной трещины), немотивированное похудание, анемия и др., предлагается ставить диагноз СРК, *всцело ориентируясь на соответствие жалоб больных «Римским критериям»*, считая их критериям «позитивного диагноза». Вот выдержки из этих рекомендаций: «При наличии типичных симптомов СРК и отсутствии «симптомов тревоги» требуется мало диагностических тестов...», «Диагноз СРК часто правильно ставится без обследования...», «Важно поставить диагноз СРК при первом визите больного к врачу...» [2].

N.J. Talley, один из признанных лидеров в изучении функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, выпустил для больных СРК научно-популярную книгу, в которой, обращаясь к ним, заключил раздел, посвященный диагностике данного заболевания, следующими словами: «Лучший тест (имеется в виду для диагностики СРК. — А.Ш.) — это “Римские критерии”.... Ваш доктор может быть вполне уверен, что у Вас СРК, если Ваши жалобы соответствуют Римским критериям (Your doctor can be pretty sure it's IBS if you fulfill the Roma criteria)» [3]. Как, оказывается, все просто! Больной сам себе ставит диагноз и отправляется к врачу: «А ну-ка, доктор, удостоверь, что у меня СРК; видишь, мои жалобы соответствуют Римским критериям!»

Понятно, что такой подход к диагностике СРК, неизбежно повышающий риск серьезных ошибок, не мог не вызвать обоснованных возражений. В российских и немецких рекомендациях по диагностике и лечению СРК отмечалось, что клинические симптомы СРК неспецифичны, в связи с чем этот диагноз является диагнозом исключения и может быть поставлен только после тщательного обследования больного [4, 5]. М. Camilleri, один из крупнейших специалистов в области диагностики и лечения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта,

на Европейской гастроэнтерологической неделе в своем докладе с показательным названием «СРК через 10 лет: взгляд внутрь хрустального шара» (IBS ten years from now: a look into the crystal ball) подчеркнул, что «диагноз СРК — это диагноз исключения» (irritable bowel syndrome — a diagnosis of exclusion) и что полное обследование больного должно вытеснять диагностику, основанную на рутинной оценке Римских критериев [6].

Аргументированные критические замечания заставили авторов новых Римских критериев СРК IV пересмотра (2016) внести в алгоритм диагностики данного заболевания определенные коррективы: «Ряд состояний, к числу которых относятся хронические воспалительные заболевания кишечника, целиакия, микроскопический колит... могут протекать под маской СРК, в связи с чем больным с подозрением на СРК может быть проведен ограниченный круг исследований» [1].

Справедливости ради следует отметить, что данный шаг вперед сопровождался при этом, образно говоря, двумя шагами назад: «Однако, — продолжили авторы, — у большинства пациентов, у которых клинические симптомы соответствуют критериям СРК и нет “симптомов тревоги”, необходимость в диагностических исследованиях должна быть минимальной... Врач должен ставить позитивный диагноз СРК, опираясь на оценку симптомов и ограниченный круг исследований. Использование “батарей” исследований у всех больных с подозрением на СРК неоправданно». Первостепенное внимание при этом было уделено сбору анамнеза с анализом привычек питания больного, его психосоциального статуса, результатам непосредственного обследования [1]. Безусловно, можно согласиться с авторами, что обнаружение у пациента асцита и гепатоспленомегалии исключает диагноз СРК. Но, положив руку на сердце, спросим себя: часто ли у больных, обращающихся к врачу с жалобами, характерными для СРК, при объективном обследовании мы выявляем асцит и гепатолиенальный синдром?

Если говорить о колоректальном раке (КРР), то, в отличие от российских и немецких рекомендаций по диагностике и лечению СРК, в Римских критериях IV пересмотра это заболевание не включено в круг дифференциально-диагностического поиска при обследовании больных с подозрением на СРК. Оно упоминается лишь в контексте наследственной предрасположенности к КРР, наличие которой рассматривается в одном ряду с «симптомами тревоги».

Как известно, решающую роль в диагностике органических заболеваний кишечника (в том числе и КРР) играет выполнение первичной колоноскопии. Авторы Римских критериев IV рекомендуют проводить ее лишь больным старше 50 лет при наличии «симптомов тревоги» и уже упоминавшегося отягощенного семейного анамнеза по КРР [1].

Постараемся дальше проанализировать, насколько указанный подход к постановке диагноза

СРК соответствует принципам онкологической настороженности. При оценке такого критерия, как возраст, изучение регистра больных с КРР в Калифорнии за период с 1990 по 2014 г. продемонстрировало, что из 349 176 находившихся в нем больных 9 % пациентов были моложе 50 лет [7]. Анализ статистических данных, касающихся больных с КРР, проведенный Национальным институтом рака в США, показал, что 12 % пациентов к моменту обнаружения опухоли были моложе 50 лет [8].

При общей тенденции к снижению заболеваемости КРР в США его частота среди лиц моложе 50 лет возрастает (у мужчин — на 1,5 % в год, у женщин — на 1,6 %) [9]. Е.А. Mayers и соавт., обнаружив среди 437 больных, оперированных по поводу КРР, 11,2 % пациентов моложе 50 лет, пришли к следующему заключению: «В США многие врачи ошибочно полагают, что колоректальный рак не свойствен лицам моложе 50 лет. Эта неверная концепция приводит к запоздалой диагностике рака и его выявлению уже на поздних стадиях» [10]. Таким образом, если определять показания к проведению колоноскопии исходя из возраста пациентов, то у каждого десятого пациента с КРР она не будет проведена своевременно. В результате такого подхода у больных с КРР старше 50 лет с момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходит в среднем 29,5 дня, а у пациентов моложе 50 лет — 217 дней [11]. Понятно, что все эти 7 месяцев больные велись с ошибочным диагнозом, включая СРК.

Другие показания, определяющие согласно Римским критериям IV пересмотра необходимость проведения колоноскопии при постановке диагноза СРК, также не вполне отвечают принципам онкологической настороженности. Так, наследственная предрасположенность отмечается лишь у 15–20 % больных КРР [12], и ее наличие, следовательно, может помочь в распознавании рака толстой и прямой кишки лишь у 1 из 5–6 больных с подозрением на СРК.

Что касается «симптомов тревоги», то, как свидетельствовали систематический обзор и метаанализ 205 исследований, включавших 119 443 больных КРР, большинство упомянутых симптомов (за исключением ректальных кровотечений с выделением темно-красной крови, а также пальпируемой в животе опухоли) имеют низкую чувствительность [13, 14], и в уже упоминавшихся немецких рекомендациях по диагностике и лечению СРК подчеркивается, что их отсутствие еще не свидетельствует в пользу наличия у больного СРК [5]. У 50–60 % больных с КРР в начальный период «симптомы тревоги» отсутствуют [15].

То, что КРР способен протекать под маской СРК, подтверждается целым рядом исследований. Так, при динамическом наблюдении 91 746 больных СРК и 183 746 лиц контрольной группы было отмечено, что в первые 2 года после постановки

диагноза СРК КРР у таких пациентов выявлялся в 7 раз чаще, чем в контрольной группе [16]. В другой работе, включавшей 57 851 пациента, было показано, что в первые 3 месяца после постановки данного диагноза частота обнаружения рака толстой кишки возрастала в 8,4 раза, а рака прямой кишки — в 4,8 раза [17]. Общий вывод, который можно сделать из данных исследований, очевиден: симптомы КРР первоначально неправильно интерпретировались у ряда больных как клинические проявления СРК.

Д.Т. Quach и соавт. провели колоноскопию 404 больным с клиническими симптомами, полностью соответствовавшими Римским критериям СРК III пересмотра. При этом у 4,7 % пациентов была диагностирована развернутая стадия аденомы, а у 2,2 % больных — инвазивный колоректальный рак [18].

Как отмечается в немецких рекомендациях по диагностике и лечению СРК, онкологическую настороженность при наличии симптомов СРК следует соблюдать не только в отношении КРР, но и применительно к раку яичников. Более чем у 85 % таких пациенток в период, предшествовавший обнаружению опухоли (в большинстве случаев на протяжении 6 месяцев), особенно на начальной стадии, наблюдались симптомы, сходные с таковыми при СРК [5].

Таким образом, как подчеркивается в российских и немецких рекомендациях по диагностике и лечению СРК, возможность КРР и других злокачественных новообразований (в частности, рака яичника) протекать под маской СРК делает необходимым полное обследование больных с подозрением на СРК, включающее в себя обязательное проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и колоноскопии [4, 5].

Разработчики Римских критериев нередко жалуются на то, что практические врачи при постановке диагноза не пользуются Римскими критериями, предпочитая проведение комплекса лабораторных и инструментальных исследований [19]. Попробуем объяснить, почему это происходит.

В начале 2004 г. в Москве состоялось узкое совещание, которое проводил М. Delvaux, член комитета по разработке готовившихся тогда Римских критериев СРК III пересмотра. Один из авторов данной статьи, участвовавший в работе совещания, выступая в дискуссии, касавшейся возможности постановки диагноза СРК на основании соответствия жалоб упомянутым критериям, подчеркнул, что российские врачи никогда не ставят диагноз СРК, ориентируясь на соответствие клинических симптомов данным критериям, а рассматривают этот диагноз как диагноз исключения, который правомерно ставить только после тщательного обследования больного с проведением УЗИ органов брюшной полости и колоноскопии. Выслушав выступление, М. Delvaux заметил: «Во Франции врачи поступают точно так же».

Практические врачи одинаковы во всех странах. Так, в Великобритании при постановке диагноза СРК в 73 % случаев проводилась колоноскопия, в 43 % случаев — УЗИ органов брюшной полости. Только 6 % врачей ставили диагноз на основании формального соответствия жалоб Римским критериям [20]. В Голландии только 7 % врачей общей практики и гастроэнтерологов используют критерии СРК как критерии «позитивного диагноза» (т.е. ставят диагноз СРК без обследования больного). F. Mearin, также известный специалист по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта, выступая на Американской гастроэнтерологической неделе, привел интересные данные анкетирования различных специалистов: только 30 % врачей общей практики считают возможным постановку диагноза СРК лишь на основании соответствия клинических симптомов Римским критериям, а остальные 70 % рассматривают этот диагноз как диагноз исключения. Среди гастроэнтерологов это соотношение составляет уже 40 и 60 %. А среди экспертов — 90 и 10 % [Mearin F. Lower gastrointestinal bowel disorders. AGA Institute Rome Foundation lectureship: the launching of Rome IV: what's new and why? Digwrestive Disease Week. San Diego, 2016. Oral presentation.]. Полагаем, что дан-

ные различия связаны с неодинаковым характером работы врачей, непосредственно занимающихся лечением больных и хорошо знающих, во что обходятся диагностические ошибки, и экспертов.

В заключение хотелось бы привести следующую параллель. Лет 20 назад на Европейской гастроэнтерологической неделе авторы одного из докладов представили результаты постановки больным диагноза функциональной диспепсии только на основании соответствия имевшихся симптомов Римским критериям, без проведения гастродуоденоскопии. Авторы отметили, насколько эффективным в стоимостном отношении оказалось такое обследование. Правда, добавили они, у двух больных не был своевременно распознан рак желудка. Председательствовавший на заседании известный испанский гастроэнтеролог J.-R. Malagelada заметил по этому поводу: «Обследование оказалось эффективным в стоимостном отношении только потому, что те двое больных своих адвокатов не прислали».

Конечно, нет никакой необходимости ежегодно повторять больным с уже установленным диагнозом СРК весь комплекс лабораторных и инструментальных исследований, но первичное обследование больных — во избежание диагностических ошибок — должно быть максимально полным.

Литература / References

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;150:1393–407.
2. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2016;130:1480–91.
3. Talley N.J. Conquering irritable bowel syndrome. 2 ed. — People's Medical Publishing House-USA Shelton, Connecticut, 2012. 175 p.
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2014;24(2):92–101. [Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Baranskaja E.K. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2014;24(2):92–101 (In Rus.).]
5. Layer P., Andresen V., Pehl C. et al. Guideline irritable bowel syndrome: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). Z. Gastroenterol. 49:237–93.
6. Camilleri M. IBS ten years from now: A look into the crystal ball. 21. United European Gastroenterology Week. Berlin, 2013. Oral presentation.
7. Ellis L., Abrahao R., McKinley M. et al. Colorectal cancer incidence trends by age, stage and racial/ethnic group in California, 1990–2014. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;27(9):1011–8.
8. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. Cancer statistics review. 1973–1997, National Cancer Institute. NIH Pub No 00-2789, Bethesda, MD, 2000.
9. Siegel R.L., Jemal A., Ward E.M. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009;18(6):1695–8.
10. Myers E.A., Feingold D.L., Forde K.E. et al. Colorectal cancer in patients under 50 years: a retrospective analysis of two institutions' experience. World J. Gastroenterol. 2013;19(34):5651–7.
11. Scott R.B., Rangel L.E., Osler T.M., Hyman N.H. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. Am. J. Surg. 2016;211(6):1014–8.
12. Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller L. et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rational. Gastroenterology. 1997;112:594–642.
13. Whitehead W.E., Palsson O.S., Feld A.D. et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:137–46.
14. Ford A.C., Veldhuyzen van Zanten S.J., Rodgers C.C. et al. Diagnostic utility of alarm features of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Gut. 2008;57(11):1545–53.
15. Juul J.S., Hornung B., Andersen B. et al. The value of using the faecal immunochemical test in general practice on patients presenting with non-alarm symptoms of colorectal cancer. Br J Cancer. 2018;119(4):471–9.
16. Hsiao C.W., Huang W.Y., Ke T.W. et al. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: a nationwide population-based study. Eur J Intern Med. 2014;25(1):82–6.
17. Norgaard M., Farkas D.K., Pedersen L. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. Br J Cancer. 2011;104(7):1202–6.
18. Quach D.T., Hiyama T., Nguyen T.A. et al. Asia-Pacific Colorectal Screening score: A useful tool to stratify risk for colorectal advanced neoplasms in Vietnamese patients with irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(1):150–5.
19. Thompson W.G. A world-view of IBS. In: Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment Camilleri M., Spiller R.C. (eds). London, Saunders; 2002:17–26.
20. Shekhar C., Syed Z., Patody N. et al. Prospective survey of functional gastrointestinal disorders in U.K. gastroenterological clinics and its management. 21. United European Gastroenterology Week. Abstracts. UEG Journal. 2013;1(suppl. 1):A242.

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1.

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

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

Information about the authors

Arkady A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics, Medical faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, building 1.

Natiya L. Jahaya — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Поступила: 03.12.2018 Принята после доработки: 16.01.2019 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 03.12.2018 Revised: 16.10.2019 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пангрол® панкреатин

Современный капсулированный ферментный препарат с высоким терапевтическим эффектом^{1,2}



Клинически доказано³:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВНПЖ*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2:32-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройство ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи. Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292, Пангрол® 25000 № ЛС001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan_03_2018_Modul Утверждено 01.2019.

**x2
ДЕЙСТВИЕ:**

- быстрый^{1, 2}
контроль секреции³
- защита слизистой^{4, 5}



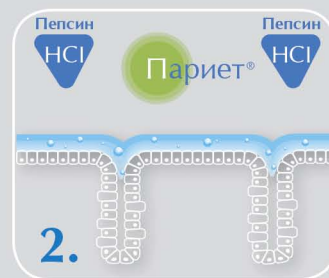
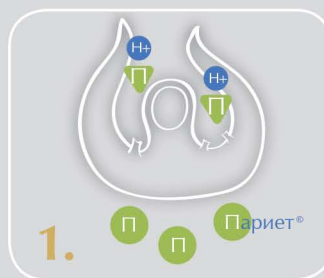
ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁶ ИПП*

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 протонной 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.