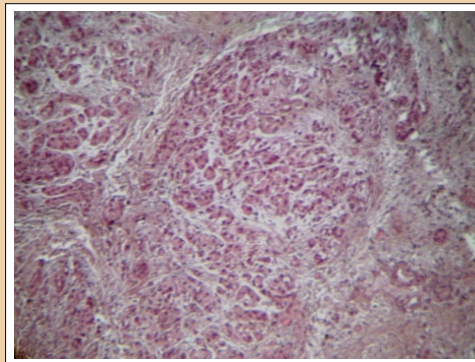
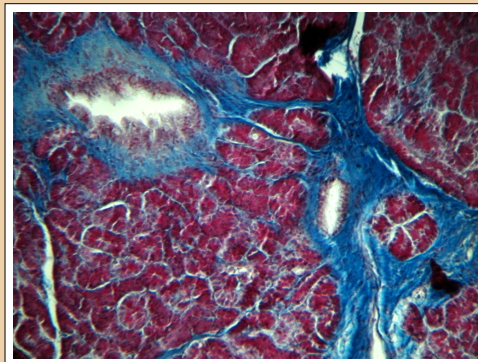
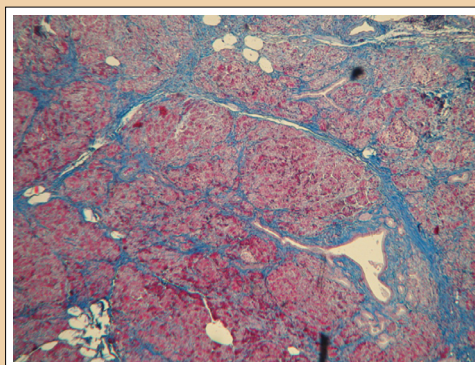
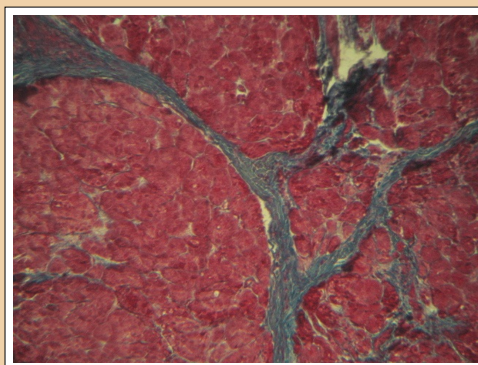




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Степени фиброза поджелудочной железы. Пояснения на с. 49–57
Degrees of pancreatic fibrosis. Explanations are given on p. 49–57

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



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

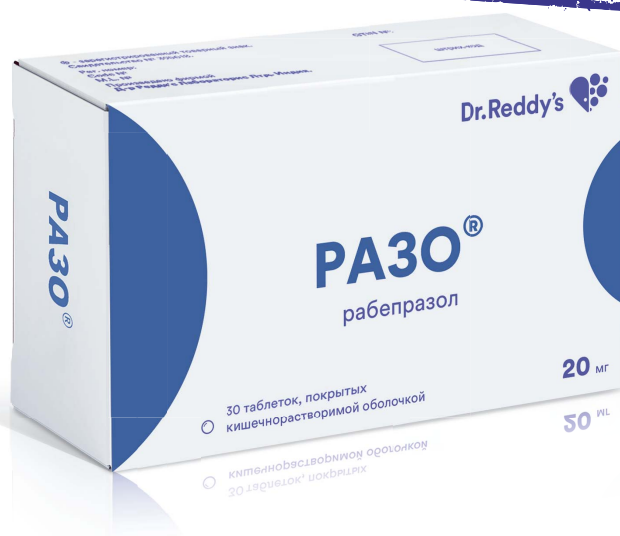


Низкий риск
лекарственного взаимодействия¹



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

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

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

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

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

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

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

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

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

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-иссле-

довательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

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

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

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

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

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

Alexander V. Nersesov — MD, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology

with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

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

Обзоры

<i>С.В. Готье, Р.А. Латыпов, А.Р. Монахов</i> Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени: обзор литературы	7
<i>А.М. Кузьминов, О.Ю. Фоменко, И.А. Мухин, С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, С.В. Белоусова</i> Функция анального сфинктера после геморроидэктомии.....	18

Оригинальные исследования

<i>Ю.Я. Шелкович</i> Роль Е-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.....	25
<i>А.Л. Шестаков, М.В. Хрусталева, М.Э. Шахбанов, Н.А. Булганина, Т.Т. Битаров, И.А. Боева, А.Т. Цховребов, И.А. Тарасова, О.В. Рыков, И.М. Селиванова, А.А. Безалтынных</i> Интраоперационная внутрипросветная эндоскопия при хирургическом лечении пациентов с дивертикулами пищевода различной локализации.....	33
<i>М.В. Фадеева, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин</i> Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка.....	38
<i>Н.Б. Губергриц, Е.А. Крылова, Ю.А. Гайдар</i> Проапоптотические протеазы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом.....	49
<i>Р.М. Курабекова, О.М. Цирульников, И.Е. Пашкова, Г.А. Олефиренко, О.Е. Гичкун, Л.В. Макарова, А.Р. Монахов, О.П. Шевченко</i> Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени.....	58
<i>В.В. Генкель, Р.Г. Портнова, Т.В. Антипина, И.И. Шапошник</i> Регионарная сосудистая жесткость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	66
<i>Н.А. Понкратова, П.В. Павлов, О.С. Шифрин</i> Распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка и инфекции <i>Helicobacter pylori</i> у больных язвенным колитом.....	74

Contents

Reviews

<i>Sergey V. Gautier, Robert A. Latypov, Artem R. Monakhov</i> Surgical Aspects of Split Liver Transplantation: a Review.....	7
<i>Alexander M. Kuzminov, Oksana Yu. Fomenko, Ivan A. Mukhin, Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik, Sharof T. Minbaev, Svetlana V. Belousova</i> Anal Sphincter Function After Hemorrhoidectomy.....	18

Original articles

<i>Yulia Ya. Shelkovich</i> The Role of E-Cadherin in the Assessment of Esophageal Mucosal Damage in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome.....	25
<i>Alexey L. Shestakov, Marina V. Khrustaleva, Magomed E. Shahbanov, Natalya A. Bulganina, Timur T. Bitarov, Irina A. Boeva, Alexander T. Tskhovrebov, Irina A. Tarasova, Oleg V. Rykov, Irina M. Selivanova, Aleksandr A. Bezaltynnykh</i> Intraoperative Intraluminal Endoscopy in the Surgical Treatment of Patients with Esophageal Diverticula of Various Localization.....	33
<i>Maria V. Fadeeva, Manana R. Skhirtladze, Vladimir T. Ivashkin</i> Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction.....	38
<i>Natalia B. Gubegritz, Elena A. Krylova, Yury A. Gaidar</i> Pancreas Proapoptotic Proteases in Patients with Chronic Pancreatitis.....	49
<i>Rivada M. Kurabekova, Olga M. Tsirulnikova, Irina E. Pashkova, Galina A. Olefirenko, Olga E. Gichkun, Larisa V. Makarova, Artem R. Monakhov, Olga P. Shevchenko</i> Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children.....	58
<i>Vadim V. Genkel, Roksana G. Portnova, Tatyana V. Antipina, Igor I. Shaposhnik</i> Regional Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease.....	66
<i>Natalia A. Ponkratova, Pavel V. Pavlov, Oleg S. Shifrin</i> Prevalence of Erosive-ulcerative Lesions of the Stomach and <i>Helicobacter Pylori</i> Infection in Patients with Ulcerative Colitis.....	74



Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени: обзор литературы

С.В. Готье^{1,2}, Р.А. Латыпов^{1,*}, А.Р. Монахов^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать хирургические аспекты выполнения сплит-трансплантации печени у пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени.

Основные положения. Сплит-трансплантация печени (СТП) — это методика, позволяющая получить два функциональных трансплантата от одного посмертного донора для одновременного спасения жизни двум реципиентам. Мировой клинический опыт применения СТП на данный момент составляет более трех десятилетий. Разработаны критерии, необходимые для проведения успешной СТП, основанные как на оценке качества трансплантата (возраст и антропометрические характеристики донора, лабораторные показатели, данные УЗИ, длительность пребывания в реанимации, а также интраоперационная макроскопическая оценка печени), так и на селекции реципиентов (в первую очередь соотношению роста-весовым характеристиками и применении коэффициента GRWR [graft-to-recipient weight ratio]). Применение этих критериев позволяет достигать результатов, сопоставимых с другими вариантами трансплантации печени (целой печени от посмертного донора или фрагментов печени прижизненного донора). Тем не менее остаются до конца не разрешенными вопросы оптимального выбора хирургической техники, которые включают в себя такие ключевые аспекты, как анатомический способ разделения (левый латеральный сектор и расширенная правая доля; анатомические левая и правая доли печени), оптимальный метод разделения (*ex situ* или *in situ*) и др. Важными остаются вопросы логистики применения СТП, в том числе принципы аллокации трансплантатов. Не меньшее значение имеют и этические аспекты, так как теоретически широкое внедрение методики СТП может увеличить риск потери трансплантата. Требуют дальнейшего изучения ближайшие и отдаленные результаты СТП, что позволит составить более объективное мнение об эффективности методики.

Заключение. СТП демонстрирует хорошие результаты как в ближайшем, так и в отдаленном периоде. Ключевыми аспектами при выполнении СТП являются глубокое понимание вариантной анатомии печени и высокий уровень владения резекционной хирургией печени. Активное применение СТП позволяет увеличить пул донорских органов, что имеет большое значение в условиях постоянного их недостатка.

Ключевые слова: сплит-трансплантация печени, левый латеральный сектор, расширенная правая доля, посмертный донор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Готье С.В., Латыпов Р.А., Монахов А.Р. Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени: обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-7-17>

Surgical Aspects of Split Liver Transplantation: a Review

Sergey V. Gautier^{1,2}, Robert A. Latypov^{1,*}, Artem R. Monakhov^{1,2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Aim. To analyse the surgical aspects of performing a split liver transplantation in patients with end-stage liver disease.

Key findings. Split liver transplantation (SLT) is a technique allowing two functional grafts to be obtained from one deceased donor to simultaneously save the lives of two recipients. The global clinical experience of SLT application currently comprises more than three decades. Criteria necessary for successful SLT were developed, based both on assessment of graft quality (age and anthropometric characteristics of the donor, laboratory parameters, ultrasound data, length of stay in intensive care, as well as macroscopic intraoperative assessment of the liver), and on the se-

lection of recipients (primarily in accordance with the height-weight characteristics and the use of the GRWR [graft-to-recipient weight ratio]). The use of these criteria allows the results to be achieved comparable to other types of liver transplantation (a whole liver from a deceased donor or liver fragments of an intravital donor). However, issues involved with the optimal choice of surgical techniques remain to be solved, which include such key aspects as the anatomical method of separation (left lateral section and extended right lobe; anatomical left and right lobes of the liver), an optimal method of separation (*ex situ* or *in situ*) and others. The issues of logistics of the SLT application, including the principles of allocation of transplants, also remain significant. Ethical aspects are equally important, since, theoretically, the widespread introduction of the SLT technique may increase the risk of graft loss. The immediate and long-term SLT results require further study, which makes it possible to form a more objective opinion on the effectiveness of the technique.

Conclusion. SLT shows good results both in the near and in the remote period. The key aspects of SLT performing are a deep understanding of the variant anatomy of the liver and a high level of knowledge of liver resection surgery. The active use of SLT allows the pool of donor organs to be increased, which is of great importance under the conditions of their permanent lack.

Keywords: split liver transplantation, left lateral section, extended right lobe, deceased donor

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

For citation: Gautier S.V., Latypov R.A., Monakhov A.R. Surgical Aspects of Split Liver Transplantation: a Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-7-17>

В 1988 г. R. Pichlmaier впервые внедрил идею «разделения» печени от посмертного донора на два фрагмента с возможностью их использования у ребенка и взрослого пациента [1]. В дальнейшем, опираясь на эту методику, были получены доле-вые трансплантаты с возможностью транспланта-ции двум взрослым реципиентам, тем самым была продемонстрирована техническая выполнимость сплит-трансплантации печени как взрослым, так и детям [2].

Согласно Всемирному трансплантационному регистру и Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно выполняется более 27 тысяч трансплантаций печени, из которых сплит-трансплантация составляет всего лишь 1–4 % [3–5]. По данным разных стран, популяция посмертных доноров в среднем составляет от 10–12 до 45–47 на миллион населения [6, 7]. Однако число реципиентов в листе ожидания увеличивается с каждым годом [8].

В РФ методику «сплит» впервые применил С.В. Готье в 2008 г. [9]. В настоящее время в НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова в период с февраля 2008 по август 2018 г. выполнены 22 сплит-трансплантации печени 44 реципиентам, что является наибольшим опытом применения данной методики в нашей стране.

Концепция «разделения» одной печени для двух пациентов стала новым прорывом в области трансплантации печени, она нашла признание во многих трансплантационных центрах мира и в настоящее время является признанным методом.

Исторические аспекты

С. Couinaud в 1957 г. впервые описал сегментарную анатомию печени, что впоследствии стало основой концепции анатомических резекций печени и оказало влияние и на новые подходы в трансплантации печени [10].

Впервые в 1984 году H. Bismuth и D. Houssin сообщили об использовании редуцированного транс-

плантата печени у детей [11]. Эта техника быстро нашла свое место в лечении терминальных стадий заболеваний печени у педиатрического контингента больных [12] и сократила смертность в период ожидания трансплантации. Однако при использовании этого хирургического подхода оставшийся фрагмент печени становился ненужным и утили- зировался [13].

У истоков трансплантации фрагментов печени стояли наши современные соотечественники Э.И. Гальперин и В.И. Шумаков, которые в 1974 г. первые в мире осуществили гетеротопическую трансплантацию левой доли печени от умершего человека [14–17].

В 1988 г. R. Pichlmaier разработал метод раз- деления целого трансплантата печени, при кото- ром стало возможно использовать оба фрагмента для трансплантации ребенку и взрослому [18]. В том же году сразу несколько хирургических школ (три в Европе и одна в США) выполнили свои первые сплит-трансплантации с различными результатами (табл. 1).

Первый опыт нельзя назвать достаточно удач- ным, однако три реципиента фрагментов печени (2 ребенка и один взрослый) прожили более 12 лет (на момент публикации статьи 2002 г.).

Следует отметить, что во всех этих случаях раз- деление проходило *ex situ*, на препаровочном сто- лике вне организма донора.

Данная методика постепенно приобрела по- пулярность. Так, в европейских центрах ко вто- рой половине 90-х годов были выполнены первые серии сплит-трансплантаций *ex situ* с участием 160 реципиентов (табл. 2).

Общая выживаемость пациентов и трансплан- татов составила 75–90 и 67–83 % соответственно, что демонстрирует достаточно хорошие результа- ты. Частота осложнений отражена в таблице 3.

Североамериканские трансплантационные цен- тры, несмотря на высокий уровень развития пос- мертного донорства, в большинстве своем от-

Таблица 1. Первые попытки сплит-трансплантации *ex situ*
Table 1. First attempts of split liver transplantation *ex situ*

Страна / Трансплантационный центр / Автор Country / Transplantation centre / Author	Даты трансплантации, месяц, год Transplantation date, month, year	Дата публикации результатов, год Publication date, year	Реципиенты (тип трансплантата печени; возраст; диагноз) Recipients (liver graft type; age; diagnosis)	Исходы: Функция трансплантата — выживаемость реципиента Outcomes: Graft function — recipient survival	Линия резекции Resection line
Германия / Высшая медицинская школа Гановера / R. Pichlmayer и соавт. [19] Germany / Hannover Medical School / R. Pichlmayer et al. [19]	Февраль 1988 February 1988	1988	ЛЛС; 2 года; билиарная атрезия РПД; 63 года; первичный билиарный цирроз LLS; 2 years; biliary atresia ERL; 63 years; primary biliary cirrhosis	Ретрансплантация через 4 месяца — смерть Re-transplantation After 4 months — death > 12 years at the moment of publication	По umbilical-линии Along the umbilical line
Франция / Клиника Пол-Брюсс / Н. Bismuth и соавт. [20] France / Hôpital Paul-Brousse / Н. Bismuth et al. [20]	Май 1988 May 1988	1989	ЛД; 45 лет; фульминантная печеночная недостаточность (находился в ОРП) ПД; 55 лет; фульминантная печеночная недостаточность (находился в ОРП) ЛЛ; 45 years; fulminant hepatic failure (stayed at ICU) RL; 55 years; fulminant hepatic failure (stayed at ICU)	Восстановление печеночной функции, вышел из комы — умер на 20-е послеоперационные сутки (сепсис) Восстановление печеночной функции — смерть на 45-е послеоперационные сутки (ЦМВ-инфекция) Liver function recovery, emerging from coma — death on the 20th post-operative day (sepsis) Liver function recovery - death on 45 th post-operative day (CMV infection)	По линии Rex-Cantle Along the Rex-Cantle line
США / Кафедра хирургии Чикагского медицинского университета при детской больнице Уайлера / С. Broelsh и соавт. [21] USA / Surgical department of University of Chicago Wyler Children's Hospital / C. Broelsh et al. [21]	Июль 1988 July 1988	1990	ЛД; 3 месяца; подострая печеночная недостаточность (находился в ОРП) ПД; 7 месяцев; дефицит α1-антитрипсина ЛЛ; 3 months; subacute hepatic failure (stayed at ICU) RL; 7 months; α1 — antitrypsin deficiency	Восстановление печеночной функции — смерть на 2-е послеоперационные сутки (нарушение сердечной деятельности) >12 лет на момент публикации статьи Liver function recovery - death on 2 nd post-operative day (cardiac dysfunction) > 12 at the moment of publication	По линии Rex-Cantle Along the Rex-Cantle line
Бельгия / Клиника Сент-Люк / J.B. Otte и соавт. [22] Belgium / Cliniques Universitaires Saint-Luc / J.B. Otte et al. [22]	Ноябрь 1990 November 1990	1990	ЛЛС; 5 лет; тирозинемия РПД + почка (симультантная трансплантация); 55 лет; цирроз печени и хроническое отторжение почечного трансплантата LLS; 5 years; tyrosinemia ERL + kidney (simultaneous transplantation); 55 years; liver cirrhosis and chronic liver graft rejection	>12 лет на момент публикации статьи Смерть на 3-и послеоперационные сутки (грибковый сепсис) >12 at the moment of publication Death on 3 rd post-operative day (fungal sepsis)	По umbilical-линии Along the umbilical line

Примечание: ЛЛС — левосторонний латеральный сектор; РПД — расширенная правая доля; ЛД — левая доля; ПД — правая доля; ОРП — отделение реанимации и интенсивной терапии; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция.

Note: LLS-left lateral sector; ERL-extended right lobe; LL-left lobe; RL-right lobe; ICU- intensive care unit; CMV- cytomegalovirus infection.

Таблица 2. Результаты первых серий сплит-трансплантации методом *ex situ* в европейских центрах

Table 2. Results of first serial split liver transplantations *ex situ* in European centres

Страна / Трансплантационный центр Country / Transplantation centre	N	Взрослые Adults	Дети Children	% тяжелых (ургентных) пациентов % critical (urgent) patients	Выживаемость пациентов (%) Patient survival (%)			Выживаемость трансплантатов (%) Graft survival (%)		
					взрослые adults	дети children	общая выживаемость реципиентов (дети и взрослые) total recipient survival (children and adults)	взрослые adults	дети children	общая выживаемость реципиентов (дети и взрослые) total recipient survival (children and adults)
Франция / клиника Пол-Брюсс (1995 г.) [23] France / Hôpital Paul-Brousse (1995 y.) [23]	27	26	1	22	—	—	79	—	—	78
Великобритания / госпиталь Королевского колледжа (1988–1996 гг.) [24] Great Britain / King's College Hospital (1988–1996 y.) [24]	41	15	26	12	—	—	90	—	—	88
Франция / госпиталь Кошен [25] France / Hôpital Cochin [25]	16	6	10	75	—	—	75	—	—	69
Бельгия / клиника Сент-Люк (1988–1999 гг.) [26] Belgium / Cliniques Universitaires Saint-Luc (1988–1999 y.) [26]	53	23	30	28	83	83	83	73	77	75
Великобритания / госпиталь Бирмингем (1992–1996 гг.) [27] Great Britain / Hospital Birmingham (1992–1996 y.) [27]	23	9	14	58	77	78	78	—	—	67

носились к данной методике более осторожно, и к середине 90-х годов были опубликованы данные о сплит-трансплантации *ex situ* лишь 64 реципиентов (11 взрослых и 53 ребенка) (табл. 4).

В основном этот метод применялся у пациентов с ургентным статусом и в последующие несколько лет практиковался только в педиатрических центрах США [32]. Общая выживаемость пациентов

и трансплантатов не отличалась от европейских результатов, но первичная дисфункция трансплантата регистрировалась чаще (табл. 5).

Новый виток развития методика сплит-трансплантации приобрела с внедрением технологии разделения *in situ*, которую впервые в мире применила хирургическая школа Калифорнийского университета (Лос-Анджелес) в 1992 г. [33].

Таблица 3. Частота осложнений первых серий сплит-трансплантации методом *ex situ* в европейских трансплантационных центрах (%)

Table 3. Frequency of complications of first serial split liver transplantations *ex situ* in European transplantation centres (%)

Страна / Трансплантационный центр (период проведения трансплантаций) Country / Transplantation centre (transplantation period)	Кровотечение Bleeding	Первичная дисфункция трансплантата Primary graft dysfunction	Артериальный тромбоз Arterial thrombosis	Портальный тромбоз Portal thrombosis	Билиарные осложнения Biliary complications	Венозный тромбоз Vein thrombosis
Франция / клиника Пол-Брюсс (1995 г.) [23] France / Hôpital Paul-Brousse (1995) [23]	4	4	15	0	22	0
Великобритания / госпиталь Королевского колледжа (1988–1996 гг.) [24] Great Britain / King's College Hospital (1988–1996) [24]	5	0	2	0	14	0
Франция / госпиталь Кошен [25] France / Hôpital Cochin [25]	12	0	25	12	25	0
Бельгия / клиника Сент-Люк (1988–1999 гг.) [26] Belgium / Cliniques Universitaires Saint-Luc (1988–1999) [26]	2	6	3	0	19	2
Великобритания / госпиталь Бирмингем (1992–1996 гг.) [27] Great Britain / Hospital Birmingham (1992–1996 y.) [27]	8	4	4	0	12	2

Данная технология заключалась в разделении печени в организме посмертного донора, в условиях сохраненного кровообращения. Эти разработки вдохновили трансплантационную команду из медицинского центра в Гамбурге во главе с X. Rogiers. Несмотря на большой процент urgentных реципиентов, общая выживаемость реципиентов и трансплантатов была хорошей (табл. 6), кроме того, удалось снизить частоту первичной дисфункции трансплантатов (до 11 %) и билиарных осложнений (до 4 %) [34].

Таким образом, внутри одной методики появились и доказали свою состоятельность две различные технологии разделения: *ex situ* и *in situ* (в литературе также встречается определение *in vivo* и *ex vivo*).

Поскольку техника *ex situ* не требует продолжительного времени на эксплантацию органа, она обеспечивает более простую и лучшую координацию трансплантационных бригад. Однако этот метод пролонгирует холодовую и частично тепловую ишемию за счет дополнительных мероприятий, выполняемых на препаровочном столике (во время разделения *ex situ* печень погружается в холодный консервирующий раствор не полностью, из-за этого она может быть недостаточно охлажденной, что влечет за собой дополнительную тепловую ишемию). Не менее важным является риск значительного кровотечения и желчеистечения из ране-

вой поверхности печени [26]. Что касается метода *in situ*, то он требует более продолжительного времени эксплантации, что не всегда возможно из-за гемодинамической нестабильности донора и логистических проблем взаимодействия с другими эксплантационными бригадами. Но, несмотря на это, метод *in situ* сокращает время холодовой ишемии и минимизирует повторную тепловую ишемию, а также демонстрирует лучшие результаты по гемостазу раневой поверхности после реперфузии трансплантата [36].

В настоящее время не существует единого мнения относительно применения каждой из этих технологий разделения печени посмертного донора [34].

Критерии отбора посмертных доноров

Потребность в определении прогноза печеночной функции была значимой на ранней стадии развития сплит-трансплантации печени и традиционно ограничивалось органами от «идеальных» посмертных доноров. На сегодняшний день существуют вариации протоколов оценки пригодности посмертных доноров для проведения сплит-трансплантации, отличающиеся различной степенью расширенных критериев отбора (табл. 7).

Было доказано, что длительность периодов тепловой и холодовой ишемии является основным фактором развития ранней дисфункции трансплантата и/или ишемической холангиопатии [40].

Таблица 4. Результаты первых серий сплит-трансплантации методом *ex situ* в трансплантационных центрах СШАTable 4. Results of first serial split liver transplantations *ex situ* in USA centres

Трансплантационный центр (период проведения трансплантации) Transplantation centre (transplantation period)	Общее число Total amount	Взрослые Adults	Дети Children	% тяжелых (ургентных) пациентов % critical (urgent) patients	Выживаемость пациентов (%) Patient survival (%)			Выживаемость трансплантатов (%) Graft survival (%)		
					взрослые adults	дети children	общая (взрослые + дети) total recipient survival (children and adults)	взрослые adults	дети children	общая (взрослые + дети) total recipient survival (children and adults)
Кафедра хирургии Чикагского медицинского университета при детской больнице Уайлера (1988–1990 гг.) [28] Surgical department of University of Chicago Wyler Children's Hospital (1988–1990) [28]	30	5	25	26	20	67	50	20	48	43
Медицинский центр университета Небраски (1988–1991 гг.) [29] University of Nebraska Medical Center (1988–1991) [29]	10	1	9	73	—	—	69	—	—	67
Медицинский центр университета Висконсина (1994–1995 гг.) [30] University of Wisconsin Medical Center (1994–1995) [30]	12	5	7	58	—	—	91	—	—	72
Медицинский центр университета Темпл (Филадельфия) при детской больнице Святого Кристофера (1995–1996 гг.) [31] St. Christopher's Hospital for Children Temple University School of Medicine (1995–1996) [31]	12	0	12	50	—	—	75	—	—	75

Таким образом, чтобы минимизировать сроки консервации трансплантата, следует спланировать все этапы операции (донорский этап эксплантации органа, учесть длительность транспортировки до трансплантационного центра, гепатэктомия у реципиента, имплантация органа).

Оценка потенциальной пары донор — реципиент

Тщательная оценка соответствия размера трансплантата антропометрическим параметрам реципиента позволяет минимизировать осложнения в по-

слеоперационном периоде, связанной как с малым, так и с избыточным по размеру трансплантатом [4].

Когда реципиентом является ребенок, соотношение массы трансплантата к массе тела реципиента (GRWR: graft-recipient weight ratio), не должно превышать 4–5 % во избежание осложнений, связанных с большим объемом трансплантата по отношению к малой по размеру брюшной полости реципиента, что может привести к трудности закрытия послеоперационного доступа, дыхательной недостаточности, интраабдоминальной гипертензии. При возникновении такой проблемы транс-

Таблица 5. Частота осложнений первых серий сплит-трансплантации методом *ex situ* в трансплантационных центрах США (%)

Table 5. Frequency of complications of first serial split liver transplantations *ex situ* in USA transplantation centres (%)

Трансплантационный центр (период проведения трансплантаций) Transplantation centre (transplantation period)	N	Кровотечение Bleeding	Первичная дисфункция Primary graft dysfunction	Артериальный тромбоз Arterial thrombosis	Портальный тромбоз Portal thrombosis	Билиарные осложнения Biliary complications	Нарушение венозного оттока Vein thrombosis
Кафедра хирургии Чикагского медицинского университета при детской больнице Уайлера (1988–1990 гг.) [28] Surgical department of University of Chicago Wyler Children's Hospital (1988–1990) [28]	30	22	8	7	8	19	7
Медицинский центр университета Небраски (1988–1991 гг.) [29] University of Nebraska Medical Center (1988–1991) [29]	10	—	17	7	—	20	—
Медицинский центр университета Висконсина (1994–1995 гг.) [30] University of Wisconsin Medical Center (1994–1995) [30]	12	—	0	8	—	25	—
Медицинский центр университета Темпл (Филадельфия) при детской больнице Святого Кристофера (1995–1996 гг.) [31] St. Christopher's Hospital for Children Temple University School of Medicine (1995–1996) [31]	12	—	17	—	—	—	—

Таблица 6. Первые серии сплит-трансплантаций печени *in situ*

Table 6. First serial split liver transplantations *in situ*

Страна / Трансплантационный центр Country / Transplantation centre	N	Взрослые Adults	Дети Children	% тяжелых (ургентных) пациентов % critical (urgent) patients	Выживаемость пациентов (%) Patient survival (%)			Выживаемость трансплантата (%) Graft survival (%)		
					взрослые adults	дети children	общая (взрослые + дети) total recipient survival (children and adults)	взрослые adults	дети children	общая (взрослые + дети) total recipient survival (children and adults)
Германия / Университетская клиника Эппендорф (1994–1995 гг.) [35] Germany / University Medical Center Hamburg-Eppendorf (1994–1995) [35]	14	7	7	36	100	71	93	86	71	79
США / Медицинский центр Калифорнийского университета (1996–1997 гг.) [33] USA / California University Medical Center (1996–1997) [33]	28	14	12	58	86	100	92	79	92	86

Таблица 7. Протоколы селекции доноров в различных трансплантационных центрах
Table 7. Donor selection protocols in different transplantation centres

Автор, год, страна Author, year, country	Число наблюдений Number of observations	Возраст донора (лет) Donor age, (years)	Допамин/Добутамин/Норадреналин (нг/мкг/кг/мин) Dopamine/Dobutamine/noradrenaline, (ng/mcg/kg/min)	АЛТ, АСТ, (МЕ) ALT, AST, (IU)	Нахождение в ОРИТ (сутки) Staying at ICU, (days)	Степень выраженности стеатоза (%) Degree of steatosis, (%)	Уровень Na (моль/л) Na level, (mol/l)
Sepulveda и соавт., 2012, Франция [37] A. Sepulveda et al., 2012, France [37]	36	<50	Без инотропной поддержки Without inotropic support	<90	<4	<20	<160
U. Maggi и соавт., 2015, Италия [38] U. Maggi et al., 2015, Italy [38]	382	<60	< 5, <10	<50	<5	—	—
S. Emre и соавт., 2011, США [39] S. Emre et al., 2011, USA [39]	2050	<50	<10	<120	<3	<10	<150

плантат может быть дополнительно редуцирован [41]. Трансплантат расширенной правой доли в большинстве случаев имеет достаточный размер, чтобы избежать так называемый small-for-size синдром у взрослых.

Считается, что GRWR в 0,8–1 % является минимальным требованием при сплит-трансплантации печени во избежание ранней дисфункции трансплантата [42, 43].

Хирургические подходы

Существует два разных подхода к разделению печени: на левый латеральный сектор (II, III сегменты) и расширенную правую долю (I, IV–VIII сегменты), в литературе этот вариант также называют classical split («классическое разделение»), а также разделение на анатомическую левую и правую доли, или так называемый full-split («полное разделение»).

«Классический сплит» подразумевает, что как минимум один из реципиентов является ребенком с массой тела до 20 кг — реципиент левостороннего латерального сектора. Трансплантат расширенной правой доли может быть имплантирован подростку либо взрослому пациенту. При таком варианте проблема антропометрического соответствия реципиентов трансплантатам решается наиболее просто, что позволяет продвинуть профилактику осложнений, связанных с явлениями small-for-size синдрома [44].

Разделение печени на долевые трансплантаты ставит сразу несколько более трудных задач перед трансплантационной командой: более сложный подбор реципиентов, а также большую тех-

ническую сложность резекции. Для реципиентов долевых трансплантатов рекомендуют подбирать реципиентов с массой менее 60 кг [45].

Другим дискуссионным вопросом сплит-трансплантации печени является принцип разделения *in situ* или *ex situ*. Разделение *in situ* было предложено в качестве предпочтительного метода для полного разделения на правую и левую анатомические доли, поскольку оно минимизировало время холодовой ишемии трансплантата [46]. Разделение *ex situ* упрощает распределение графтов по трансплантационным клиникам, так как позволяет выполнить изъятие в одном центре, а непосредственно разделение — в другом [47]. В целом согласно крупным многоцентровым исследованиям результаты разделение *ex situ* и *in situ* сопоставимы [48].

Закключение

В последние два десятилетия сплит-трансплантация печени (СТП) имеет получила широкое распространение, особенно для комбинации «ребенок — взрослый», с использованием трансплантатов левостороннего латерального сектора (ЛЛС) и расширенной правой доли печени (РПД). Так, по мнению немецких и нидерландских коллег, которые опирались на данные Евротранспланта [49], более высоким рискам ретрансплантаций подвержены трансплантаты расширенной правой доли печени в отличие от целых органов. По их данным, частота ретрансплантаций при целой печени составила 10,2 % против 14,4 % после трансплантации РПД [50]. После этого исследования последовала пу-

бликация итальянских трансплантологов, которые представили свои данные, в корне отличающиеся от результатов вышеуказанной работы. Были показаны отличные результаты сплит-трансплантации печени в условиях одного центра как для ЛЛС [51], так и для РПД [38] даже при использовании детских доноров [52]. По их мнению, стратегия распределения органов с применением методики *in situ*, а также лояльность в распределении РПД имеет решающее значение для более широкого использования СТП, обеспечивая хорошие результаты. Нет сомнений в том, что СТП помогла снизить смертность в детском листе ожидания. Не менее важным является то, что выживаемость после детской СТП не уступает результатам трансплантации целой печени. Несмотря на высокий риск хирургических осложнений, долгосрочная выживаемость после СТП у реципиентов РПД является удовлетворительной [53]. При благоприятных условиях, таких как короткая холодовая ишемия (<8 ч), не-

ургентный статус реципиента, молодой возраст донора, результаты для РПД трансплантатов перспективны. В настоящее время многие опытные центры больше не считают, что трансплантат РПД имеет пограничные (маргинальные) характеристики с точки зрения ближайших и отдаленных результатов [38]. Подводя итоги, можно с уверенностью утверждать, что метод разделения печени на ЛЛС/РПД является наиболее безопасным и оптимальным в сплит-трансплантации печени.

Мировой медицинской практике потребовалось более трех десятилетий опытной работы, чтобы разработать критерии, необходимые для проведения успешной сплит-трансплантации печени, с результатами, эквивалентными или даже превосходящими трансплантацию целой печени. Тем не менее существенные проблемы в хирургической технике, распределении, логистике и этических аспектах определяют трудности использования этого вида медицинской помощи во всем мире.

Литература / References

1. Zamora-Valdes D., Leal-Leyte P., Kim P.T., Testa G. Fighting mortality in the waiting list: liver transplantation in North America, Europe, and Asia. *Ann Hepatol*. 2017;16(4):480–6. doi.org/10.5604/01.3001.0010.0271
2. Memeo R., de'Angelis N., Salloum C. et al. Clinical outcomes of right-lobe split-liver versus orthotopic liver transplants from donors more than 70 years old. *Prog Transplant*. 2015;25:243–50. doi: 10.7182/pit2015303
3. Kim W.R. et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: Liver. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 2:1–28.
4. Hashimoto K., Egthesad B. Split liver transplantation. In: Doria C, editor. *Contemporary liver transplantation*. Switzerland: Springer; 2016.
5. Battula N., Platto M., Anbarasan R. et al. Intention to split policy: A successful strategy in a combined pediatric and adult liver transplant center. *Ann Surg*. 2017;265(5):1009–15.
6. <http://www.lamoncloba.gob.es/lang/en/gobierno/news/Paginas/2018/20180829transplants.aspx>
7. <http://www.transplant-observatory.org/download/newsletter-2017/>
8. Elnaggar A.S., Guarerra J.V. The Marginal Liver Donor and Organ Preservation Strategies. *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*. Springer, Cham, 2018;207–20.
9. Гомье С.В., Циркульникова О.М., Мойсюк Я.Г. и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):54–62. [Gautier S.V., Tsurulnikova O.M., Moysyuk Ya. G. et al. Liver transplantation in children: an analysis of six-year experience. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2014;16(3):54–62 (In Rus.)].
10. Couinaud C. *Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Mason. 1957;400–409.
11. Braun H.J., Dodge J.L., Roll G.R. et al. Impact of Graft Selection on Donor and Recipient Outcomes After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016;100:1244–50. doi: 10.1097/TP.0000000000001101
12. Dunn S.P., Haynes J.H., Nicolette L.A. Split liver transplantation benefits the recipient of the 'leftover liver'. *J Pediatr Surg*. 1997;32:252–4.
13. Bismuth H., Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984;95(3):367–70.
14. Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А. и соавт. Пересадка левой доли печени в эксперименте и в клинике. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1978;6:22–9. [Shumakov V.I., Galperin E.I., Neklyudova E.A. et al. Transplantation of the liver left lobe in the experiment and in the clinic. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 1978;6:22–29 (In Rus.)].
15. Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Журавлев В.А. Пересадка левой доли печени (анатомическое исследование). *Хирургия*. 1977;3:43–60. [Shumakov V.I., Galperin E.I., Zhuravlev V.A. Transplantation of the left hepatic lobe (anatomical study). *Surgery*. 1977;3: 43–60 (In Rus.)].
16. Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А. Трансплантация печени. М.: Медицина, 1981:287. [Shumakov V.I., Galperin E.I., Neklyudova E.A. Liver transplantation. Moscow: Medicine, 1981:287 (In Rus.)].
17. Гальперин Э.И. Из истории трансплантации печени. *Трансплантология*. 2010;(2):53–55. [Galperin E.I. From the history of liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2010;(2):53–55. (In Rus.)].
18. Mabrouk M., Liossis C., Kumar S. et al. Vasculobiliary complications following adult right lobe split liver transplantation from the perspective of reconstruction techniques. *Liver Transpl*. 2015;21:63–71. doi: 10.1002/lt.24015
19. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G., Hauss J., Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)—a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir*. 1988;373:127–30.
20. Bismuth H., Morino M., Castaing D. et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg*. 1989 Jul;76(7):722–4. doi.org/10.1002/bjs.1800760723
21. Emond J.C., Whittington P.F., Thistlethwaite J.R. et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg*. 1990;212:14–22.
22. Broelsch C.E., Otte J.B., de Ville de Goyet J. et al. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery*. 1990 Jun;107(6):605–12.
23. Azoulay D., Astarcioglu I., Bismuth H. et al. Split-liver transplantation: The Paul Brousse policy. *Ann Surg*. 1996 Dec;224(6):737–48.
24. Rela M., Vagas V., Muiesan P. et al. Split liver transplantation: King's college hospital experience. *Ann Surg*. 1998;227:282.
25. Houssin D., Boillot O., Soubrane O. et al. Controlled liver splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives. *Br J Surg*. 1993 Jan;80(1):75–80.

26. *Busuttil R.W., Klintmalm G.B.* Transplantation of the Liver E-Book. Elsevier Health Sciences, 2014.
27. *Mirza D., Achilleos O., Pirenne J. et al.* Encouraging results of split-liver transplantation. *Br J Surg.* 1998;85:494–7. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00605.x
28. *Broelsch C.E. et al.* Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990;212:368.
29. *Langnas A.N., Marujo W.C., Inagaki M. et al.* The results of reduced-size liver transplantation, including split livers, in patients with end-stage liver disease. *Transplantation.* 1992 Feb;53(2):387–91.
30. *Kalayoglu M., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J. et al.* Preliminary experience with split liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 1996 May;182(5):381–7.
31. *Dunn S.P., Haynes J.H., Nicolette L.A.* Split liver transplantation benefits the recipient of the 'leftover liver'. *J Pediatr Surg.* 1997;32:252–4.
32. *Broelsch C.E., Stevens L.H., Whittington P.F.* The use of reduced-size liver transplants in children, including split livers and living related liver transplants. *Eur J Pediatr Surg* 1991;1:166–71. doi:10.1055/s-2008-1042480
33. *Goss J.A., Yersiz H., Shackleton C.R. et al.* In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation.* 1997;64:871–7.
34. *Rogiers X., Topp S., Broering D.C.* Split liver transplantation: in situ or ex situ. *Curr Opin Organ Transplant.* 2000;5:64–8.
35. *Rogiers X., Malagó M., Gawad K. et al.* In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg.* 1996 Sep;224(3):331–41.
36. *Brockmann J.G., Vogel T., Coussios C., Friend P.J.* Liver splitting during normothermic organ preservation. *Liver Transpl.* 2017;23:701–6. May. doi: 10.1002/lt.24693
37. *Sepulveda A., Scatton O., Tranchart H. et al.* Split liver transplantation using extended right grafts: the natural history of segment 4 and its impact on early postoperative outcomes. *Liver Transpl.* 2012;18:413–22. doi: 10.1002/lt.22479
38. *Maggi U., De Feo T.M., Andorno E. et al.* Fifteen years and 382 extended right grafts from in situ split livers in a multicenter study: Are these still extended criteria liver grafts? *Liver Transpl.* 2015;21:500–11. doi: 10.1002/lt.24070
39. *Emre S., Umman V.* Split liver transplantation: an overview. *Transplant Proc.* 2011;43:884–7. doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.02.036
40. *Muiesan P., Jassem W., Giralda R.* Segmental liver transplantation from non-heart beating donors—an early experience with implications for the future. *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 1):1012–6.
41. *Готье С.В., Джанбеков Т.А., Ахаладзе Д.Г.* Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016;17:77–89. [Gautier S.V., Dzhanbekov T.A., Akhaladze D.G. The use of “great” liver lateral sector transplants in children of early age. *Bulletin of transplantology and artificial organs.* 2016;17:77–89 (In Rus.).]
42. *Kim H.B., Vakili K.* To Split or Not to Split? That is No Longer the Question. 2018. doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.019
43. *Ferla F., Lauterio A., Di Sandro S. et al.* Split-Liver Full-Left Full-Right/proposal for an operative Protocol. *Transplantation proceedings.* 2014;46:2279–82. doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.066
44. *Tucker O.N., Heaton N.* The ‘small for size’ liver syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:150–5.
45. *Giacomoni A., Lauterio A., Donadon M. et al.* Should we still offer split-liver transplantation for two adult recipients? A retrospective study of our experience. *Liver Transpl.* 2008;14:999–1006. doi:10.1002/lt.21466
46. *Gundlach M., Broering D., Topp S. et al.* Split-cava technique: liver splitting for two adult recipients. *Liver Transpl.* 2000;6:703–6. doi: 10.1053/jlts.2000.18503
47. *Cardillo M., De Fazio N., Pedotti P. et al.* Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006;12:402–10.
48. *Yersiz H., Renz J.F., Farmer D.G. et al.* One hundred in situ split- liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg.* 2003;238:496–505.
49. <https://www.eurotransplant.org/cms/>
50. *Andrassy J., Wolf S., Lausker M. et al.* Eurotransplant Liver Advisory Committee. Higher retransplantation rate following extended right split-liver transplantation: an analysis from the Eurotransplant Liver Follow-up Registry. *Liver Transpl.* 2018;24(01):26–34. doi.org/10.1002/lt.24980
51. *Spada M., Gridelli B., Colledan M. et al.* Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6(4):415–28.
52. *Cescon M., Spada M., Colledan M. et al.* Feasibility and limits of split liver transplantation from pediatric donors: an italian multicenter experience. *Ann Surg.* 2006;244:805–14. doi:10.1097/01.sla.0000218076.85213.60
53. *Doyle M., Maynard E., Lin Y. et al.* Outcomes with Split Liver Transplantation Are Equivalent to those with Organ Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2013;217:102–112. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.003

Сведения об авторах

Готье Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: infotranspl@mail.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Латыпов Роберт Альбертович* — врач-хирург, хирургического отделения №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: livertranspl@gmail.com; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7511-0835>

Монахов Артем Рашидович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: a.r.monakhov@gmail.com; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Information about the authors

Sergey V. Gautier — Dr. Sci. (Med), RAS Academician, Director, National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Departmental Head, Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: infotranspl@mail.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.

Robert A. Latypov* — Surgeon, Surgery Department No.2, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Contact information: livertranspl@gmail.com; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7511-0835>

Artem R. Monakhov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Surgery Department No.2, National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Assist., Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: a.r.monakhov@gmail.com; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Поступила: 27.12.2018 Принята после доработки: 13.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019
Submitted: 27.12.2018 Revised: 13.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Функция анального сфинктера после геморроидэктомии

А.М. Кузьминов, О.Ю. Фоменко, И.А. Мухин*, С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, С.В. Белоусова

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

Цель обзора: представить данные о развитии подходов к геморроидэктомии, а также проанализировать функцию запирательного аппарата прямой кишки после операции.

Основные положения. Геморрой является одним из самых распространенных заболеваний человека и наиболее частой причиной обращения к колопроктологу. В России распространенность его составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения, а удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41 %. Несмотря на успешное применение малоинвазивных методов у пациентов с 1–3-й стадией заболевания, они малоэффективны при 4-й стадии геморроя, так как не воздействуют в полной мере на все звенья патогенеза заболевания. Так, «золотым стандартом» лечения 4-й стадии геморроя остается геморроидэктомия, направленная на ликвидацию трех основных сосудистых коллекторов. Геморроидэктомия сопровождается риском развития стриктуры и послеоперационной недостаточности анального сфинктера. В связи с этим необходима оценка функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки после геморроидэктомии. Совершенствование геморроидэктомии, например применение ультразвукового скальпеля, позволяет выполнить геморроидэктомию без дополнительного прошивания сосудов, коагуляции, а также минимизировать травму анального сфинктера.

Заключение. Возможная травматизация анального сфинктера является серьезной проблемой в хирургии анального канала. Недостаточность анального сфинктера является тяжелым заболеванием, которое часто ограничивает социальную жизнь пациента. Вопросу недостаточности анального сфинктера после геморроидэктомии не уделяется должного внимания. Реабилитационные программы не разработаны.

Ключевые слова: геморрой, геморроидэктомия, послеоперационная недостаточность, инконтиненция, недостаточность анального сфинктера, анальный сфинктер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кузьминов А.М., Фоменко О.Ю., Мухин И.А., Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Белоусова С.В. Функция анального сфинктера после геморроидэктомии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):18–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-18-24>

Anal Sphincter Function After Hemorrhoidectomy

Alexander M. Kuzminov, Oksana Yu. Fomenko, Ivan A. Mukhin*, Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik, Sharof T. Minbaev, Svetlana V. Belousova

State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh, Moscow, Russian Federation

Aim. To generalize and present current data on the development of approaches to hemorrhoidectomy, as well as to analyse the function of the rectal closing apparatus after surgery.

Key findings. The haemorrhoid disease is one of the most common human diseases and the most common reason for visiting a coloproctologist. In Russia, the prevalence of haemorrhoids amounts to 130–145 people per 1,000 adult population, with its proportion in the structure of colon diseases varying from 34 to 41 %. Minimally invasive methods for treating such conditions have been shown to be effective in patients with 1–3 stage haemorrhoids. However, these methods have shown little value at stage 4 hemorrhoids, largely because they fail to affect all parts of the disease pathogenesis. Thus, hemorrhoidectomy remains to be the “gold standard” for stage 4 hemorrhoids treatment, which is aimed at eliminating the three main vascular collectors. Hemorrhoidectomy is accompanied by the risk of stricture and postoperative anal sphincter failure. In this regard, it is necessary to assess the functional state of the rectal closing apparatus after hemorrhoidectomy. Improving hemorrhoidectomy, for example, by the use of an ultrasonic scalpel, allows the hemorrhoidectomy to be performed without additional sewing of vessels and coagulation, and the injury of the anal sphincter to be minimized.

Conclusion. The possibility of injuring the anal sphincter is a serious problem in anal surgery. Anal sphincter incontinence is a serious illness that exacerbates the patients' social life. Unfortunately, the issue of anal sphincter incontinence is a serious illness that exacerbates the patients' social life. Unfortunately, the issue of anal sphincter incontinence is a serious illness that exacerbates the patients' social life.

tinence after hemorrhoidectomy is under-investigated, resulting in few rehabilitation programs.

Keywords: hemorrhoids, hemorrhoidectomy, postoperative failure, incontinence, anal sphincter incontinence, anal sphincter

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

For citation: Kuzminov A.M., Fomenko O. Yu., Mukhin I.A., Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Minbaev Sh.T., Belousova S.V. Anal Sphincter Function After Hemorrhoidectomy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):18–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-18-24>

Патогенез развития геморроидальной болезни, классификация, клиническая картина

Термин «геморрой» обозначает патологическое увеличение геморроидальных узлов, проявляющееся их выпадением, периодическим выделением крови и воспалением. Геморроидальные узлы представляют особую структуру подслизистого слоя прямой кишки. У большинства людей геморроидальные узлы располагаются в проекции 3, 7, 11 часов по условному циферблату [1, 2]. Соответственно расположению двух кавернозных сплетений выделяется два вида геморроидальных узлов: внутренние, которые располагаются над аноректальной линией, и наружные геморроидальные узлы — в подкожном слое промежности. Основой геморроидальных узлов является кавернозная ткань, которая закладывается в процессе эмбриогенеза, следовательно, их структура является характерной для данной области и не является патологической [3].

Основную роль развития геморроидальной болезни отводят двум факторам — сосудистому и механическому. Первый характеризуется нарушением баланса между притоком артериальной крови к кавернозной ткани и оттоком ее по кавернозным венам [4]. В основе развития геморроя лежат функциональные нарушения внутривенных улитковых артерий и кавернозных вен, что приводит к расширению просвета артериовенозных анастомозов и, как следствие, к усилению притока артериальной крови в кавернозные вены. Увеличение притока крови к кавернозным образованиям приводит к увеличению размеров геморроидальных узлов. Основоположителем сосудистой теории был J. Morgagni, несколько позднее эту теорию поддержали J. Melgaigne и F. Shezner [5]. Роль сосудистого фактора в патогенезе геморроидальной болезни также описана в работах отечественных авторов Е.П. Мельмана и И.Г. Дацун. Исследования Л.Л. Капуллера и В.Л. Ривкина, проведенные в Государственном научном центре колопроктологии им. А.Н. Рыжих, доказали, что геморроидальные узлы являются не варикозным расширением прямокишечных вен, а гиперпластическим изменением кавернозной ткани прямой кишки. Следовательно, циркулирующая кровь в геморроидальных узлах является артериальной.

Второй фактор — механический, связан с дистрофическими изменениями в связочно-мышечном аппарате геморроидальных узлов: мышце Трейца

и связке Паркса. Данные анатомические образования тесно связаны друг с другом и образуют каркасную структуру внутреннего геморроидального узла, фиксируя его выше аноректальной линии. Основоположителями механической теории были О. Gass и J. Adams, позднее эта теория получила развитие благодаря работам W. Thomson [6]. Ряд авторов считают, что кавернозные тельца, окруженные соединительнотканными структурами и мышцей Трейца, дают возможность геморроидальным узлам участвовать в функции держания анальных сфинктеров.

Согласно данным гистохимических исследований при развитии геморроидальной болезни происходит нарушение иннервации в области гломусных артериовенозных анастомозов аноректальных кавернозных структур. Эти процессы происходят за счет снижения активности холинэргических и повышения адренэргических влияний в нейрогломусных синапсах. Такие факторы риска, как алкоголь, курение, тяжелые физические нагрузки, беременность и роды, гиподинамия и др., ведут к реактивным изменениям и расширению гломусных сегментов артериовенозных анастомозов в стенке кавернозного тела [6].

В настоящее время разработано большое количество классификаций геморроя, однако большинство колопроктологов США и Европы используют классификацию, предложенную М. Генри и М. Сквош в 1988 году [2]. В России используется модифицированная классификация, рекомендованная Государственным научным центром колопроктологии им. А.Н. Рыжих, с акцентом на дифференцированный подход к 4-й стадии геморроя [7].

Клиническая картина хронического геморроя складывается из таких симптомов, как выделение крови, выпадение геморроидальных узлов, зуд, боль, ощущение инородного тела [3, 8]. Течение наружного геморроя, как правило, бессимптомное, однако при тромбозе узла возникают жалобы на острую боль, появление уплотнения в области заднего прохода.

Методы лечения геморроя

Геморроидальные узлы обеспечивают 15–20 % анального давления покоя и служат дополнительным сосудистым сфинктером, обеспечивающим герметизацию анального канала [3, 9]. Учитывая этот фактор, ряд хирургов предлагает методы лечения геморроя с минимальной травматизацией [4,

5, 7]. На данный момент в клинической практике применяется большое количество способов лечения геморроя, которые можно разделить на консервативные, малоинвазивные и хирургические. Выбор методики лечения зависит от стадии геморроидальной болезни, сопутствующих заболеваний анального канала, а также от соматического состояния пациента.

При определении тактики лечения геморроя большое значение имеет стадия заболевания. В настоящее время колопроктологами всего мира широко используется классификация геморроя, опубликованная J.C. Goligher в 1961 году [10]:

1-я стадия: кровотечение, без выпадения узлов;

2-я стадия: выпадение внутренних геморроидальных узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал $\pm$ кровотечение;

3-я стадия: выпадение внутренних геморроидальных узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал $\pm$ кровотечение;

4-я стадия: постоянное выпадения внутренних геморроидальных узлов и невозможность их вправления в анальный канал $\pm$ кровотечение.

При 1–2-й стадии рекомендуется проведения консервативной терапии, направленной на нормализацию деятельности желудочно-кишечного тракта и профилактику запоров [11], купирование воспаления, ликвидацию кровотечения и устранение болевого синдрома [12]. При отсутствии эффекта от консервативной терапии возможно применение малоинвазивных методик. Так, при геморрое 1–3-й стадии рекомендуется применение таких методов, как лигирование латексными кольцами, склерозирование, инфракрасная фотокоагуляция, дезартеризация внутренних геморроидальных узлов. Пациентам с 4-й стадией заболевания показано радикальное хирургическое лечение [13].

Существует три основные методики хирургического лечения геморроя 4-й стадии. К первой, наиболее распространенной методике относятся операции, направленные на ликвидацию трех основных сосудистых коллекторов. Впервые данную операцию теоретически обосновали E. Milligan и G. Morgan в 1937 году. Ко второй группе относятся пластические операции, выполняемые с погружением культи сосудистой ножки геморроидального узла в подслизистый слой с ушиванием слизистой оболочки анального канала. Одним из первых подобную операцию предложил Мартынов в 1927 году. Усовершенствование этой методики предложил A. Parks, выполнив подслизистую геморроидэктомию в 1956 году. В 1959 году J.A. Ferguson предложил модифицированный вариант геморроидэктомии с ушиванием раны анального канала, метод получил широкое распространение в хирургической практике. И наконец, к третьей группе относятся операции, направленные на циркулярное иссечение слизистой оболочки прямой кишки вместе с геморроидальными узлами, данная операция предложена W. Whitehead в 1882 году.

В настоящее время в России геморроидэктомия остается основным методом лечения геморроя и производится у 75–79 % пациентов, оперированных в стационаре, однако по данным литературы известно, что в европейских странах геморроидэктомия производится не более чем у 28–40 % пациентов. Объясняется это тем, что данный метод лечения сопровождается таким серьезным осложнением, как недостаточность анального сфинктера. Актуальность проблемы анальной инконтиненции объясняется социальной дезадаптацией пациентов, ухудшением качества жизни.

Недостаточность анального сфинктера после различных видов геморроидэктомии: от истории до современных концепций

Современную историю лечения геморроя можно рассматривать с эпохи F. Salmon (Frederick Salmon, 1796–1868). К началу XIX века уже был накоплен определенный объем знаний в анатомии и физиологии прямой кишки. F. Salmon модифицировал хирургическую тактику при геморрое, предложив иссекать геморроидальные узлы в пределах мышц анального сфинктера с высокой перевязкой сосудистой ножки [14]. Было выполнено более 3500 операций по данной методике, однако развитие недостаточности анального сфинктера было отмечено в 10 % наблюдений.

В 1882 году W. Whitehead ввел новый метод лечения геморроя, при котором производится циркулярное иссечение слизистой оболочки нижнеампулярного отдела прямой кишки вместе с внутренними геморроидальными узлами с дальнейшим низведением слизистой и фиксацией ее к анальному каналу по всей окружности. При данной методике возможно удаление чувствительной зоны, которая играет важную роль в удержании кишечного содержимого. Кроме того, атония сфинктера, развивающаяся в результате травмы, а иногда и частичного его иссечения приводит к выпадению слизистой оболочки прямой кишки [15]. Частота развития осложнений после данного оперативного вмешательства достигает 30–40 %.

В XX веке методика геморроидэктомии продолжала совершенствоваться. В 1919 году E.W. Miles было предложено низкое лигирование сосудистой ножки, начиная с периаанальной кожи [16]. В 1934 году J.P. Lockhart-Mummery предложил высокое лигирование сосудистой ножки с последующей фиксацией к коже анального канала. В 1927 году отечественный хирург A.B. Мартынов ввел в клиническую практику иссечение геморроидальных узлов с погружением культи геморроидального узла в подслизистый слой и восстановление слизистой оболочки анального канала. Данную методику модифицировал A.H. Рыжих в 1956 году.

В 1937 году английские ученые E.T. Milligan и C.N. Morgan предложили открытую геморроидэктомию [17]. Данная методика направлена на перевязку и иссечение трех основных коллекторов

кавернозной ткани на 3, 7, 11 часах. Послеоперационные раны остаются открытыми и заживают от 4 до 8 недель [16]. Операция по Миллигану—Моргану получила широкое развитие благодаря простоте выполнения и низкому проценту рецидивов. Однако во время хирургического вмешательства удаляется значительная часть перианальной кожи (анодермы), что может привести к формированию рубцовой ткани в области послеоперационных ран. Рубцы способствуют возникновению интенсивных болевых ощущений, формированию стриктуры анального канала и развитию недостаточности анального сфинктера [6–9]. По данным отечественной литературы, функция анального жома нарушается у 1,4–7,2 % больных, перенесших открытую геморроидэктомию [1]. Несмотря на эти недостатки, большинство отечественных и западных хирургов при геморрое 3–4-й стадии выполняют операцию Миллигана—Моргана или ее модификации [3, 17].

В 2007 году R. Mirzaei и соавт. было проведено исследование, включающее 128 операций по Миллигану—Моргану у пациентов с комбинированным геморроем 3–4-й стадии. После выполненных операций весь резецированный материал был направлен на патогистологическое исследование. Из 128 поступивших образцов в 16,4 % (21 пациент) была обнаружена мышечная ткань: гладкие мышечные волокна выявлены в 17 пробах, поперечнополосатые — в 4 пробах, что свидетельствует о непосредственной травматизации анального сфинктера [19]. В другом исследовании, проведенном Y.D. Li, операция Миллигана—Моргана была выполнена 74 пациентам. В предоперационном периоде при помощи анкетирования по шкале Wexner и аноректальной манометрии было выявлено 17 (23 %) пациентов с исходными нарушениями функции запирающего аппарата прямой кишки. В послеоперационном периоде у данной группы пациентов отмечено ухудшение функции анального сфинктера. Таким образом, учитывая недостатки операции по Миллигану—Моргану, в 1959 году J.A. Ferguson предлагает модифицированный вариант операции: после удаления геморроидальных узлов ушивать раны наглухо [20].

Сравнение результатов открытой и закрытой геморроидэктомии проведено рядом авторов [21–26]. Так, в 2000 году G. Arbman опубликовал данные рандомизированного исследования, включившего 80 пациентов, в котором сравнивалась эффективность этих двух методик [21]. В отдаленном послеоперационном периоде признаки недостаточности анального сфинктера после открытой геморроидэктомии отмечали 52 % пациентов, в то время как после закрытой геморроидэктомии — 28 % ($p = 0,05$).

В 1993 году A. Longo предложен новый метод лечения геморроя, основанный на циркулярной резекции слизистой-подслизистого слоя нижнеампулярного отдела прямой кишки при помощи сшивающего аппарата РРН-01. Эффект операции достигается за счет фиксации связочно-мышечно-

го аппарата внутренних геморроидальных узлов и блокады конечных ветвей прямокишечной артерии в подслизистом слое нижнеампулярного отдела прямой кишки [27]. По данным автора, из 1404 оперативных вмешательств ни в одном случае не отмечается развития стеноза области анастомоза и развития недостаточности анального сфинктера.

В мировой литературе имеются публикации, посвященные геморроидэктомии при помощи лазера [28]. Отмечено, что лазерная геморроидэктомия сопровождается минимальным болевым синдромом, однако при использовании этого метода отмечено более длительное заживление послеоперационных ран [29]. Углекислотные лазеры не обладают достаточными гемостатическими свойствами, а аргонные (НИАГ) лазеры обладают глубоким термическим воздействием, что приводит к необратимым изменениям в подлежащих тканях, в том числе и в структурах мышечного аппарата прямой кишки [30]. В 1993 году опубликовано исследование A. Senagore, включающее 51 пациента, которые были прооперированы NYAG-лазером. Послеоперационная недостаточность анального сфинктера установлена у 1 пациента (2 %), что потребовало дальнейших реабилитационных мероприятий.

Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем

Начиная с 2000-х годов в литературе стали появляться публикации об успешном использовании ультразвукового скальпеля в хирургическом лечении геморроя [30–32]. Принцип действия УЗ-скальпеля основан на высокой частоте колебаний (55 000 Гц) титанового лезвия амплитудой от 50 до 100 микрон. Эти характеристики приводят к разрушению водородных соединений в белковых структурах и их склеиванию, что, в свою очередь, позволяет сочетать рассечение тканей и одновременную коагуляцию сосудов до 3 мм в диаметре. Ряд исследований показали, что ультразвуковой скальпель обладает минимальным повреждающим воздействием на ткани. Также УЗ-скальпель обладает эффектом кавитации. Кавитация — процесс парообразования и последующего схлопывания пузырьков пара с одновременным конденсированием под влиянием вибрации титанового лезвия. Описанный эффект позволяет разделить анатомические слои при минимальном повреждающем эффекте [31, 32]. Эти преимущества позволяют выполнить геморроидэктомию без дополнительного прошивания сосудов, коагуляции, а также минимизировать травму анального сфинктера, снизить риск кровотечения, уменьшить болевой синдром и сократить сроки реабилитации пациентов [33–35].

В последнее десятилетие появилось множество публикаций о возможности выполнения геморроидэктомии аппаратом LigaSure [36]. Работа прибора основана на принципе биполярной электрокоагуляции, что позволяет коагулировать сосуды

диаметром до 7 мм. Применение биполярной коагуляции минимизирует повреждение близлежащих тканей, позволяет обеспечить надежный гемостаз, уменьшить инвазивность и травматичность оперативного вмешательства, а отсутствие швов в операционной ране снижает интенсивность болевого синдрома. В 2005 году S.Y. Kwok и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования геморроидэктомии с использованием аппарата LigaSure и УЗ-скальпеля [34]. В первую группу было включено 24 пациента, во вторую — 23 пациента с геморроем 3-й и 4-й стадии. В группе с применением аппарата LigaSure время, затраченное на операцию, составляло 11 минут, а для выполнения геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем требовалось 18 минут. Важно отметить, что развитие недостаточности анального сфинктера в последующем не описано ни в одной из групп.

В 2006 году опубликованы результаты сравнительного проспективного исследования, проведенного в ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих», в которое было включено 275 человек с комбинированным геморроем 3–4-й стадии [37]. В рамках проводимого исследования у 112 пациентов было изучено функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки в различные сроки до и после операции. Пациентам первой группы выполнена геморроидэктомия УЗ-скальпелем ($n = 30$ пациентов), пациентам второй группы — закрытая геморроидэктомия (операция Фергюсона) с восстановлением слизистой ($n = 42$ пациента), пациентам третьей группы выполнена открытая геморроидэктомия (операция Миллигана—Моргана) ($n = 40$ пациентов). Статистически достоверных отличий в исследуемых группах по полу и стадии заболевания не отмечалось. Были выявлены достоверные отличия внутрианального давления у пациентов с 3-й и 4-й стадией геморроя. У пациентов с 3-й стадией геморроидальной болезни отмечены достоверно более высокие значения внутрианального давления покоя и при волевом сокращении с аналогичными показателями при 4-й стадии заболевания. Автор не обнаружил достоверных отличий в показателях внутрианального давления покоя у пациентов, страдающих геморроем, в зависимости от пола, однако внутрианальное давление при волевом сокращении было существенно выше у мужчин (51,1–258,0 мм рт. ст.), чем у женщин (31,7–140 мм рт. ст.) ($p < 0,0001$), при норме от 58,8 до 94,4 мм рт. ст. Согласно клиническим данным, формирование недостаточности анального сфинктера не отмечено ни в одном случае. При оценке данных профилометрии в различные сроки отмечается снижение давления в анальном канале в покое по сравнению с дооперационными показателями: после геморроидэктомии УЗ-скальпелем давление снижалось на 28,4 %, после закрытой геморроидэктомии — на 46,8 %, и на 57,2 % после открытой геморроидэктомии. При повторном обследовании

через две недели отмечена нормализация показателей давления в покое после операций, выполненных при помощи УЗ-скальпеля, в то время как после операции Миллигана—Моргана и Фергюсона отмечается лишь частичное его восстановление. Все вышеизложенное свидетельствует о падающем воздействии ультразвукового скальпеля на структуру анального канала, в частности на элементы запирающего аппарата прямой кишки, по сравнению с классическими видами геморроидэктомии.

Метаанализ, проведенный в 2014 году C.D. Mushaya и соавт. [38] и включивший 8 рандомизированных контролируемых исследований (468 пациентов: из них 233 оперированы при помощи гармонического скальпеля) с периодом наблюдения 12 месяцев, показал, что частота осложнений в группе с использованием УЗ-скальпеля был вдвое меньше, чем при других видах геморроидэктомии ($p = 0,001$). Важно также подчеркнуть, что после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем в ближайшем послеоперационном периоде у 5 (2,1 %) пациентов отмечено развитие недостаточности анального сфинктера. После иных видов геморроидэктомии недостаточность анального сфинктера отмечена у 7 (3 %) пациентов.

Аналогичные данные были получены и в другом исследовании, опубликованном Н. Bulus и соавт. [39]. Было подчеркнуто, что использование ультразвукового скальпеля позволило сократить процент осложнений в ближайшем послеоперационном периоде на 32,4 %, а также снизить число таких осложнений, как послеоперационная недостаточность анального сфинктера и стриктура анального канала. При этом среди явных преимуществ геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем была отмечена его высокая коагуляционная способность, что улучшало экспозицию тканей, облегчая тем самым работу хирурга, сокращало время операции и минимизировало повреждение слизистой оболочки нижнеампулярного отдела прямой кишки.

Заключение

Учитывая данные мировой и отечественной литературы, приходим к выводу, что на данный момент отсутствуют исследования, посвященные оценке функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем в отдаленном послеоперационном периоде [40]. В литературе отсутствуют данные по частоте недостаточности анального сфинктера у пациентов с комбинированным геморроем 4-й стадии до оперативного лечения, а также не разработаны реабилитационные мероприятия для данной группы пациентов. С учетом данных обзора литературы необходима разработка комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию недостаточности анального сфинктера после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем.

Литература / References

1. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Дульцев Ю.В. Геморрой и другие заболевания заднепроектного канала. М.: Медицина; 1994. С. 240. [Rivkin V.L., Kapuller L.L., Dultsev Yu.V. Haemorrhoids and other diseases of anal canal. Moscow: Meditsina, 1994. P.240. (In Rus.)].
2. Генри М., Свош М. Колопроктология и тазовое дно. Пер. с англ. М.; 1988. С. 459. [Henry M., Swash M. Coloproctology and the pelvic floor. Translated from English. Moscow, 1988. P. 459 (In Rus.)].
3. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Митра-Пресс; 2002. С. 192. [Vorobyov G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Haemorrhoids. Moscow: Mitra-Press, 2002. P.192 (In Rus.)].
4. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А., Титов А.Ю., Коломеец А.Г., Канаметов М.Х. Предварительные результаты склерозирующего лечения геморроя под контролем УЗ-доплерометрии. Актуальные проблемы современной хирургии, материалы международного хирургического конгресса, 22–25 февраля. Москва, 2003. С. 245. [Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A., Titov A.Yu., Kolomeets A.G., Kanametov M.Kh. Preliminary results of the sclerotherapy haemorrhoids treatment under the ultrasound doppler velocimetry control. The materials of International Surgery Congress "Relevant issues of modern surgery", February 22-25, Moscow, 2003. P.245 (In Rus.)].
5. Altomare D.F., Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoid. Na. Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:513–21.
6. Gass O.C., Adams J. Haemorrhoids: aetiology and pathology. Am J Surg. 1950;79:40–3.
7. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Абрицова М.В. Модифицированная классификация геморроя. Колопроктология. 2015;2(52):4–10. [Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Abrisova M.V. Modified haemorrhoids classification. Coloproctology. 2015;2(52):4–10 (In Rus.)].
8. Loder P.B., Kamm M.A., Nicholls R.J., Phillips R.K. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology. Br. J. Surg. 1994;81:946–54.
9. Lestar B., Penninckx F., Kerremans R. The composition of anal basal pressure. An in vivo and in vitro study in man. Int. J. Colorectal. Dis. 1989;4:118–22.
10. Goligher J.C. Surgery of the Anus. Rectum and Colon. 1st Pub. London: Charles C. Thomas, 1961; 829.
11. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J. Gastroenterol. 2012;18:9–17.
12. Miyamoto H., Hada T., Ishiyama G., Ono Y., Watanabe H. Aluminum potassium sulfate and tannic acid sclerotherapy for goligher grades II and III hemorrhoids: results from a multicenter study. World J Hepatol. 2016;8(20):844–9.
13. Lord P.H. A new regime for the treatment of haemorrhoids. Proc. R. Soc. Med. 1968;61:935–6.
14. Allingham W. Diagnosis and Treatment of Disease of the Rectum – 5th ed. London, 1888. P. 143.
15. O'Connor T.I. The radical cure of haemorrhoids: modified Whitehead operation. Meel. Press, London, 1921. P. 232.
16. Miles W.E. Observations upon internal piles. Surg. Gynecol. Obstet. 1919;29:497–506.
17. Milligan E.T., Morgan C.N., Jones L.E., Officer R. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of hemorrhoids. Lancet. 1937;2:1119–24.
18. Соболева С.Н. Сравнительная характеристика хирургических методов лечения хронического геморроя: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. [Soboleva S.N. The comparative characteristics of the surgical methods of chronic hemorrhoids treatment. Cand. Sci. (Med.) dissertation. Saint-Petersburg, 2004 (In Rus.)].
19. Mirzaei R., Mahjoubi B., Kadivar M., Azizi R., Zahedi-Shoolami L. Anal sphincter Injuries during hemorrhoidectomy: a multi-center study. Acta Med Iran. 2012;50 (9):632–4.
20. Ferguson J.A., Mazier W.P., Ganchrow M.I., Friend W.G. The closed technique of hemorrhoidectomy. Surgery. 1971;70:480–4.
21. Arbman G., Krook H., Haapaniemi S. Closed vs. open hemorrhoidectomy – is there any difference? Dis. Colon Rectum. 2000;43:31–4.
22. Arrayo A., Pérez F., Miranda E., Serrano P., Candela F., Lacueva J., Hernández H., Calpena R. Open versus closed day-case haemorrhoidectomy: is there any difference? Results of a prospective randomised study. International Journal of Colorectal Disease. 2004;19 (4):370–3.
23. Carapeti E.A., Kamm M.A., McDonald P.J., Chadwick S.J., Phillips R.K. Randomized trial of open versus closed day-case haemorrhoidectomy. Br. J. Surg. 1999;86:612–3.
24. Cheetham M.J., Philips R.K. Evidence-based practice in haemorrhoidectomy. Colorectal. Dis. 2001;3:126–34.
25. Gencosmanoglu R., Sad O., Koc D., Inceoglu R. Hemorrhoidectomy: open or closed technique? A prospective, randomized clinical trial. Dis. Colon Rectum. 2002;45: 70–5.
26. Ho Y.H., Seow-Choen F., Tan M., Leong A.F. Randomized controlled trial of open and closed haemorrhoidectomy. Br. J. Surg. 1997;84:1729–30.
27. Molloy R.G., Kingsmore D. Life threatening pelvic sepsis after stapled haemorrhoidectomy. Lancet. 2000;355:810.
28. Iwagaki H., Higuchi Y., Fuchimoto S., Orita K. The laser treatment of hemorrhoids: results of a study on 1816 patients. Jpn. J. Surg. 1989;19:658–61.
29. Senagore A., Mazier W.P., Luchtefeld M.A., MacKeigan J.M., Wengert T. Treatment of advanced hemorrhoidal disease: a prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd:YAG laser. Dis. Colon Rectum. 1993;36:1042–9.
30. Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Жученко А.П., Костенко Н.В., Сенашенко С.А., Романов Р.И. Опыт применения ультразвукового скальпеля в колоректальной хирургии. Анналы хирургии. 2001;1:59–60. [Vorobev G.I., Kuzminov A.M., Zhuchenko A.P., Kostenko N.V., Senashenko S.A., Romanov R.I. Experience of using an ultrasonic scalpel in colorectal surgery. Annaly khirurgii. 2001;1, 59–60 (In Rus.)].
31. Amaral J.F. The experimental development of an ultrasonically activated scalpel for laparoscopic use. Surg. Laparosc. Endosc. 1994;4(2):92–9.
32. McCarus S.D. Physiologic mechanism of the ultrasonically activated scalpel. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 1996;3:601–8.
33. Bessa S.S. LigaSure versus conventional diathermy in excisional hemorrhoidectomy: a prospective, randomized study. Dis Colon Rectum. 2008;51:940–4.
34. Kwok S.Y., Chung C.C., Tsui K.K., Li M.K. A double blind randomized trial comparing LigaSure and Harmonic Scalpel hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum. 2005;48:344–8.
35. Milito G., Cadeddu F., Muzi M. G., Nigro C., Fari-non A. M. Haemorrhoidectomy with LigaSure vs conventional excisional techniques: meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis. 2010;12:85–9.
36. Chung Y.C. Wu H.J. Clinical experience of sutureless closed hemorrhoidectomy with LigaSure. Dis Colon Rectum. 2003;46(1):87–92.
37. Хмылов Л.М. Геморроидэктомия ультразвуковым скальпелем: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 30. [Khmylov L.M. Hemorrhoidectomy with ultrasound scalpel. Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis. Moscow, 2006. P.30 (In Rus.)].
38. Mushaya C.D., Caleo, P.J., Bartlett, L. et al. Harmonic scalpel compared with conventional excisional haemorrhoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials Tech. Coloproctol. 2014;18:1009–16.
39. Bulus H., Tas A., Coskun A., Kucukazman M. Evaluation of two hemorrhoidectomy techniques: Harmonic scalpel and Ferguson's with electrocautery. Asian Journal of Surgery. 2014;37:20–3.
40. Pescatori M., Favetta U., Amato A. Anorectal function and clinical outcome after open and closed haemorrhoidectomy, with and without internal sphincterotomy. A prospective study. Tech. Coloproctol. 2000;4(1):17–23.

Сведения об авторах

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fov@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Мухин Иван Анатольевич* — врач научно-консультативной поликлиники ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: docmukhin@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.

Минбаев Шароф Ташимбекович — кандидат медицинских наук, врач отделения общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: minbaev@inbox.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.

Белюсова Светлана Васильевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: belsvet@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1475-2599>

Information about the authors

Alexander M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Coloproctology combined with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med.), Laboratory Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: fov@gncr.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Ivan A. Mukhin* — Physician, Research Consultation Clinic, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: docmukhin@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, Research Consultation Clinic, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: info@gncr.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of General Coloproctology with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: info@gncr.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Vyacheslav Yu. Korolik, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of General Coloproctology with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Sharof T. Minbaev — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of General Coloproctology with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: minbaev@inbox.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Svetlana V. Belousova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.
Contact information: belsvet@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1475-2599>

Поступила: 14.01.2019 Принята после доработки: 19.02.2019 Опубликована: 30.06.2019
Submitted: 14.01.2019 Revised: 19.02.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Роль Е-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Ю.Я. Шелкович

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Цель исследования — оценить содержание Е-кадгерина в плазме крови лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и с ГЭРБ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

Материал и методы. Обследовано 120 пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС, которым выполнялась эзофаго-гастродуоденоскопия с биопсией нижней трети пищевода с целью морфологической верификации ГЭРБ. Диагностика нарушений дыхания во сне проводилась с использованием компьютерной пульсоксиметрии. Группу 1 ($n = 29$) составили пациенты с ГЭРБ, группу 2 ($n = 35$) — пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, группу 3 ($n = 30$) — пациенты с СОАГС, группа 4 ($n = 26$) — группа сравнения. Концентрацию Е-кадгерина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Статистически значимых различий между пациентами с ГЭРБ и группой сравнения по плазменному уровню N-терминального фрагмента Е-кадгерина получено не было (0,207 (0,128; 0,295) и 0,128 (0,067; 0,281) нг/мл соответственно, $p = 0,082$). Однако пациенты с эрозивным эзофагитом характеризуются более высоким содержанием Е-кадгерина в плазме крови, чем пациенты группы сравнения (0,284 (0,176; 0,858) и 0,128 (0,067; 0,281) нг/мл соответственно, $p = 0,03$). У пациентов с ГЭРБ и СОАГС отмечались статистически значимо более высокие концентрации Е-кадгерина в плазме крови по сравнению с пациентами с ГЭРБ (0,379 (0,277; 0,538) и 0,207 (0,128; 0,295) нг/мл соответственно, $p = 0,017$). Обнаружена положительная зависимость концентрации Е-кадгерина в плазме крови от значения индекса апноэ/гипопноэ ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Выводы. СОАГС негативно влияет на состояние гистоархитектоники слизистой оболочки пищевода пациентов с ГЭРБ, что подтверждается увеличением N-терминального фрагмента Е-кадгерина в плазме крови испытуемых и может указывать на потерю Е-кадгерина в слизистой пищевода с развитием нарушения функционирования плотных запирающих контактов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, Е-кадгерин, межклеточная адгезия, эрозивный эзофагит, слизистая оболочка пищевода, индекс апноэ/гипопноэ

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шелкович Ю.Я. Роль Е-кадгерина в оценке повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):25–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-25-32>

The Role of E-Cadherin in the Assessment of Esophageal Mucosal Damage in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome

Yulia Ya. Shelkovich

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Aim. To evaluate the E-cadherin content in the blood plasma of individuals with suffering from both gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD combined with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS).

Materials and methods. 120 patients with GERD and/or OSAHS were examined. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy with the biopsy of the lower third of the esophagus in order to perform GERD morphological verification. The diagnostics of respiratory disorders during sleeping was performed using computer pulse oximetry. Group 1 (n = 29) consisted of GERD patients, group 2 (n = 35) of patients with GERD in combination with OSAHS, group 3 (n = 30) of patients with OSAHS, group 4 (n = 26) was the comparison group. The concentration of E-cadherin in the blood plasma was determined using enzyme immunoassay.

Results. There were no statistically significant differences in the plasma level of the N-terminal E-cadherin fragment between GERD patients and the comparison group (0.207 (0.128; 0.295) and 0.128 (0.067; 0.281) ng/ml, respectively, $p = 0.082$). However, the patients with erosive esophagitis were characterized by a higher content of E-cadherin in the blood plasma than those of the comparison group (0.284 (0.176; 0.858) and 0.128 (0.067; 0.281) ng/ml, respectively, $p = 0.03$). In patients with GERD and OSAHS, statistically significantly higher plasma concentrations of E-cadherin were observed as compared to GERD patients (0.379 (0.277; 0.538) and 0.2007 (0.128; 0.295) ng/ml, respectively, $p = 0.017$). A positive dependence of E-cadherin concentration in the blood plasma on the apnea/hypopnea index was found ($r = 0.43$, $p < 0.05$).

Conclusions. OSAHS negatively affects the state of histoarchitecture of the esophageal mucosa of GERD patients, as evidenced by an increase in N-terminal E-cadherin in the blood plasma and may indicate a loss of E-cadherin in the esophageal mucosa with the development of an impaired function of tight junctions.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, E-cadherin, intercellular adhesion, erosive esophagitis, esophageal mucosa, apnea/hypopnea index

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

For citation: Shelkovich YYa. The Role of E-Cadherin in the Assessment of Esophageal Mucosal Damage in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):25–32. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-25-32>

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) на сегодняшний день занимает одно из первых мест в структуре гастроэнтерологической заболеваемости, распространенность ее среди взрослого населения достигает 40 %. В России частота ГЭРБ составляет от 11,6 до 23,6 %, в Европе — от 8,8 до 25,9 %, в США только ГЭРБ с эзофагитом является у 21–27 % в популяции. Кроме того, согласно литературным данным, за последние 25 лет отмечается 3–4-кратное увеличение смертности от аденокарциномы пищевода (АКП) на фоне пищевода Барретта. Разнообразие клинической симптоматики ГЭРБ при наличии атипичных (в том числе мало- и бессимптомных) форм заболевания, низкая обращаемость пациентов за медицинской помощью, с одной стороны, возможность частых рецидивов — с другой затрудняет своевременную диагностику ГЭРБ и пищевода Барретта [1, 2].

На течение ГЭРБ могут оказывать влияние сопутствующие заболевания, одним из таких заболеваний является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Общность факторов риска определяет интерес к изучению данного сочетания заболеваний, диктует необходимость установления особенностей поражения слизистой оболочки нижних отделов пищевода у пациентов с ГЭРБ под влиянием сопутствующего СОАГС.

Основными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, развивающимися при гастроэзофагеальном рефлюксе, в том числе согласно данным Лионского консенсуса, являются расширение межклеточных промежутков, утолщение базального слоя эпителия за счет быстрой

регенерации, удлинение сосочков, воспалительные изменения слизистой оболочки в виде повышения числа внутриэпителиальных лимфоцитов и эозинофилов, наличие эрозий, язв, признаков некроза [3, 4].

Одним из сложных аспектов понимания патогенеза служит изучение механизмов межклеточного взаимодействия, поскольку те процессы, которые происходят на молекулярном уровне в ткани, предвещают патологические изменения, различимые на клеточном и гистологическом уровнях. С точки зрения проблем нарушения гистоархитектоники слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ становится важным изучение роли молекул клеточной адгезии, определяющих характер морфологических изменений.

Одним из представителей молекул клеточной адгезии является Е-кадгерин, который широко представлен в эпителиальных тканях организма, в том числе в слизистой оболочке пищевода. Е-кадгерин представляет собой трансмембранный кальций-зависимый белок межклеточной адгезии и играет важнейшую роль в жизнедеятельности эпителиальных клеток, формировании тканей и торможении развития опухолей. Он состоит из трех доменов: С-концевой домен (локализован в цитоплазме клетки), трансмембранный и N-концевой домен (в межклеточном пространстве) [5]. Растворимый в крови (N-терминальный) Е-кадгерин представляет собой молекулу, которая высвобождается с поверхности эпителиальной клетки под воздействием протеаз, включая металлопротеиназы, проникает в кровь и становится

доступной для определения [6]. Повышение содержания Е-кадгерина в крови может указывать на разрушение плотных запирающих контактов в слизистой оболочке пищевода [7].

Цель исследования — оценить содержание Е-кадгерина в плазме крови лиц с ГЭРБ и в сочетании с СОАГС и определить взаимосвязь его уровня с морфологическими особенностями поражения пищевода у данной категории пациентов.

Материал и методы исследования

На базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» было обследовано 120 пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС трудоспособного возраста, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом учреждения (протокол № 1 от 16.01.2017). Средний возраст испытуемых составил 48 (42; 54) лет, из них 73 мужчины и 47 женщин. Критериями не включения явились: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIА; язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки; медикаментозное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки; хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких; лор-патология, требующая хирургической коррекции; доброкачественные и злокачественные новообразования полости носа, злокачественные новообразования других локализаций; инфекционный, аллергический, вазомоторный ринит; прием препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне.

Для клинической оценки симптомов ГЭРБ использовался опросник GERDQ [8]. С целью визуализации верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биопсийного материала из нижней трети пищевода с последующим гистологическим исследованием полученных образцов. Степень тяжести рефлюксного эзофагита оценивалась с применением Лос-Анджелесской системы классификации [9]. В исследование вошли пациенты с ГЭРБ, подтвержденной гистологически, с учетом описанных в Лионском консенсусе морфологических признаков эзофагита.

Отбор пациентов с СОАГС осуществлялся с учетом характерных жалоб, оценки клинических маркеров заболевания и уровня дневной сонливости с использованием опросника Эпворта [10]. Диагноз был подтвержден результатами компьютерной пульсоксиметрии с регистрацией носового дыхательного потока (SOMNOcheck micro, Weinmann) и расчетом следующих показателей: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, тип апноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, индекс вегетативных пробуждений, уровни насыщения крови кислоро-

дом за период сна, связь эпизодов апноэ с храпом и десатурацией.

Уровень плазменной концентрации Е-кадгерина измерялся с применением иммуноферментного анализа (Wuhan Fine Biotech Co., Китай).

Группу 1 ($n = 29$) составили пациенты с ГЭРБ, группу 2 ($n = 35$) — пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, группу 3 ($n = 30$) — пациенты с СОАГС, группа 4 ($n = 26$) — группа сравнения.

Данные обрабатывались с применением непараметрических методов программы Statistica 10.0. Для множественного сравнения исследуемых групп был использован критерий Краскела — Уоллиса, далее был проведен апостериорный анализ с применением теста Данна — Бонферрони. Для поиска различий между двумя группами испытуемых использовался тест Манна — Уитни. Для установления корреляционных связей между группами применялся коэффициент корреляции Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные приведены в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей [11].

Результаты исследования

Группы пациентов, вошедших в исследование, были сопоставимы между собой по возрасту и полу, однако пациенты групп 2 и 3 имели несколько более высокие показатели ИМТ по сравнению с группами 1 и 4 в связи с тем, что ожирение — один из основных факторов риска развития апноэ во сне. В таблице 1 приведены характеристики исследуемых групп.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода морфологическая картина при ГЭРБ как в сочетании с СОАГС, так и без него характеризовалась наличием гидропической дистрофии (рис. 1) и усилением пролиферации базального слоя эпителия (рис. 2), увеличением высоты сосочков (рис. 3), наличием расширенных межклеточных промежутков (рис. 4), чего не наблюдалось у пациентов с изолированным СОАГС и в группе сравнения (рис. 5).

На первом этапе статистического анализа была выявлена тенденция к увеличению плазменного уровня Е-кадгерина у пациентов с ГЭРБ по отношению к группе сравнения, хотя статистически значимых различий получено не было (табл. 2).

В последующем при сопоставлении пациентов с эрозивным эзофагитом с группой сравнения было выявлено, что у пациентов с эрозивным эзофагитом уровень Е-кадгерина в плазме крови был значительно выше, чем у пациентов группы сравнения (табл. 3).

При множественном сравнении уровней содержания Е-кадгерина в группах испытуемых в результате применения теста Краскела — Уоллиса были получены статистически значимые различия ($H = 20,8$, $p = 0,0001$). При апостериорном

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Table 1. Characteristics of the tested groups of patients

Параметры Parameters	Группа 1 (пациенты с ГЭРБ) Group 1 (GERD patients) (n = 29)	Группа 2 (пациенты с ГЭРБ и СОАГС) Group 2 (GERD and OSAHS patients) (n = 35)	Группа 3 (пациенты с СОАГС) Group 3 (OSAHS patients) (n = 30)	Группа 4 (группа сравнения) Group 4 (comparison group) (n = 26)
Возраст, лет Age, years	46,5 (41; 53)	49,5 (40; 54)	50 (44; 54)	46,5 (42; 51)
Пол (м), n (%) Gender (m), n (%)	18 (62)	22 (63)	18 (60)	15 (56)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	27,45 (24,7; 31,3)	29,9 (27,6; 35,9)	29,9 (26,3; 33,1)	28,18 (24,2; 30,5)*
ИАГ, в час AHI, per hour	2,2 (1; 3,3)	11,5 (7,95; 20,6)	11,4 (6,6; 16,6)	2,35 (1; 4,7)*

Примечание: * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Note: * — significant differences between groups, $p < 0,05$.

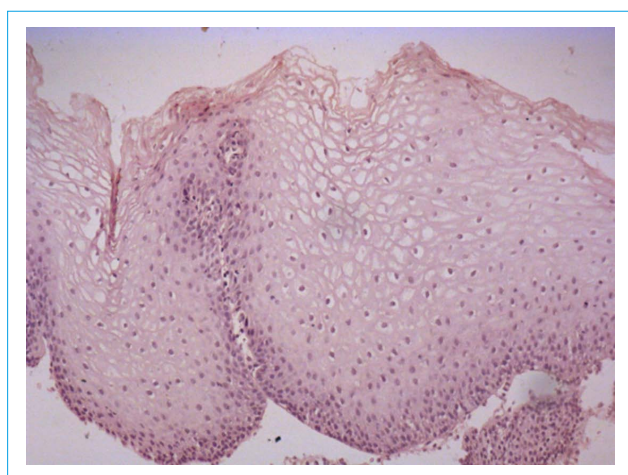


Рис. 1. Общий вид эпителия пищевода пациента с ГЭРБ. Клетки поверхностного слоя подвержены гидропической дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. The general view of the esophageal epithelium of a GERD patient. The cells of a superficial layer are subject to hydropic dystrophy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

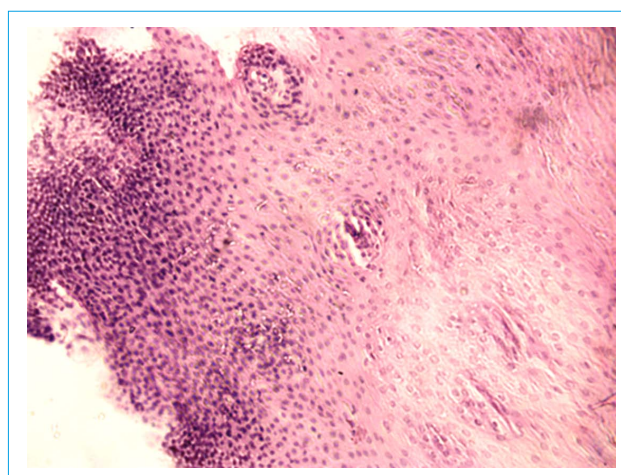


Рис. 2. Многослойный плоский эпителий пищевода пациента с ГЭРБ с выраженной базально-клеточной активностью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. The multi-layered squamous epithelium of a GERD patient with pronounced basal-cell activity. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

анализе по методу Данна — Бонферрони у пациентов группы 2 обнаружены более высокие значения Е-кадгерина в плазме крови по сравнению с пациентами группы 1 ($z = 2,98$, $p = 0,017$), группы 3 ($z = 3,03$, $p = 0,015$) и группы 4 ($z = 4,34$, $p = 0,000$). Между другими группами значимые различия не были выявлены. Данные приведены в таблице 4.

На рисунке 6 представлена диаграмма размаха, демонстрирующая распределение изучаемого показателя в исследуемых группах.

При выявлении корреляционных взаимосвязей была обнаружена положительная зависимость кон-

центрации Е-кадгерина от значения ИАГ ($r = 0,43$, $p < 0,05$) (рис. 7).

Обсуждение и выводы

У пациентов с ГЭРБ обнаружена тенденция к повышению содержания N-концевого фрагмента Е-кадгерина в плазме крови по отношению к группе сравнения. В то же время пациенты с эрозивной ГЭРБ статистически значимо отличались от группы сравнения по уровню Е-кадгерина в плазме крови.

В работе Е. Björkman и соавт. *in vitro* было проведено исследование по иммуногистохимиче-

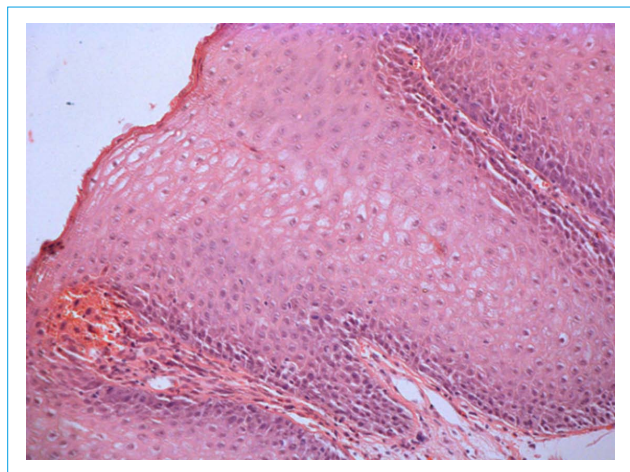


Рис. 3. Многослойный плоский эпителий пищевода пациента с ГЭРБ с увеличенными сосочками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3. The multi-layered squamous epithelium of a GERD patient with the increased height of epithelial papillae. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

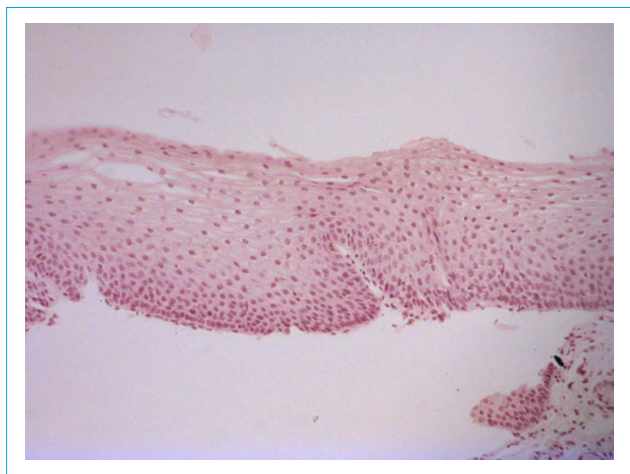


Рис. 5. Общий вид многослойного плоского эпителия пищевода пациента группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. The general view of the multi-layered squamous epithelium of the patient from the comparison group. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

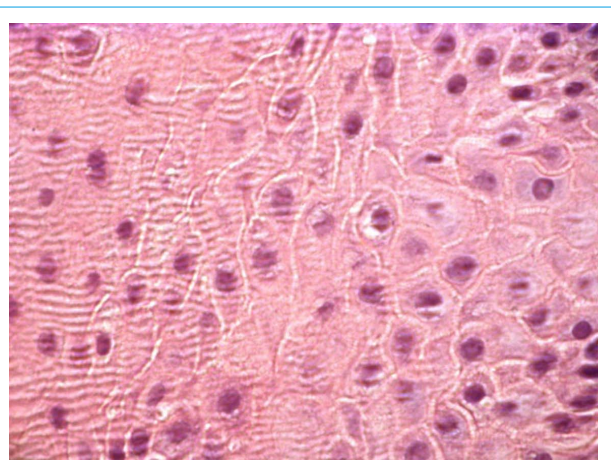


Рис. 4. Расширенные межклеточные пространства в многослойном плоском эпителии пищевода пациента с ГЭРБ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Dilated intercellular spaces in the squamous epithelium of a GERD patient. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

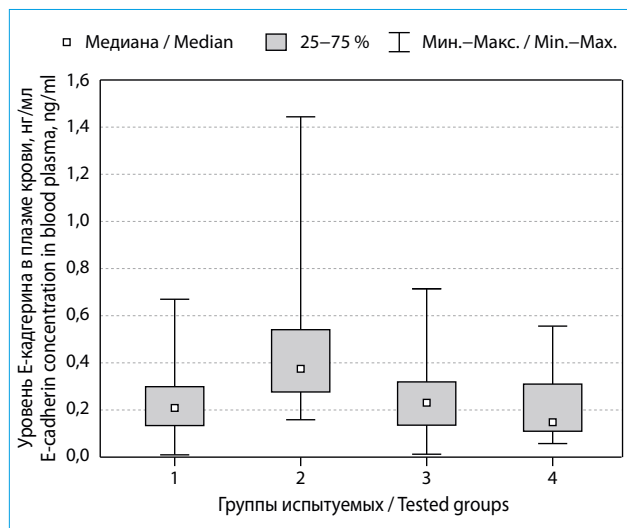


Рис. 6. Концентрация Е-кадгерина в плазме крови обследованных пациентов

Fig. 6. E-cadherin concentration in the blood plasma of tested patients

Таблица 2. Показатели Е-кадгерина у пациентов с ГЭРБ и пациентов группы сравнения

Table 2. E-cadherin values in patients with GERD and patients in the comparison group

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (n = 20)	Группа 4 Group 4 (n = 18)	p
Концентрация Е-кадгерина, нг/мл E-cadherin concentration, ng/ml	0,207 (0,128; 0,295)	0,128 (0,067; 0,281)	0,082

скому определению некоторых молекул клеточной адгезии в образцах ткани пищевода, полученных от пациентов с ГЭРБ и здоровых добровольцев. По результатам иммуногистохимии было обна-

ружено снижение содержания Е-кадгерина в образцах ткани из области поврежденного эпителия у пациентов с эрозивным эзофагитом в сравнении с образцами неизменной слизистой пищевода.

Таблица 3. Показатели Е-кадгерина у пациентов с эрозивным эзофагитом и группы сравнения
Table 3. E-cadherin indexes in erosive esophagitis patients and the comparison group

Параметр Parameter	Пациенты с эрозивным эзофагитом Erosive esophagitis patients (n = 8)	Группа 4 Group 4 (n = 18)	p
Концентрация Е-кадгерина, нг/мл E-cadherin concentration, ng/ml	0,284 (0,176; 0,858)	0,128 (0,067; 0,281)*	0,03

Примечание: * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Note: * — significant differences between groups, $p < 0,05$.

Таблица 4. Уровни Е-кадгерина в плазме крови пациентов исследуемых групп

Table 4. E-cadherin levels in the blood plasma of patients from the tested groups

Параметр Parameter	Группа 1 Group 1 (n = 20)	Группа 2 Group 2 (n = 22)	Группа 3 Group 3 (n = 18)	Группа 4 Group 4 (n = 18)
Концентрация Е-кадгерина, нг/мл E-cadherin concentration, ng/ml	0,207 (0,128; 0,295)	0,379 (0,277; 0,538)*	0,231 (0,131; 0,303)	0,128 (0,067; 0,281)

Примечание: * — значимое отличие группы 2 от других групп, $p < 0,05$.

Note: * — the significant difference of Group 2 from the other groups, $p < 0,05$.

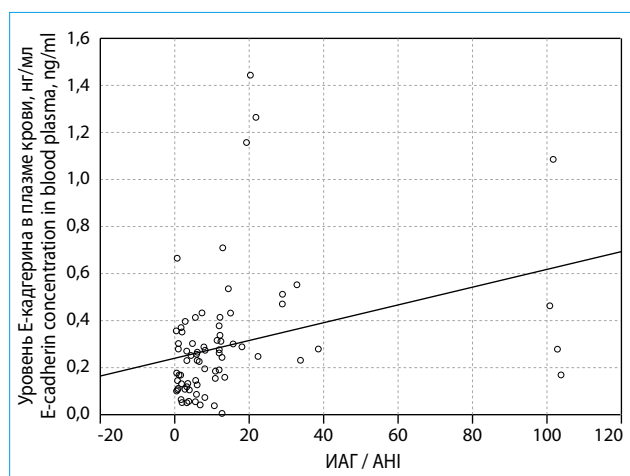


Рис. 7. Прямая корреляция между плазменным уровнем Е-кадгерина и ИАГ

Fig. 7. Positive correlation between plasma E-cadherin level and ANI

Данный факт указывает на то, что Е-кадгерин может рассматриваться как биомаркер повреждения нижней трети пищевода при ГЭРБ, отражающий глубину и степень повреждения слизистой оболочки [12].

Обнаружение повышенных уровней Е-кадгерина в плазме крови пациентов с ГЭРБ и СОАГС в сравнении с пациентами с изолированной ГЭРБ свидетельствует о более глубоких нарушениях гистархитектоники слизистой оболочки у лиц с СОАГС, поскольку иммуногистохимически доказано, что Е-кадгерин представлен в большей степени в базальном и шиповатом (т.е. более глубоких) слоях многослойного плоского неороговевающего эпителия, в отличие от окклюдина и клаудина, так-

же участвующих в формировании плотных запирающих контактов [12].

Выраженность альтеративного процесса, развивающегося в слизистой пищевода, зависит от ряда факторов, основными из которых являются характер рефлюксата, длительность экспозиции, состояние метаболических процессов и кровообращения в слизистой оболочке и др. Литературные данные подтверждают, что повреждение межклеточных контактов в слизистой пищевода более выражено при воздействии желчных и смешанных рефлюксов, чем при кислом характере рефлюксата [13].

В другом исследовании Е. Björkman и соавт. *in vitro* было доказано, что при обработке образцов ткани нижней трети пищевода дезоксихолевой кислотой и трипсином — одними из основных компонентов желчи — происходит снижение экспрессии Е-кадгерина, что говорит о глубоком повреждении слизистой оболочки пищевода с разрушением плотных запирающих контактов. Повышение концентрации свободного Е-кадгерина в крови пациентов с ГЭРБ и СОАГС может косвенно свидетельствовать о наличии щелочных и слабокислых компонентов рефлюксата, чему способствует снижение внутригрудного и повышение внутрибрюшного давления при развитии эпизодов апноэ во сне, а также ожирение — основной фактор риска СОАГС [12].

Также стоит отметить, что потеря функционирующего Е-кадгерина является ключевым звеном в процессе эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), что в итоге может привести к опухолевой инвазии и метастазированию [14]. Именно с наличием щелочной составляющей рефлюкса связано развитие пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Дуоденальный рефлюксат является фактором риска метаплазии

многослойного плоского неороговевающего эпителия [15].

Кроме прочего, снижению экспрессии Е-кадгерина способствует гипоксия, развивающаяся у пациентов с СОАГС. На примере обследуемых лиц мы видим тенденцию к увеличению в крови концентрации свободного Е-кадгерина у пациентов с изолированным СОАГС в сравнении с группой контроля. Кроме того, обнаружена умеренной тесноты положительная взаимосвязь между плазменной концентрацией Е-кадгерина и ИАГ. Механизм влияния гипоксии на состояние процессов межклеточного взаимодействия был описан в работах S. Jing и соавт. *in vitro* при моделировании карциномы пищевода и реализуется с помощью активации гипоксия-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), а также матриксной металлопротеиназы II типа (ММП-2), способной расщеплять коллаген

IV типа и способствовать развитию процессов метастазирования [16, 17].

Таким образом, по результатам проведенного исследования и анализа литературных данных можно сделать следующие выводы.

1. N-терминальный фрагмент Е-кадгерина может рассматриваться как биомаркер повреждения слизистой оболочки нижней трети пищевода при ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, указывающий на глубину повреждения.

2. СОАГС негативно влияет на состояние гистоархитектоники слизистой оболочки пищевода пациентов с ГЭРБ, что подтверждается увеличением N-терминального Е-кадгерина в плазме крови испытуемых и может указывать на потерю Е-кадгерина в слизистой пищевода с развитием нарушения функционирования плотных запирающих контактов.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003;5(2):43–8. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Modern approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease in medical practice. RMJ. 2003;5(2):43–48 (In Rus.).]
- Балукова Е.В. Возможности препаратов висмута в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапия. 2017;17(7):102–8. [Balukova E.V. The possibilities of bismuth drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Therapy. 2017;17(7):102–8 (In Rus.).]
- Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M., Pandolfino J.E., Roman S., Gyawali C.P. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(11):665–76.
- Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A.J., Pandolfino J., Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018 Jul;67(7):1351–62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Пучинская М.В. Е-кадгерин как маркер и регулятор эпителиально-мезенхимального перехода. Фундаментальная наука в современной медицине 2014: материалы конф. молодых ученых. Минск: БГМУ, 2014;245–248. [Puchinskaya M.V. E-cadherin as a marker and regulator of epithelial-mesenchymal transition. Fundamental science in modern medicine 2014: materials of conf. of young scientists. Minsk: BSMU, 2014;245–248 (In Rus.).]
- Shirahata T., Nakamura H., Nakajima T., Nakamura M., Chubachi S., Yoshida S., Tsuduki K., Mashimo S., Takahashi S., Minematsu N., Tateno H., Asano K., Fujishima S., Betsuyaku T. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. Biomarkers. 2018;23(5):414–21.
- Jovov B., Que J., Tobey N.A., Djukic Z., Hogan B.L., Orlando R.C. Role of E-cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2011;106(6):1039–47.
- Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2013;23(5):15–23. [Kaybyшева V.O., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(5):15–23 (In Rus.).]
- Шушко В.И., Петрулевич Ю.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы, часть 2). Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015;50(2):15–23. [Shyshko V.I., Petrulevich Y.Y. Gastroesophageal reflux disease: classification, clinic, diagnosis, principles of treatment (literature review, part 2). Journal of the Grodno State Medical University. 2015;50(2):15–23 (In Rus.).]
- Касымова О.Д. Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна в условиях общесоматического стационара. Клиническая медицина Казахстана. 2011;22, 23(3,4):12–4. [Kasymova O.D. Diagnosis of obstructive sleep apnea in a general somatic hospital. J Clin Med Kaz. 2011;22, 23(3,4):12–14 (In Rus.).]
- Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. Экология человека. 2008;(3):50–58. [Grzhibovskiy A.M. Analysis of three or more independent groups of quantitative data. Human ecology. 2008;(3):50–58 (In Rus.).]
- Björkman E.V., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. Scand J Gastroenterol. 2013;48(10):1118–26.
- Kia L., Pandolfino J., Kahrilas P. Biomarkers for Reflux Disease: A Literature Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(6):790–7.
- Geramizadeh B., Salehzadeh A., Taghavi A., Rahsaz M. Comparison of proliferative (Ki67) and cell adhesion (E-cadherin) markers between gastric intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. Indian J Gastroenterol. 2009;28(3):115–6.
- Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010; 48 с. [Dzhulay G.S., Sekareva E.V. Gastroesophageal reflux disease: the state and prospects for solving the problem. Methodical recommendations for doctors. Moscow: ID "Medpraktika-M", 2010; 48 p. (In Rus.).]
- Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M., Su J.W., Sun G.G., Liu Q., Cheng Y.J., Yang C.R. HIF-1 α contributes to hypoxia-induced invasion and metastasis of esophageal car-

- cinoma via inhibiting E-cadherin and promoting MMP-2 expression. *Acta Med Okayama*. 2012;66(5):399–407.
17. *Jing S.W., Wang Y.D., Kuroda M., Su J.W., Sun G.G., Liu Q., Cheng Y.J., Yang C.R.* Hypoxia suppresses E-

cadherin and enhances matrix metalloproteinase-2 expression favoring esophageal carcinoma migration and invasion via hypoxia inducible factor-1 alpha activation. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):75–83.

Сведения об авторе

Шелкович Юлия Яновна — ассистент 2-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета.

Контактная информация: lazarilin@mail.ru;

230009, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5942-3778>

Information about the author

Yulia Ya. Shelkovich — Research Assistant, 2nd Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

Contact information: lazarilin@mail.ru;

230009, Grodno, Gorkogo str., 80.

Поступила: 12.01.2019 Принята после доработки: 07.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019

Submitted: 12.01.2019 Revised: 07.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Интраоперационная внутрипросветная эндоскопия при хирургическом лечении пациентов с дивертикулами пищевода различной локализации

А.Л. Шестаков¹, М.В. Хрусталева¹, М.Э. Шахбанов^{1*}, Н.А. Булганина¹,
Т.Т. Битаров¹, И.А. Боева¹, А.Т. Цховребов¹, И.А. Тарасова^{1,2}, О.В. Рыков¹,
И.М. Селиванова¹, А.А. Безалтынних³

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов хирургического лечения больных дивертикулами пищевода различной локализации с применением интраоперационной внутрипросветной эндоскопии.

Материалы и методы. В отделении хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» за период с 2010 по 2018 год накоплен опыт хирургического лечения 74 больных дивертикулами пищевода различной локализации: фарингоэзофагеальные дивертикулы были у 56 (75,7 %) больных, бифуркационные — 10 (13,5 %) и эпифренальные — 8 (10,8 %). Пациенты были разделены на две группы: в основную вошел 31 (41,9 %) больной, которым была выполнена дивертикулэктомия с интраоперационной внутрипросветной эндоскопической ассистенцией (ИВЭА), в контрольную — 43 (58,1 %) больных, перенесших дивертикулэктомию без ИВЭА. Интраоперационно на этапе обнаружения дивертикула врач-эндоскопист применял трансиллюминацию и инсуффляцию воздуха в полость дивертикула, далее контролировал объем мобилизации дивертикула, а на этапе дивертикулэктомии — полноту его иссечения, а также отсутствие сужения просвета пищевода после прошивания шейки дивертикула линейным сшивающим аппаратом.

Результаты. В основной группе средняя продолжительность операции при дивертикулах Ценкера составила $45,5 \pm 8,8$ минуты, в контрольной — $73,8 \pm 12,7$ минуты, $p < 0,05$). При дивертикулах средней и нижней трети пищевода средняя продолжительность операции в основной группе составила $120,3 \pm 11,2$ и $150,5 \pm 17,3$ ($p < 0,05$) минуты в контрольной группе. При контрольном рентгенологическом исследовании на вторые-третьи сутки после операции в основной группе осложнений не наблюдалось. В контрольной группе у 2 (4,7 %) больных выявлен небольшой затек контрастного препарата за пределы пищевода (купирован консервативно). Признаки дисфагии легкой степени при приеме твердой пищи были выявлены у 1 (2,4 %) больного контрольной группы, что было связано с избыточным попаданием в аппаратный шов стенки пищевода, которое привело к незначительному сужению его просвета. В основной группе больных с дисфагией в послеоперационном периоде не было.

Заключение. Сочетание хирургического лечения дивертикулов пищевода с ИВЭА сокращает продолжительность оперативного вмешательства, позволяет избежать деформации просвета пищевода, свести к минимуму возможные осложнения, тем самым улучшив результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: дивертикул, дивертикулэктомия, пищевод, интраоперационная внутрипросветная эндоскопия, трансиллюминация, инсуффляция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шестаков А.Л., Хрусталева М.В., Шахбанов М.Э., Булганина Н.А., Битаров Т.Т., Боева И.А., Цховребов А.Т., Тарасова И.А., Рыков О.В., Селиванова И.М., Безалтынних А.А. Интраоперационная внутрипросветная эндоскопия при хирургическом лечении пациентов с дивертикулами пищевода различной локализации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):33–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-33-37>

Intraoperative Intraluminal Endoscopy in the Surgical Treatment of Patients with Esophageal Diverticula of Various Localization

Alexey L. Shestakov¹, Marina V. Khrustaleva¹, Magomed E. Shahbanov^{1,*}, Natalya A. Bulganina¹, Timur T. Bitarov¹, Irina A. Boeva¹, Alexander T. Tskhovrebov¹, Irina A. Tarasova^{1,2}, Oleg V. Rykov¹, Irina M. Selivanova¹, Aleksandr A. Bezaltynnykh³

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Aim. To improve the results of surgical treatment of patients with esophageal diverticulum of various localization using intraoperative intraluminal endoscopy.

Materials and Methods: The Department of Surgery of the Esophagus and Stomach, the Petrovsky National Research Centre of Surgery, has accumulated a large experience in treating diverticulosis patients. Thus, during the 2010–2018 period, 74 patients with esophageal diverticula of various localization were operated. Out of them, 56 (75.7 %), 10 (13.5 %) and 8 (10.8 %) patients underwent surgical treatment with respect to faringo-esophageal, bifurcation and epiphrenic diverticula, respectively. The patients were divided into two groups: 31 people (41.9 %) in the main group underwent diverticulectomy with intraoperative intraluminal endoscopic assistance (IVEA), while 43 (58.1 %) people in the control group underwent diverticulectomy without IVEA. Intraoperatively, at the stage of discovering diverticulum, the endoscopist applied transillumination and air insufflation in the cavity of the diverticulum, followed by controlling the mobilization of diverticulum. At the resection stage, the completeness of the surgical removal was controlled, along with the absence of esophageal lumen narrowing after sewing the neck of the diverticulum using a linear stapler.

Results. The average duration of the operation in patients with Zenker's diverticula and those in the control group was 45.5 ± 8.8 min and 73.8 ± 12.7 min ($p < 0.05$), respectively. In patients with the diverticula of the middle and lower third of the esophagus, the average surgery duration was equal to 120.3 ± 11.2 min and 150.5 ± 17.3 ($p < 0.05$) min in the main and control groups, respectively. Radiological examination 2–3 days after surgery revealed no complications in the main group. In the control group, 2 (4.7 %) patients showed a small leakage of the contrast agent outside the esophagus (stopped conservatively). Signs of mild dysphagia when taking solid foods were detected in 1 (2.4 %) patient of the control group. This condition was associated with excessive ingress of the esophageal wall into the apparatus suture, which led to a slight narrowing of its lumen. No patients with dysphagia in the postoperative period were recorded in the main group.

Conclusion: The combination of surgical treatment of esophageal diverticula with IVEA allows the duration of surgery to be optimized, deformation of the esophageal lumen to be avoided, possible complications to be minimized, thereby improving the results of surgical treatment.

Keywords: diverticulum, diverticulectomy, esophagus, intraoperative intraluminal endoscopy, transillumination, insufflation

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

For citation: Shestakov A.L., Khrustaleva M.V., Shahbanov M.E., Bulganina N.A., Bitarov T.T., Boeva I.A., Tskhovrebov A.T., Tarasova I.A., Rykov O.V., Selivanova I.M., Bezaltynnykh A.A. Intraoperative Intraluminal Endoscopy in the Surgical Treatment of Patients with Esophageal Diverticula of Various Localization. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):33–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-33-37>

Дивертикулы пищевода — редкие заболевания пищевода, которые могут проявлять себя дисфагией, регургитацией, пищеводной болью. Единственным вариантом лечения симптоматических дивертикулов пищевода является хирургическое вмешательство, которое в ряде случаев может представлять технические сложности и сопровождаться интраоперационными осложнениями [1]. Совершенствование хирургических технологий, в частности видеоэндохирургии, позволяет искать новые пути решения данной проблемы [1]. Одним из путей улучшения результатов лечения больных дивертикулами пищевода следует считать интраоперационную внутрипросветную эндоскопическую ассистенцию, которая в том числе позволяет сократить время вмешательства и повысить безопасность выделения дивертикула [1]. Применение данного ме-

тода предоставляет возможность ускорить процесс уточнения локализации и визуализации дивертикула, избежать деформации просвета пищевода, свести к минимуму возможные осложнения, тем самым улучшив результаты хирургического лечения.

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения больных дивертикулами пищевода различной локализации с применением интраоперационной внутрипросветной эндоскопии.

Материалы и методы

В отделении хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» за период с 2010 по 2018 год накоплен опыт хирургического лечения 74 больных дивертикулами пищевода различной локализации. Фарингоэзофагеальные

(ценкеровские) дивертикулы были у 56 (75,7 %) больных, бифуркационные — у 10 (13,5 %) и эпифренальные — у 8 (10,8 %). Дивертикулэктомия с интраоперационной внутрипросветной эндоскопической ассистенцией (ИВЭА) стала проводиться с 2016 года. Все пациенты были разделены на две группы, в основную вошел 31 (41,9 %) больной, которым была выполнена дивертикулэктомия с применением ИВЭА, в контрольную — 43 (58,1 %) больных, перенесших дивертикулэктомию без ИВЭА. Основная и контрольная группы достоверно не отличались по основным демографическим и клиническим показателям. В обеих группах преобладали мужчины (56 и 64 %), средний возраст составил $45,5 \pm 2,5$ и $55,5 \pm 1,5$ года ($p < 0,05$) в контрольной и основной группах соответственно.

При наличии ценкеровских дивертикулов все больные жаловались на дисфагию и симптомы раздражения глотки (сухость, першение, кашель (в том числе ночной)), обильное слюноотделение, осиплость голоса, появление неприятного запаха изо рта. При бифуркационных и эпифренальных дивертикулах клинические проявления заболевания были значительно менее выраженными, хотя у большинства больных отмечены дисфагия, чувство тяжести за грудиной, неприятный запах изо рта, одышка. Основная причина обращения за хирургической помощью — постепенное нарастание перечисленных симптомов, безуспешность консервативного лечения. Опасных для жизни осложнений (перфорации с развитием флегмоны шеи и медиастинита, кровотечений, малигнизации, респираторных осложнений) у больных описываемых групп не наблюдали.

Основными методами выявления и оценки состояния дивертикулов пищевода были полипозиционное контрастное рентгенологическое исследование и эзофагогастроскопия, при которых верифицировали диагноз, а также оценивали размеры и форма дивертикула, его локализацию и взаимоотношения с другими органами, наличие дивертикулита и степень выраженности воспалительного процесса, а также признаки малигнизации. При эзофагоскопии проводили предоперационную санацию полости дивертикула. Все больные были обследованы в объеме, необходимом перед операцией. Предоперационная подготовка заключалась в переводе на жидкую пищу в течение 3–4 дней, приеме медикаментозных препаратов, назначенных анестезиологом и консультантами.

Все операции выполнены под сбалансированной анестезией с ИВЛ. Стандартная профилактика инфекционных осложнений включала разовое внутривенное введение антибиотика широкого спектра действия (чаще цефазолина) перед началом операции. При операциях по поводу ценкеровского дивертикула больного укладывали на спину с валиком под плечами с поворотом головы направо. Разрез проводили вдоль передней границы левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Послой-



Рис. Интраоперационная внутрипросветная эндоскопия: трансиллюминация и инсуффляция воздуха в полость дивертикула

Fig. Intraoperative intraluminal endoscopy: transillumination and air insufflation into the cavity of the diverticulum

но разделяли ткани до уровня сосудисто-нервного пучка шеи с выделением левой поверхности шейного отдела пищевода. У больных основной группы на этом этапе в операционную приглашалась эндоскопическая бригада для проведения интраоперационной внутрипросветной эндоскопии. Дальнейшее обнаружение, выделение и удаление дивертикулов проводили под интраоперационным видеоэндоскопическим контролем, с постоянным присутствием эндоскопа в просвете органа (рис.).

На этапе обнаружения дивертикула поиски облегчались применением подсветки (трансиллюминации) и инсуффляции воздуха в полость дивертикула. Далее врач-эндоскопист контролировал объем мобилизации дивертикула, а на этапе дивертикулэктомии — полноту его иссечения, а также отсутствие сужения просвета пищевода после прошивания шейки дивертикула линейным сшивающим аппаратом. После наложения швов проводили эндоскопический осмотр линии швов и, осторожно нагнетая воздух, проверяли швы на герметичность.

При операциях по поводу бифуркационных и эпифренальных дивертикулов доступ (торакоскопический или лапароскопический) определялся локализацией дивертикула. Техника удаления дивертикула и контроль качества вмешательства были такими же, как и при ценкеровских дивертикулах.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что выполнение дивертикулэктомии с помощью ИВЭА значительно сокращает время оперативного вмешательства. Так, в основной группе средняя продолжительность операции при дивертикулах Ценкера составила $45,5 \pm 8,8$ минуты сравнительно с контрольной группой ($73,8 \pm 12,7$ минуты, $p < 0,05$). При дивертикулах средней и нижней

трети пищевода средняя продолжительность операции в основной группе составила $120,3 \pm 11,2$ и $150,5 \pm 17,3$ ($p < 0,05$) минуты в контрольной группе. Интраоперационных осложнений в обеих группах больных не было.

В раннем послеоперационном периоде при контрольном рентгенологическом исследовании на вторые-третьи сутки после операции в основной группе осложнений не наблюдалось. В контрольной группе у 2 (4,7 %) больных выявлен небольшой затек контрастного препарата за пределы пищевода (купировано консервативно).

Признаки дисфагии легкой степени при приеме твердой пищи были выявлены у 1 (2,4 %) больного контрольной группы, что было связано с избыточным попаданием в аппаратный шов стенки пищевода, которое привело к незначительному сужению его просвета. Данному больному потребовалось соблюдение диеты в течение 3 месяцев. В основной группе дисфагии в послеоперационном периоде не было.

Длительность послеоперационного пребывания в стационаре в основной группе составила в среднем $5,0 \pm 1,5$ суток, и в контрольной группе — $6,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$) суток. У пациентов с осложнениями в раннем послеоперационном периоде требовалась более длительная госпитализация в связи с необходимостью коррекции данного состояния. Продолжение антибиотикотерапии в лечебных целях не потребовалось ни в одном из наблюдений. Больные в удовлетворительном состоянии были выписаны под наблюдение хирурга по месту жительства с рекомендацией контрольного рентгенологического и эндоскопического контроля через 6–12 месяцев.

Литература / References

1. Sato H., Takeuchi M., Hashimoto S., Mizuno K.I., Furukawa K., Sato A., Yokoyama J., Terai S. Esophageal diverticulum: New perspectives in the era of minimally invasive endoscopic treatment. World J Gastroenterol. 2019;25(12):1457–64. DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1457
2. Быков М.И., Григоров Д.П., Таран А.А. Первый опыт эндоскопического лечения дивертикула Ценкера. Инновационная медицина Кубани. 2017;3(7):60–4. [Bykov M.I., Grigorov D.P., Taran A.A. First experience of Zenker's diverticulum endoscopic treatment. 2017;3(7):60–4 (In Rus.).]
3. Королев М.П., Климов А.В., Антипова М.В. Фиброэндоскопия в диагностике и лечении пациентов с дивертикулами пищевода. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010; 11(2):127–35. [Korolev M. P., Klimov A. V., Antipova M. V. Fibro-endoscopy in the diagnosis and treatment of patients with esophageal diverticula. Vestnik of St. Petersburg University. 2010; 11 (2): 127-135 (In Rus.).]

Рецидив дивертикула, потребовавший повторного хирургического вмешательства, был выявлен в сроки до одного года в группе контроля в 3 (7 %) случаях. М.П. Королев и соавт. [3] описывают рецидив дивертикулов пищевода у 4,5 % больных контрольной группы без применения методики ИВЭА (оперировано 22 больных с дивертикулами пищевода различной локализации). Ю.В. Иванов и соавт. [4] описывают рецидив дивертикула пищевода у 2,6 % больных контрольной группы без применения аналогичной методики (оперировано 39 пациентов с дивертикулами Ценкера). Анализируя частоту рецидивов (7 %) в контрольной группе больных в нашем исследовании, следует отметить, что у одного пациента контрольной группы, оперированного по поводу дивертикула Ценкера, в предоперационном периоде проводилась лучевая терапия по поводу лимфогранулематоза и интраоперационно была выявлена картина выраженного спаечного процесса в области оперативного вмешательства на шее.

Выводы

1. Современная внутрисветовая эндоскопия открывает новые возможности в хирургическом лечении дивертикулов пищевода различной локализации.
2. Сочетание хирургического лечения дивертикулов пищевода с ИВЭА сокращает продолжительность оперативного вмешательства, позволяет избежать деформации просвета пищевода, свести к минимуму возможные осложнения, тем самым улучшив результаты хирургического лечения.

Сведения об авторах

Шестаков Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». Контактная информация: 221161@mail.ru; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Хрусталева Марина Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения эндоскопии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». Контактная информация: m.khrustaleva@mail.ru; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9906-5255>

Information about the authors

Alexey L. Shestakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery. Contact information: 221161@mail.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Marina V. Khrustaleva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Endoscopy Department, Petrovsky National Research Centre of Surgery. Contact information: m.khrustaleva@mail.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9906-5255>

Шахбанов Магомед Элескеревич* — аспирант отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: maga.sh.91@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-9251>

Булганина Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, научный сотрудник отделения эндоскопии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: kuzma73@ya.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-9906-5255>

Битаров Тимур Тамазович — кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: in_rock87@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0484-5022>

Боева Ирина Алексеевна — врач-хирург отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: dalila@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2646-0729>

Цховребов Александр Таймуразович — научный сотрудник отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: iron-86@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-2530>

Тарасова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kergmany@mail.ru;
119991, г. Москва, Большая Пироговская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9334-7351>

Рыков Олег Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: rykov.ov@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0384-6023>

Селиванова Ирина Михайловна — кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского».
Контактная информация: selivanova.im@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-0384-7422>

Безалтынних Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: bezaltyna@yahoo.com214019;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5629-1538>

Magomed E. Shahbanov* — Postgraduate Researcher, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: maga.sh.91@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-9251>

Natalya A. Bulganina — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Researcher, Endoscopy Department, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: kuzma73@ya.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-9906-5255>

Timur T. Bitarov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: in_rock87@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0484-5022>

Irina A. Boeva — Surgeon, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: dalila@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2646-0729>

Alexander T. Tskhovrebov — Researcher, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: iron-86@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-2530>

Irina A. Tarasova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Hospital Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kergmany@mail.ru;
119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9334-7351>

Oleg V. Rykov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: rykov.ov@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0384-6023>

Irina M. Selivanova — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of the Surgery of the Esophagus and Stomach, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
Contact information: selivanova.im@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-0384-7422>

Aleksandr A. Bezaltynnykh — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Smolensk State Medical University.
Contact information: bezaltyna@yahoo.com214019;
214019, Smolensk, Krupskaya str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5629-1538>

Поступила: 29.03.2019 Принята после доработки: 08.05.2019 Опубликована: 30.06.2019
Submitted: 29.03.2019 Revised: 08.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка

М.В. Фадеева*, М.Р. Схиртладзе, 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 взаимосвязь нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии (ЖТ), с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с систолической дисфункцией левого желудочка.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 50 %). Проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, исследован уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и неспецифических маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, лимфоциты, отношение нейтрофилов к лимфоцитам), выполнены ЭКГ и эхокардиографическое исследование, водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). При наличии жалоб на сердцебиение и перебои в работе сердца или других показаний проводили мониторингирование ЭКГ по Холтеру. Группу контроля составили 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям при отсутствии ХСН и СИБР.

Результаты. Распространенность СИБР среди пациентов с ХСН значительно превышала его распространенность в группе пациентов без ХСН (СИБР выявлен у 25 из 60 пациентов с ХСН (42 %) и у 2 из 22 пациентов без ХСН (9 %); $p = 0,0034$). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке при ХСН не оказывал значимого влияния на функциональный класс, показатели клинического и биохимического анализа крови, данные эхокардиографического исследования, количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Однако у пациентов с СИБР отмечались более высокие значения СРБ (медиана и интерквартильный размах: 3,6 (2,5;4,1) vs 2,15 (0,4;5,1); $p = 0,041$). Кроме того, среди пациентов с ХСН и положительным тестом на СИБР значительно чаще выявлялась желудочковая тахикардия (у 45 % пациентов с СИБР и у 10,71 % пациентов без СИБР; $p = 0,01557$). Наличие СИБР повышало риски возникновения ЖТ у пациентов с ХСН (ОШ = 6,818, 95 % ДИ: 1,542–30,153; $p = 0,011$). Развитие ЖТ у пациентов с СИБР в большей степени было ассоциировано с системным воспалением, чем с тяжестью ХСН, характеризующейся высокими цифрами NT-proBNP, в то время как при отсутствии СИБР отмечено обратное.

Заключение. Развитие ЖТ у пациентов с СИБР в большей степени ассоциировано с системным воспалением, чем с тяжестью ХСН. СИБР можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития системного воспаления и желудочковой тахикардии у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста; сердечная недостаточность; С-реактивный белок; нарушения ритма; желудочковая тахикардия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):38–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48>

Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction

Maria V. Fadeeva*, Manana R. Skhirtladze, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim. To identify the relationship between rhythm disturbances, including ventricular tachycardia (VT), and the small intestinal bowel bacterial overgrowth syndrome in chronic heart failure (CHF) with left ventricular systolic dysfunction.

Materials and methods. The study included 60 patients with CHF with systolic dysfunction of the left ventricle (left ventricular ejection fraction less than 50 %). Conventional biochemical and hematological tests, ECG and echocardiography were performed. The level of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and nonspecific inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), fibrinogen, leukocytes, lymphocytes, neutrophil to lymphocyte ratio) were studied. Lactulose hydrogen breath test was fulfilled to detect the small intestinal bowel bacterial overgrowth syndrome (SIBOS). In the presence of complaints of palpitation and interruptions in the heart work or other indications, Holter ECG monitoring was performed. The control group consisted of 20 patients comparable to the main group by sex, age and major diseases in the absence of CHF and SIBOS.

Results. The prevalence of SIBOS among patients with CHF significantly exceeded its prevalence in the group of patients without CHF (SIBOS was detected in 25 of 60 patients with CHF (42 %) and in 2 of 22 patients without CHF (9 %); $p = 0.0034$). The small bowel bacterial overgrowth syndrome with CHF did not have a significant impact on the functional class and the indicators of clinical and biochemical analysis of blood as well as on echocardiographic data and the number of supraventricular and ventricular extrasystoles. However, in patients with SIBOS, higher CRP values were observed (median and interquartile range: 3.6 (2.5; 4.1) vs 2.15 (0.4; 5.1); $p = 0.041$). In addition, among patients with CHF and a positive SIBOS test, ventricular tachycardia was significantly more common (in 45 % of patients with SIBOS and in 10.71 % of patients without SIBOS; $p = 0.01555$). The presence of SIBOS increased the risk of VT in patients with CHF (OR = 6.818, 95 % CI: 1.542 - 30.153; $P = 0.011$). The development of VT in patients with SIBOS was associated rather with systemic inflammation than with the severity of CHF characterized by high NT-proBNP numbers, while in the absence of SIBOS the opposite trend was noted.

Conclusion. The development of VT in patients with SIBOS is associated rather with systemic inflammation rather than with the severity of CHF. SIBOS can be considered as an additional risk factor in the development of systemic inflammation and ventricular tachycardia in patients with CHF.

Keywords: small bowel bacterial overgrowth syndrome; heart failure; C-reactive protein; rhythm disturbances; ventricular tachycardia

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

For citation: Fadeeva M.V., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):38–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48>

Введение

Численность бактериальных видов в кишечнике по данным литературы варьирует от 400 до 1500 видов [1–3]. В тонкой кишке (в зависимости от ее отдела) обнаруживают 10^3 – 10^7 КОЕ бактерий/г [4]. Повышение содержания бактерий в тонкой кишке при нарушении ее колонизационной резистентности, происходящем под воздействием ряда патологических факторов, называют синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) [5].

К факторам риска развития СИБР относят как структурно-анатомические изменения в кишке (дивертикулы, стриктуры тонкой кишки, последствия хирургических вмешательств), так и функциональные нарушения, обусловленные снижением транзита и расстройством моторики, связанными с метаболическими нарушениями, рядом заболеваний (цирроз печени, почечная недостаточность, панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), приемом некоторых лекарственных препаратов (антибактериальные препа-

раты, ИПП и др.), возрастом пациентов (пожилой возраст) [5].

Гемодинамические нарушения при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с отеком и гипоксией кишечной стенки приводят к повышению проницаемости кишечного барьера и нарушению моторики кишки. ХСН также может служить фактором риска развития синдрома избыточного бактериального роста. В свою очередь, СИБР сам по себе служит фактором повышения проницаемости кишечной стенки, способствует развитию эндотоксинемии с повышением уровня воспалительных цитокинов, коррелирующих с тяжестью ХСН [6]. Таким образом, СИБР и ХСН могут служить звеньями одного порочного круга.

В исследовании А. Mollar и соавт. частота СИБР при ХСН по результатам дыхательного теста варьирует в пределах от 38,2 % (по результатам теста с лактулозой) до 47,1 % (при проведении метанового теста). Положительный водородный дыхательный тест с лактулозой при ХСН был ассоциирован с более высоким риском отделенных осложнений ХСН, в частности повторной

госпитализации и смерти. Значимой корреляции между наличием синдрома избыточного бактериального роста, воспалительными маркерами в крови, NT-proBNP, показателями эхокардиографии получено не было [7]. В данном исследовании не оценивали степень выраженности симптомов ХСН, особенности клинического течения, в частности нарушения ритма и проводимости. В российской популяции изучение частоты СИБР при ХСН ранее не проводили.

Цель исследования: выявить взаимосвязь нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии (ЖТ), с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с систолической дисфункцией левого желудочка.

Для выполнения цели исследования оценивали частоту выявления СИБР в изучаемых группах, устанавливали связь СИБР с особенностями клинического течения ХСН, в том числе с нарушениями ритма и проводимости, выявляли корреляцию СИБР с результатами лабораторно-инструментальных исследований.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 04-19 от 06.03.2019).

В исследование было включено 60 пациентов кардиологического отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (мужчины и женщины в возрасте от 55 до 75 лет) с ХСН с систолической дисфункцией. Критериями включения в исследование была ФВ ЛЖ менее 50 % (по Симпсону) по данным эхокардиографического исследования.

Критериями не включения пациентов в исследование служили тяжелые нарушения функции печени и почек, наличие онкологического заболевания, заболевания ЖКТ (язвенная болезнь в стадии обострения, прием ИПП по поводу заболеваний верхних отделов ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника), психического заболевания, злоупотребление алкоголем, прием антибактериальных препаратов в течение последних 3 мес. Критериями исключения пациентов из исследования были отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, выявление любого заболевания или состояния, указанного в критериях не включения, и развитие тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за пациентом становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и прочее).

У пациентов оценивали выраженность симптомов ХСН. Для этого проводили оценку функционального класса с применением Шкалы оценки

клинического состояния (ШОКС) и теста шести-минутной ходьбы.

Всем больным были проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, исследован N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как маркера тяжести ХСН, выполнены ЭКГ и эхокардиографическое исследование.

Для оценки уровня воспаления пациентам проводилось исследование неспецифических маркеров воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, оценивалось число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в клиническом анализе крови. Проводился расчет отношения нейтрофилов к лимфоцитам, который коррелирует с тяжестью ХСН [8] и является предиктором смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью [9].

При наличии жалоб на сердцебиение и перебои в работе сердца или других показаний проводили мониторингирование ЭКГ по Холтеру.

Для диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке выполняли водородный дыхательный водородный тест с лактулозой с применением аппарата Gastrolyzer (фирма Bedfont, Великобритания) в соответствии с инструкцией эксплуатации аппарата. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводили утром натощак с последующими повторными исследованиями на 15, 30, 60, 90 и 120-й минуте после приема 15 мл 66,7 % раствора лактулозы. Тест считался положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm [10].

В группу контроля было включено 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям (гипертоническая болезнь, ИБС, нарушения ритма) при отсутствии ХСН (нет клинических проявлений ХСН, сохраненная ФВ, отсутствие значимой диастолической дисфункции по результатам проведенного в стационаре эхокардиографического исследования, нормальные значения NT-proBNP) с отрицательным результатом водородного дыхательного теста с лактулозой.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В связи с тем что распределение ряда показателей было отличным от нормального, результаты в данном исследовании представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана (25 процентиль; 75 процентиль)). Сравнение групп проводилось с применением непараметрических критериев (критерий Манна — Уитни для количественных показателей и точный критерий Фишера для сравнения по качественным признакам). Для выявления корреляций между показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Отношение шансов вычислялось с помощью программы MedCalc. Значимость определялась по вероятности совершить ошибку первого рода (p): $p \leq 0,05$ считалось значимым. Значимые

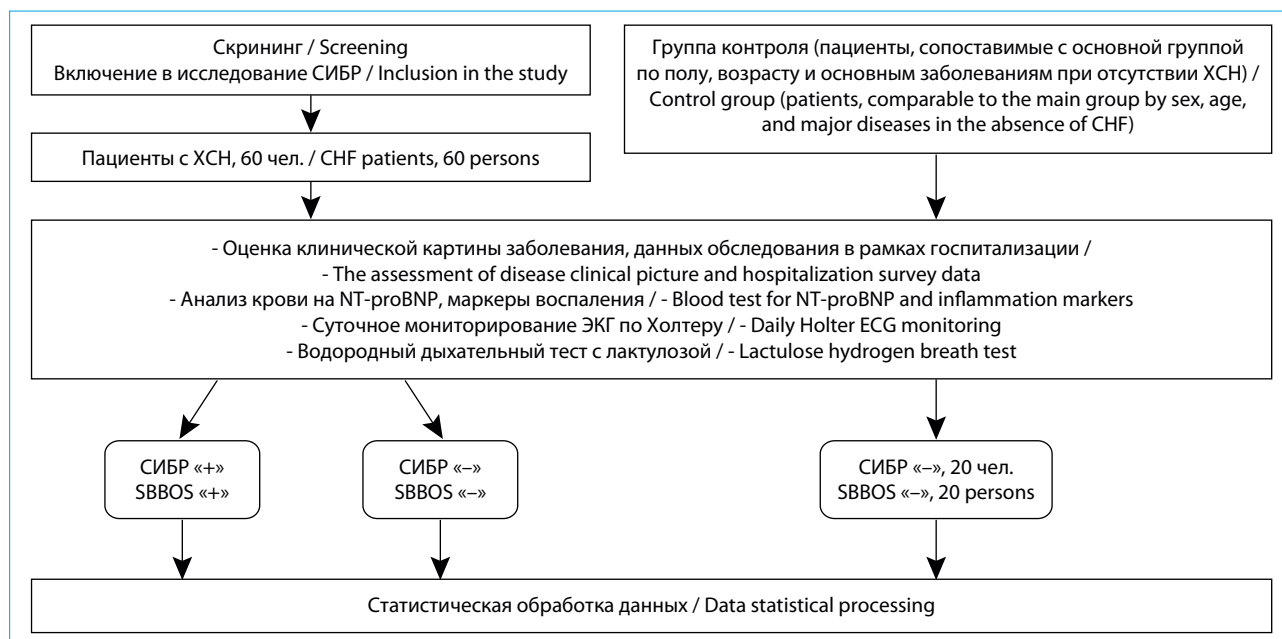


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

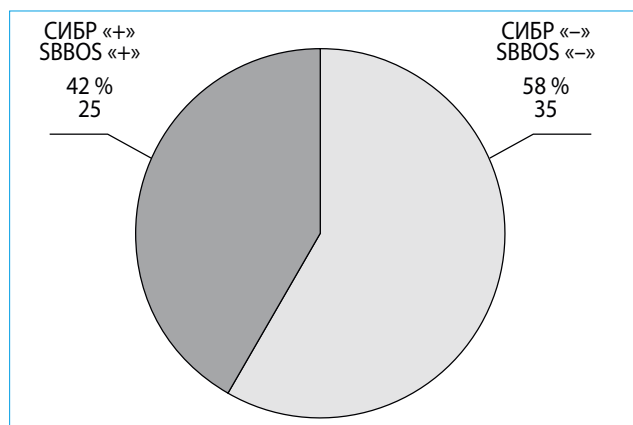


Рис. 2а. Результаты водородного дыхательного теста у пациентов основной группы

Fig. 2a. Results of hydrogen breath test in the main group

различия в таблицах выделялись жирным курсивом, а на диаграммах отмечались знаком *.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Результаты

Характеристика пациентов

Пациенты в основной и контрольной группе были сопоставимы по полу (муж/жен: 33/27 vs 9/11, $p = 0,453$), возрасту (70 (63; 75) vs 65,5 (59; 73,5), $p = 0,144$) и ИМТ (29,7 (26,42; 34,05) vs 32,14 (29,6; 36), $p = 0,115$).

Основными этиологическими факторами ХСН у пациентов, включенных в исследование были хронические формы ИБС (выявлена у 91,7 % пациентов), в том числе перенесенный в про-

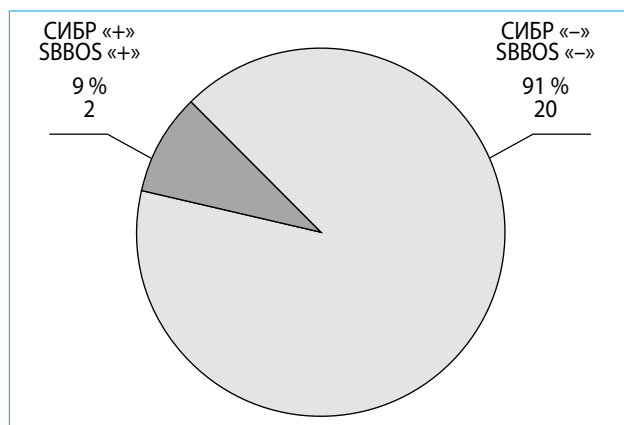


Рис. 2б. Результаты водородного дыхательного теста у пациентов без ХСН

Fig. 2b. Results of hydrogen breath test in the patients without CHF

шлом инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (у 65 %), фибрилляция предсердий (48,3 %), реже — постмиокардитический кардиосклероз (3,3 %), пороки сердца (10 %), некомпактный миокард (5 %); среди внекардиальных причин, ведущих к ХСН, наиболее часто встречалась ХОБЛ (выявлена у 23,3 % пациентов).

Среди 60 пациентов с ХСН у 25 пациентов (42 %) выявлен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке по данным дыхательного теста (рис. 2а) (подгруппа СИБР «+»). 35 пациентов основной группы с отрицательным тестом на СИБР составили подгруппу СИБР «-». Из обследованных 22 пациентов без ХСН только у 2 пациентов (9 %) был выявлен СИБР (рис. 2б). Таким образом, распространенность СИБР среди пациентов

с ХСН значительно превышала его распространенность в группе пациентов без ХСН ($p = 0,0034$). В группу контроля были включены только пациенты с отрицательным результатом теста на СИБР (20 пациентов из 22 обследованных лиц).

Пациенты с СИБР и без СИБР были сравнимы по полу (16 мужчин и 9 женщин с СИБР vs 17 мужчин и 18 женщин без СИБР; $p = 0,300$), возрасту (68 (61;74) vs 70 (64;75); $p = 0,283$), ИМТ (29,7 (27,9;33,1) vs 29,7 (25,8;37); $p = 0,840$), а также заболеваниям, вызвавшим ХСН.

Учитывая тяжесть состояния пациентов, в ходе исследования у большей части пациентов тест шестиминутной ходьбы не проводили, в связи с чем результаты этого теста при статистической обработке решено не учитывать. Все пациенты были оценены по шкале ШОКС. Медиана баллов по шкале ШОКС в основной группе составила 7 (6;10,5).

Значимых различий по результатам оценки с применением шкалы ШОКС между пациентами с СИБР и пациентами без СИБР не было

(7 (4;13) vs 7 (5;9); $p = 0,505$). Среди пациентов с ХСН у 21 пациента выявлена ХСН 2 ФК, у 25 пациентов — 3 ФК, у 14 пациентов — 4 ФК по Нью-Йоркской классификации. Статистически значимых различий между подгруппами СИБР «+» и СИБР «-» выявлено не было (3 (2;3) vs 3 (2;4); $p = 0,505$).

При анализе лабораторных данных между пациентами с ХСН и пациентами группы контроля выявлены статистически значимые различия в значениях NT-proBNP (1500,0 (1004,0; 2809,5) vs 98,0 (54,5; 116,0), $p = 0,000$), альбумина (41,2 (38,3; 44,3) vs 43,0500 (41,0; 45,9), $p = 0,046$), натрия (143,0 (141,0; 145,0) vs 145,5 (144,0; 146,0), $p = 0,009$) и лейкоцитов (6,9 (5,6; 8,2) vs 5,9 (5,2; 6,8), $p = 0,044$). При сравнении пациентов с наличием и отсутствием СИБР значимых различий по основным лабораторным показателям (NT-proBNP, белок, альбумин, натрий, калий, креатинин, АЛТ, АСТ, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) выявлено не было.

Таблица 1. Показатели эхокардиографического исследования

Table 1. Echocardiography indicators

Показатели (значения представлены в виде Me (25 %; 75 %)) Indicators (values are given as Me (25 %; 75 %))	Результаты / Results					
	основная группа / main group				контрольная группа control group	P основная vs контрольная P main vs control
	СИБР «+» SIBOS «+»	СИБР «-» SIBOS «-»	P СИБР «+» vs СИБР «-» P SIBOS «+» vs SIBOS «-»	все пациенты all patients		
ЛП, см LA, cm	6,8 (6,3; 7,4)	6,7 (6,2; 7,2)	0,707	6,7 (6,2; 7,3)	6,0 (5,7; 6,4)	0,0004
ПП, см RA, cm	5,9 (5,4; 6,7)	5,9 (5,3; 6,4)	0,650	5,9 (5,3; 6,7)	5,0 (4,8; 5,6)	0,0003
ПЖ, см RV, cm	3,1 (3,0; 3,3)	3,0 (2,8; 3,3)	0,308	3,1 (2,9; 3,3)	2,9 (2,8; 3,1)	0,031
МЖП, см IS, cm	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,6)	0,787	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	0,730
ЗС ЛЖ, см LV PW, cm	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,467	1,1 (1,0; 1,2)	1,0 (0,9; 1,0)	0,003
КДР ЛЖ, см LV EDD, cm	5,4 (4,8; 6,3)	5,0 (4,7; 5,4)	0,114	5,1 (4,8; 5,8)	4,6 (4,3; 4,8)	0,0001
КСР ЛЖ, мл LV ESD, ml	3,8 (3,4; 5,1)	3,8 (3,1; 4,3)	0,304	3,8 (3,1; 4,6)	2,7 (2,5; 3,0)	0,0000
КДО ЛЖ, мл LV EDV, ml	110,0 (91,0; 178,0)	103,0 (74,0; 140,0)	0,138	110,0 (78,0; 156,0)	68,0 (63,0; 80,5)	0,0001
КСО ЛЖ, мл LV ESV, ml	58,0 (47,0; 114,0)	64,0 (39,0; 95,0)	0,236	64,0 (42,0; 100,0)	25,0 (23,0; 30,5)	0,0000
УО, мл SV, ml	49 (37,5; 61)	41,0 (33,0; 53,0)	0,104	45,0 (37,0; 59,0)	44,0 (38,0; 47,0)	0,933
ФВ (по Симпсону), % EF (using the Simpson's method), %	44,0 (38,0; 46,0)	41,0 (35,0; 47,0)	0,624	42,0 (35,0; 47,0)	62,0 (60,5; 64,5)	0,0000
СДЛА, мм рт.ст. PASP, mm Hg	40,0 (33,0; 60,0)	46,5 (35,0; 60,0)	0,640	45,0 (35,0; 60,0)	32,5 (30,0; 35,0)	0,0001

Оценка данных эхокардиографического исследования пациентов основной и контрольной групп показала значимые различия по размерам предсердий, правого и левого (конечный систолический и конечный диастолический размер) желудочка, объемным показателям левого желудочка (конечный диастолический и конечный систолический объем), толщине задней стенки, фракции выброса левого желудочка, давлению в легочной артерии. Достоверных различий по значениям ударного объема и толщине межжелудочковой перегородке не выявлено. Значимых различий по данным эхокардиографии между пациентами с наличием и отсутствием СИБР в данном исследовании не получено. Показатели эхокардиографии в исследуемых группах представлены в таблице 1.

СИБР и маркеры воспаления при ХСН

В группе ХСН в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие значения СРБ ($p = 0,027$), лейкоцитов ($p = 0,044$), нейтрофилов ($p = 0,002$), отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,001$). Значимых различий в концентрации фибриногена ($p = 0,250$) и уровне лимфоцитов ($p = 0,199$) не выявлено. Подробные данные по воспалительным маркерам в исследуемых группах представлены в таблице 2.

При сравнении уровня воспалительных маркеров в группах ХСН СИБР «+» и СИБР «-» получены следующие данные:

- значимых различий в концентрациях фибриногена ($p = 0,184$), лейкоцитов ($p = 0,507$)

(в т. ч. нейтрофилов ($p = 0,823$) и лимфоцитов ($p = 0,649$), значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,817$) не получено;

- при оценке по качественному признаку значение отношения нейтрофилы/лимфоциты более 3 в основной группе выявлено у 12 пациентов, в то время как ни у одного пациента контрольной группы данный показатель не превышал 3 ($p = 0,031$). При сравнении внутри основной группы пациентов СИБР «+» (4 пациента из 25) и СИБР «-» (8 пациентов из 35) статистически значимой разницы в частоте выявления высоких значений отношения нейтрофилов к лимфоцитам не было ($p = 0,745$);

- в группе СИБР «+» наблюдаются более высокие значения СРБ ($p = 0,041$) (рисунок 3).

В группе ХСН выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем СРБ и функциональными показателями пациентов как в группе СИБР «+» (СРБ & баллы ШОКС: $R = 0,341$, $p = 0,180$; СРБ & ФК: $R = 0,462$, $p = 0,062$), так и в группе СИБР «-» (СРБ & баллы ШОКС: $R = 0,449$, $p = 0,093$; СРБ & ФК: $R = 0,639$, $p = 0,010$).

В основной группе также выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и NT-proBNP ($R = 0,627$, $p = 0,000$ для всех пациентов основной группы; в группе СИБР «+»: $R = 0,589$, $p = 0,002$; в группе СИБР «-»: $R = 0,799$, $p = 0,000$). В группе контроля корреляция между СРБ и NT-proBNP практически отсутствовала ($R = 0,119$, $p = 0,698$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп по уровню воспалительных маркеров

Table 2. Comparative characteristics of studied groups according to their level of inflammatory markers

Показатели (значения представлены в виде Me (25 %; 75 %)) Indicators (values are given as Me (25 %; 75 %))	Результаты / Results					
	основная группа / main group				контрольная группа control group	P основная vs контрольная P main vs control
	СИБР «+» SIBOS «+»	СИБР «-» SIBOS «-»	Р СИБР «+» vs СИБР «-» P SIBOS «+» vs SIBOS «-»	все пациенты all patients		
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,7 (3,1; 4,1)	3,9 (3,3; 4,8)	0,184	3,8 (3,2; 4,5)	3,6 (2,9; 4,1)	0,250
СРБ, мг/л CRP, mg/l	3,6 (2,5; 4,1)	2,15 (0,4; 5,1)	0,041	2,9 (0,4; 5,1)	1,7 (0,9; 2,5)	0,027
Лейкоциты, 10^9 /л Leukocytes, 10^9 /l	6,8 (5,6; 7,7)	6,9 (5,8; 8,8)	0,507	6,9 (5,6; 8,2)	5,9 (5,2; 6,8)	0,044
Лимфоциты, 10^9 /л Lymphocytes, 10^9 /l	1,8 (1,4; 2,2)	1,8 (1,5; 2,3)	0,649	1,8 (1,5; 2,2)	1,9 (1,7; 2,4)	0,199
Нейтрофилы, 10^9 /л Neutrophils, 10^9 /l	3,95 (3,3; 4,9)	4,0 (3,1; 5,3)	0,823	4,0 (3,26; 5,0)	3,2 (2,9; 3,5)	0,002
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам Neutrophil to lymphocyte ratio	2,3 (1,7; 2,9)	2,3 (1,7; 3,0)	0,817	2,27 (1,7; 2,9)	1,7 (1,2; 2,2)	0,001

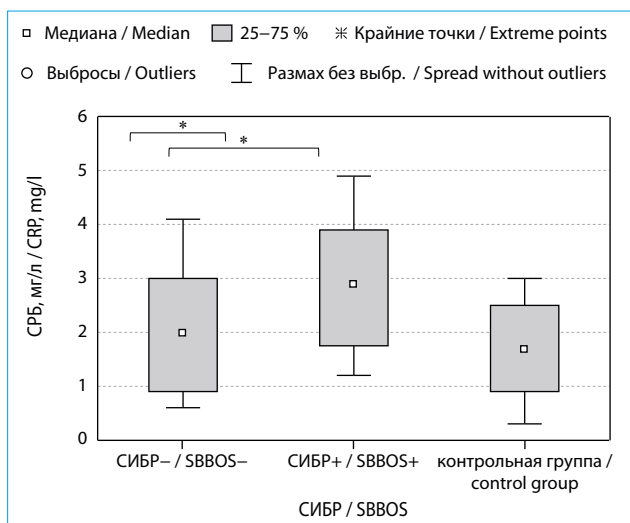


Рис. 3. Диаграммы размаха для СРБ в группе ХСН-СИБР «-», ХСН-СИБР «+» и контрольной группе. Значимые различия ($p < 0,05$) отмечены знаком *

Fig. 3. CRP box and whisker plots in the CHF-SIBOS «-», CHF-SIBOS «+», and the control group. Significant differences ($p < 0,05$) are marked by asterisks *

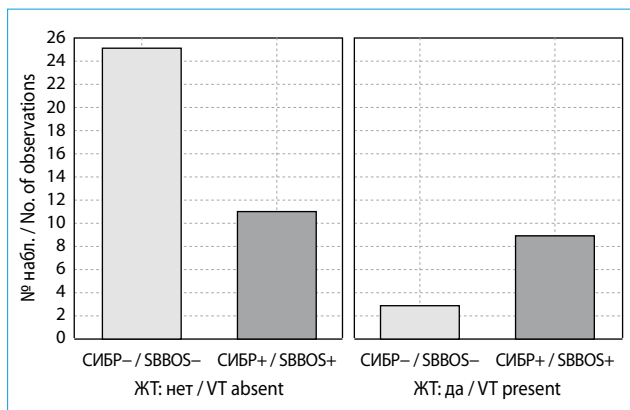


Рис. 4. Категоризированная гистограмма, иллюстрирующая распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии

Fig. 4. Categorized histogram illustrating the distribution of patients with positive and negative SIBOS tests depending on the presence/absence of ventricular tachycardia

Нарушения ритма и проводимости сердца и СИБР

Из 60 пациентов с ХСН показания для проведения холтеровского мониторингирования ЭКГ были у 48 пациентов (20 пациентов СИБР «+» и 28 пациентов СИБР «-»).

Значимых различий по количеству наджелудочковых ($p = 0,888$) и желудочковых ($p = 0,327$) экстрасистол не выявлено. Значимых различий по наличию пауз ритма более 2000 мс и фибрилляции предсердий также не отмечено.

Среди пациентов с ХСН и положительным тестом на СИБР желудочковая тахикардия (ЖТ) выявлена у 45 % (9 из 20) обследованных пациентов, в то время как у пациентов без СИБР — лишь у 10,71 % (3 из 28) ($p = 0,016$). Распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии представлено на рисунке 4.

При расчете отношения шансов (отношение шансов развития ЖТ в группе с СИБР к шансам ЖТ в группе ХСН без СИБР) выявлено, что у больных ХСН с СИБР в 6,8 раза выше риск развития ЖТ, чем у пациентов без СИБР (ОШ = 6,818, 95 % ДИ: от 1,542 до 30,153; $p = 0,011$).

При поиске корреляций между желудочковой тахикардией и показателями лабораторный и инструментальных исследований, а также функциональными показателями пациентов получены следующие данные:

- у пациентов с ХСН существует прямая средняя по силе корреляционная связь с NT-proBNP ($R = 0,361$, $p = 0,012$) и уровнем СРБ ($R = 0,536$, $p = 0,001$);

- у пациентов с СИБР корреляция между ЖТ и NT-proBNP была слабой и незначимой ($R = 0,148$, $p = 0,533$), в то время как у пациентов без СИБР между этими показателями выявлена связь средней силы ($R = 0,500$, $p = 0,007$);

- обратная зависимость наблюдалась при оценке корреляции СРБ и ЖТ в группах СИБР «+» и СИБР «-»: в группе с наличием СИБР отмечалась связь средней силы между ЖТ и СРБ ($R = 0,454$, $p = 0,044$), а в группе без СИБР корреляция была незначимой ($R = 0,331$, $p = 0,194$).

На рисунке 5 представлены диаграммы размаха значений СРБ и NT-proBNP в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой тахикардии по данным ХМ ЭКГ у пациентов с ХСН и у пациентов ХСН с СИБР.

Обсуждение

Распространенность избыточного бактериального роста в тонкой кишке среди пациентов с ХСН в российской популяции (42 %) была сопоставима с данными, полученными в более раннем исследовании А. Mollag и соавт., в котором СИБР при ХСН по результатам теста с лактулозой был выявлен у 38,2 % пациентов [7]. В нашем исследовании также не получено значимых различий между группами СИБР «+» и СИБР «-» по основным лабораторным показателям, данным эхокардиографического исследования, функциональному классу ХСН. Однако в проведенном нами исследовании у пациентов с СИБР отмечены более высокие значения С-реактивного белка (СРБ).

В эксперименте, проведенном М. Cevikel и соавт. на животной модели с кишечной непроходимостью, уровень СРБ в крови коррелирует с выраженностью бактериальной транслокации.

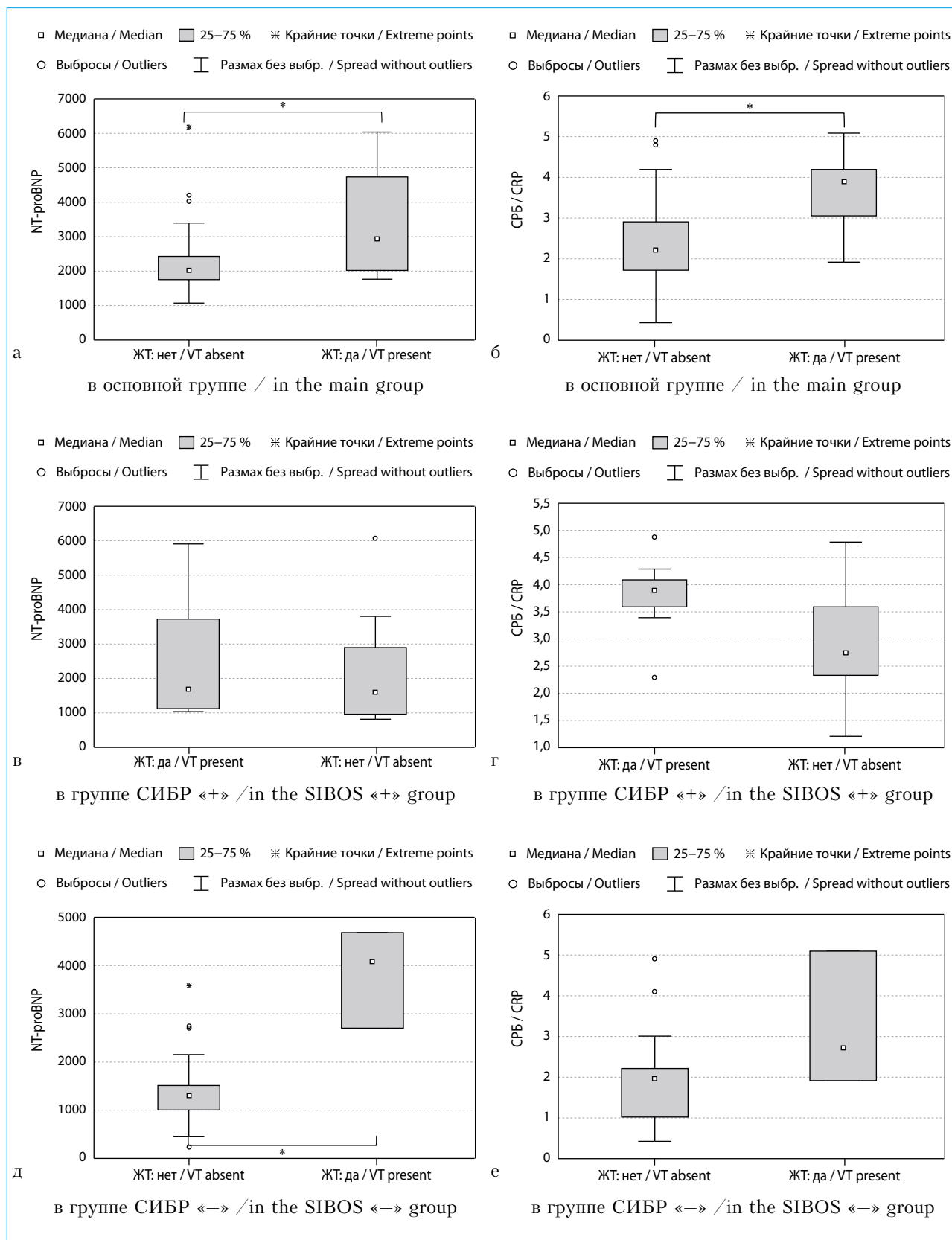


Рис. 5. Диаграммы размаха NT-proBNP и СРБ в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой тахикардии. Значимые различия отмечены знаком *

Fig. 5. NT-proBNP and CRP box and whisker plots depending on the presence/absence of ventricular tachycardia. Significant differences are marked by asterisks *

У исследуемых крыс повышение содержания бактерий в мезентериальных лимфатических узлах и печени сочеталось с возрастанием уровня СРБ в крови ($p < 0,01$). В группе с кишечной непроходимостью отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки кишки ($p < 0,01$) и чаще встречались положительные посевы крови ($p < 0,005$) [11]. В нашем исследовании СРБ можно также рассматривать как критерий выраженности бактериальной транслокации, усиление которой при ХСН отмечено в ряде исследований [12, 13].

Положительный водородный дыхательный тест с лактулозой при ХСН был ассоциирован с более высоким риском отдаленных осложнений ХСН [7]. Развитие тяжелых нарушений ритма может служить одним из механизмов, определяющих неблагоприятный прогноз при ХСН.

Патогенез развития желудочковой тахикардии при СИБР требует уточнения. Учтя, что нарушения ритма при СИБР больше коррелируют с воспалительным маркером, чем с уровнем NT-proBNP, вероятно, именно бактериальная транслокация и системное воспаление служат факторами, повышающими риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковой тахикардии) при СИБР у больных ХСН.

Воспалительные цитокины (например, интерлейкин (ИЛ)-1 β [14, 15], ИЛ-10 [16], ИЛ-18 [17–20]) участвуют в развитии воспалительных изменений в миокарде.

Системное воспаление ассоциировано с развитием острых и хронических ишемических состояний в миокарде [21–23], которые потенцируют развитие аритмий. В литературе описана роль цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО)- α [24], ИЛ-2 [25–27], ИЛ-8 [28–30], в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда.

Кроме того, на фоне тяжелого системного воспаления развивается дисфункция миокарда, обусловленная усилением оксидативного стресса, нарушением синтеза оксида азота с развитием ангиопатии и склонности к спазму коронарных артерий, которая является триггером аритмогенеза [31–33].

Показатели системного воспаления также коррелируют с развитием фиброзных изменений в сердечной мышце и проводящей системе. Ряд исследований указывает на участие повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в развитии фиброза сердца [34, 35]. Повышенный уровень ИЛ-4 ассоциирован с фиброзом при сердечной недостаточности [36, 37].

У пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором по поводу желудочковых аритмий в плазме были значительно повышены уровни ИЛ-6 [38]. В другом исследовании у малосимптомных пациентов с ХСН и ИКД не найдено значимой корреляции между желудочковыми аритмиями и циркулирующими уровнями ФНО- α , ИЛ-6, СРБ [39]. Уровень ИЛ-6 и СРБ также не был

ассоциирован с идиопатическими желудочковыми или наджелудочковыми нарушениями ритма у детей [40]. Вероятно, пациенты со структурными нарушениями сердца более чувствительны к развитию аритмии на фоне системного воспаления.

Аритмогенное действие цитокинов, в том числе ФНО- α , на клеточном уровне сопряжено с рядом электрофизиологических нарушений, включая гиперактивацию натриевых каналов и нарушение выхода из клетки кальция. Эти изменения обуславливают пролонгирование потенциала действия, повышением автоматизма кардиомиоцитов и повторный вход возбуждения (механизм re-entry) [41]. В условиях эндотоксинемии отмечено существенное снижение тока кальция по каналам L-типа на животных моделях за счет прямого действия липополисахарида бактериальной стенки и посредством воздействия на toll-подобный рецептор 4-го типа с последующим высвобождением цитокинов [32, 42, 43].

Таким образом, механизм развития желудочковой тахикардии при синдроме избыточного бактериального роста можно представить следующим образом: повышение проницаемости сосудистой стенки с усилением бактериальной транслокации и системного воспаления вызывает изменения в миокарде и проводящей системе сердца (фиброз, воспалительные изменения миокарда, атеросклероз коронарных артерий, коронарит и ангиопатия с явлениями ишемии миокарда), на фоне чего в миокарде нарушаются процессы де- и реполяризации, что является основой для развития нарушений ритма. Также возможно прямое воздействие ЛПС на ионные каналы.

Ограничением данного исследования является небольшой размер выборки. В нашем исследовании не изучены эффекты устранения СИБР (например, путем селективной деконтаминации ЖКТ) на желудочковую тахикардию при ХСН и СИБР. Однако такой механизм воздействия на нарушения ритма, сочетающиеся с высоким уровнем системного воспаления, на наш взгляд, является перспективным и требует дальнейшего исследования.

Заключение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке при ХСН не влияет на функциональный класс, показатели клинического и биохимического анализа крови, данные эхокардиографического исследования, но ассоциирован с усилением воспалительных процессов, характеризующихся повышением уровня С-реактивного белка (СРБ). СРБ при ХСН коррелирует с функциональными показателями пациентов (баллы по ШОКС, функциональный класс ХСН), уровнем NT-proBNP. Развитие ЖТ у пациентов с СИБР в большей степени ассоциировано с системным воспалением, чем с тяжестью ХСН, характеризующейся высокими цифрами NT-proBNP, в то время как при отсут-

ствии избыточного бактериального роста отмечено обратное. Наличие СИБР повышает риски возникновения ЖТ у пациентов с ХСН (ОШ = 6,818, 95 % ДИ: от 1,542 до 30,153; $p = 0,011$). Таким

образом, СИБР можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития желудочковой тахикардии и неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

Литература / References

1. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D. R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., Tap J., Lepage P., Bertalan M., Batto J. M., Hansen T., Le Paslier D., Linneberg A., Nielsen H. B., Pelletier E., Renault P. A human gut microbial gene catalogue. *Nature*. 2010;464:59–65.
2. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J., Mchardy A.C., Yatsunenkov T., Niazi F., Affourtit J., Egholm M., Henriksen B., Knight R., Gordon J.I. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(16):7503–8.
3. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–9.
4. Issacs P. E., Kim Y.S. Blind loop syndrome and small bowel bacterial contamination. *Clin Gastroenterol*. 1983;12:395–414.
5. Andrew C. Dukowicz, Brian E. Lacy, Gary M. Levine. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comprehensive Review. *Gastroenterology & Hepatology*. 2007;3(2):112–20.
6. Lauritano E.C., Valenza V., Sparano L., Scarpellini E., Gabrielli M., Cazzato A., Ferraro P.M., Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(9):1131–2.
7. Mollar A., Villanueva M. P., Nunez E., Carratala A., Mora F., Bayes-Genis A., Minguez M., Marrachelli V. G., Monleon D., Navarro D., Sanchis J., Nunez J. Hydrogen- and Methane-Based Breath Testing and Outcomes in Patients with Heart Failure. *J Card Fail*. 2018; [Epub ahead of print]
8. Çakıcı M., Çetin M., Dogan A., Oylumlu M., Aktürk E., Polat M., Suner A., Abuş S. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42(7):612–20.
9. Wang X., Fan X., Ji S., Ma A., Wang T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2018;485:44–9. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.021
10. Bures J., Cyrany J., Kohoutov D., Forstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V., Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978–90.
11. Cevikel M. H., Ozgun H., Boylu S., Demirkiran A. E., Aydın N., Sari C., Erkus M. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ Journal of Surgery*. 2004;74(10):900–4.
12. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M., Dominguez M., Schumann R.R., Rauchhaus M., Poole-Wilson P.A., Coats A.J., Anker S.D. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1838–42.
13. Sandek A., Bjarnason I., Volk H. D., Crane R., Meddings J. B., Niebauer J., Kalra P. R., Buhner S., Herrmann R., Springer J., Doehner W., Von Haehling S., Anker S.D., Rauchhaus M. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2010;57(1):80–5.
14. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H., Matoba Y., Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72(6):561–6.
15. Satoh M., Tamura G., Segawa I., Tashiro A., Hiramori K., Satodate R. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch*. 1996;427(5):503–9.
16. Izumi T., Nishii M. Diagnostic and prognostic biomarkers in acute myocarditis. *Interleukin-10*. *Herz*. 2012;37(6):627–31.
17. Kanda T., Tanaka T., Sekiguchi K., Seta Y., Kuri-moto M., Wilson McManus J. E., Nagai R., Yang D., McManus B. M., Kobayashi I. Effect of interleukin-18 on viral myocarditis: enhancement of interferon- gamma and natural killer cell activity. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(12):2163–71.
18. Yoshida A., Kand T., Tanaka T., Yokoyama T., Kuri-moto M., Tamura J., Kobayashi I. Interleukin-18 reduces expression of cardiac tumor necrosis factor-alpha and atrial natriuretic peptide in a murine model of viral myocarditis. *Life Sci*. 2002;70(11):1225–34.
19. Glück B., Schmidtke M., Merkle I., Stelzner A., Gemsa D. Persistent expression of cytokines in the chronic stage of CVB3-induced myocarditis in NMRI mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(9):1615–26.
20. Fairweather D., Yusung S., Frisancho S., Barrett M., Gatewood S., Steele R., Rose N.R. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol*. 2003;170(9):4731–7.
21. Dong M., Liu T., Li G. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):479–82.
22. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601–10.
23. Yalta K., Sivri N., Yetkin E. Acute coronary syndromes in the setting of acute infections: is there an overdiagnosis with overtreatment? *Int J Cardiol*. 2011;149(3):383.
24. Monden Y., Kubota T., Inoue T., Tsutsumi T., Kawano S., Ide T., Tsutsui H., Sunagawa K. Tumor necrosis factor-alpha is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H743–53.
25. Kragel A.H., Travis W.D., Steis R.G., Rosenberg S.A., Roberts W.C. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. *Cancer*. 1990;66(7):1513–6.
26. Eisner R. M., Husain A., Clark J.I. Case report and brief review: IL-2-induced myocarditis. *Cancer Investig*. 2004;22(3):401–4.
27. Yan W., Song Y., Zhou L., Jiang J., Yang F., Duan Q., Che L., Shen Y., Song H., Wang L. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int J Med Sci*. 2017;14(2):181–90.
28. Abe Y., Kawakami M., Kuroki M., Yamamoto T., Fujii M., Kobayashi H., Yaginuma T., Kashii A., Saito M., Matsushima K. Transient rise in serum interleukin-8 concentration during acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1993;70(2):132–4.
29. Dybdahl B., Slørdahl S. A., Waage A., Kierulf P., Espevik T., Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(3):299–304.
30. Kukiela G.L., Smith C.W., LaRosa G.J. et al. Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest*. 1995;95(1):89–103.
31. Ruiz-Baile'n M., Romero-Bermejo F. J., Rucabado-Aguilar L., Pearez-Valenzuela J., Ferrezuelo-Mata A., Ramirez-

- Sánchez M., Ramos Cuadra, J. A., Martínez Ramírez M.J.* Myocardial dysfunction in the critically ill patient: is it really reversible? *Int J Cardiol.* 2010;145(3):615–6.
32. *Okazaki R., Iwasaki Y. K., Miyauchi Y., Hirayama Y., Kobayashi Y., Katoh T., Mizuno K., Sekiguchi A., Yamashita T.* Lipopolysaccharide induces atrial arrhythmogenesis via down-regulation of L-type Ca²⁺-channel genes in rats. *Int Heart J.* 2009;50(3):353–63.
 33. *Court O., Kumar A., Parrillo J. E., Kumar A.* Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002; 6(6):500–8.
 34. *Khalil H., Kanisicak O., Prasad V., Correll R. N., Fu X., Schips T., Vagnozzi R. J., Liu R., Huynh T., Lee S. J., Karch J., Molkentin J.D.* Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis. *J Clin Invest.* 2017;127(10):3770–83.
 35. *Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H.* Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta1. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1–2):418–35.
 36. *Roselló-Lleti E., Rivera M., Bertomeu V., Cortés R., Jordán A., González-Molina A.* Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):777–80.
 37. *Peng H., Sarwar Z., Yang X.P., Peterson E.L., Xu J., Janic B., Rhaleb N., Carretero O.A., Rhaleb N.E.* Pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac remodeling and dysfunction. *Hypertension.* 2015;66(3):582–9.
 38. *Streitner F., Kuschyk J., Veltmann C., Brueckmann M., Streitner I., Brade J., Neumaier M., Bertsch T., Schumacher B., Borggreffe M., Wolpert C.* Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients—a pilot study. *Cytokine.* 2007;40(1):30–4.
 39. *Konstantino Y., Kusniec J., Reshef T., David-Zadeh O., Mazur A., Strasberg B., Battler A., Haim M.* Inflammatory biomarkers are not predictive of intermediate-term risk of ventricular tachyarrhythmias in stable CHF patients. *Clin Cardiol.* 2007; 30(8):408–13.
 40. *Szydlowski L., Skierska A., Markiewicz-Loskot G., Mazurek B., Morka A., Undas A.* The role of Interleukin-6, its -174 G>C polymorphism and C-reactive protein in idiopathic cardiac arrhythmias in children. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):320–5.
 41. *Xiao H., Liao Y. H., Chen Z. J.* Tumor necrosis factor-alpha: a new mechanism of ischemic ventricular fibrillation? *Chin Med J.* 2008;121(18):1848–1851.
 42. *Zhong J., Hwang T.C., Adams H.R., Rubin L.J.* Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 2):H2312–24.
 43. *Lew W.Y., Yasuda S., Yuan T., Hammond H.K.* Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28(6):1367–71.

Сведения об авторах

Фадеева Мария Владимировна* — врач кардиологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: maria.fad@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением 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.

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.

Information about the authors

Maria V. Fadeeva* — Physician, Cardiology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Post-graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.fad@yandex.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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: 30.04.2019 Принята после доработки: 13.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019
Submitted: 30.04.2019 Revised:13.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Проапоптотические протеазы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Н.Б. Губергриц¹, Е.А. Крылова^{2,*}, Ю.А. Гайдар³

¹ Донецкий национальный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

² ООО «Эндотехномед», Днепр, Украина

³ ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр, Украина

Цель исследования: изучить особенности локализации проапоптотических протеаз ДНК-азы I и эндонуклеазы-G в поджелудочной железе (ПЖ) при хроническом панкреатите (ХП).

Материал и методы. Изучены гистологические препараты ПЖ 60 пациентов с различными формами ХП: I группа — 10 больных с обструктивной формой, II — 21 пациент с кальцифицирующей формой, III — 13 больных с фиброзно-паренхиматозной формой, IV — 16 пациентов с ХП, осложненным псевдокистой. Биоптаты ПЖ получали во время плановых операций на органе и с помощью тонкоигольной биопсии под УЗИ-контролем. Тканевой материал фиксировали в среде Боуэна, готовили микроскопические срезы ткани, окрашивали гематоксилин-эозином и по Маллори—Слинченко. Иммуногистохимическое типирование проапоптотических протеаз проводили согласно косвенной авидин-стрептавидин-пероксидазной реакции ("Elite", USA) с использованием кроличьих антител к ДНК-азе I и эндонуклеазе-G.

Результаты. Для больных всех групп характерно наличие хронического воспаления, которое в 31,7 % случаев имело признаки обострения. Атрофические изменения выявлены у большинства больных (96,7 %). Достоверной разницы по выраженности и частоте выявления фиброза различной степени в группах не установлено: легкая степень фиброза выявлена у 6,7 % больных, умеренная — у 20,0 %, выраженная — 16,7 %, полный фиброз — 56,6 %. Изучение локализации проапоптотических нуклеаз в структурах ПЖ показало, что проапоптотическая нуклеаза ДНК-аза I обнаружена только в цитоплазме ацинарных клеток ПЖ. При всех степенях фиброза ХП в долях ПЖ найдены единичные ацинарные клетки с транслокацией нуклеазы из цитоплазмы в ядро клеток. Эндонуклеаза-G в большом количестве выявлена в цитоплазме инсул ПЖ и в меньшем — в цитоплазме эпителиальных клеток протоков.

Выводы. При ХП проапоптотические протеазы ДНК-аза I и эндонуклеаза-G экспрессируются в цитоплазме клеток разных частей ПЖ: ДНК-аза I экспрессируется в цитоплазме ацинарных клеток, а эндонуклеаза-G — в части инсулярных клеток и в эпителии протоков, что свидетельствует о существовании различных механизмов апоптоза в экзо- и эндокринной частях ПЖ.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, апоптоз, ДНК-аза-1, эндонуклеаза-G

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Крылова Е.А., Гайдар Ю.А. Проапоптотические протеазы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):49–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-49-57>

Pancreas Proapoptotic Proteases in Patients with Chronic Pancreatitis

Natalia B. Gubegritz¹, Elena A. Krylova^{2,*}, Yury A. Gaidar³

¹ Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

² "Endotekhnmed" Ltd., Dnipro, Ukraine

³ Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Aim. To study features of localization of the DNA-ase I and endonuclease-G proapoptotic proteases in the pancreas in chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. Histological pancreas preparations from 60 patients with various CP forms were studied: group I — 10 patients with obstructive CP; group II — 21 patients with calcific CP; group III — 13 patients with fibroparenchymal CP; group IV — 16 patients with CP complicated by pseudocyst. Pancreas biopsies were obtained during planned organ operations, as well as using a fine-needle biopsy under ultrasound control. Tissue material was fixed in Bowen medium. Microscopic tissue sections were prepared and subsequently stained with hematoxylin-eosin and by Mallory-Slinchenko. Immunohistochemical typing of proapoptotic proteases was performed according to the indirect avidin-streptavidin-peroxidase reaction ("Elite", USA) using rabbit antibodies to DNA-I and endonuclease-G ("Chemicon", USA, 1: 500 dilution — 1: 2000, incubation 12:00, + 4 °C).

Results. Patients in all the groups demonstrated signs of chronic inflammation, with 31.7 % of cases showing signs of its exacerbation. Atrophic changes were found in most patients (96.7 %). No significant differences were observed with regard to the severity and frequency of fibrosis of various degrees in the groups: mild, moderate, severe and full fibrosis was detected in 6.7 %, 20.0 %, 16.7 % and 56.6 %, respectively. The study of the localization of proapoptotic nucleases in the structures of the pancreas showed proapoptotic nucleases of DNA-ase I to be exclusively located in the cytoplasm of pancreatic acinar cells. At all stages of CP fibrosis, single acinar cells with translocation of the nuclease from the cytoplasm into the cell nucleus were found in the lobes of the pancreas. Endonuclease-G was found in large numbers in the cytoplasm of pancreatic islets, with it lower number being detected in the cytoplasm of the epithelial cells of the ducts.

Conclusions. In CP, proapoptotic proteases of DNase I and endonuclease G are expressed in the cytoplasm of cells located in different pancreas zones. Thus, DNase I is expressed in the cytoplasm of acinar cells, while endonuclease G is most typical for insular cells and those in the epithelium of the ducts. This proves the existence of various apoptosis mechanisms in the exo- and endocrine portions of the pancreas.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, apoptosis, DNase-1, endonuclease-G

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

For citation: Gubegritz N.B., Krylova E.A., Gaidar Yu.A. Pancreas Proapoptotic Proteases in Patients with Chronic Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):49–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-49-57>

Введение

Хронический панкреатит (ХП) — заболевание, привлекающее внимание многих исследователей [1–4]. При этом заболевании в поджелудочной железе (ПЖ) вследствие длительно текущего воспаления происходят изменения, приводящие к фиброзированию паренхимы железы с дальнейшим развитием функциональной недостаточности. Важную роль в повреждении клеток ПЖ при ХП играет апоптоз [5, 6].

Апоптоз является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание постоянства численности клеточных популяций, а также формообразование и выбраковку дефектных клеток. Нарушение регуляции апоптоза приводит к развитию заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза [7–10].

Апоптоз имеет место как в клетках неповрежденных нормальных тканей, так и в тканях с наличием патологического процесса. Смерть клетки может играть биологически полезную роль в элиминации тех клеток, выживание которых вредно для организма в целом, например клеток-мутантов или клеток, пораженных вирусом.

Процесс регулируемой клеточной гибели условно может быть разделен на несколько различных фаз: фаза инициации апоптоза, проведение сигнала, активация каспаз, активация эндонуклеаз и специфическая деградация ДНК, в итоге чего наступает гибель клетки. Если начальные фазы зависят от типа клеток и от апоптоз-индуцирующего сигнала, то этап деградации ДНК — универсальный для большинства клеток. Эта фаза — переход к необратимой, терминальной стадии апоптоза, которую контролируют белки семейства Bcl-2, производные одноименных генов [7]. Показано, что экспрессия ацинарной Bcl-2 блокирует апоптотический индекс ацинарных клеток ПЖ. Также отмечено, что пролиферативный индекс в паренхиме ПЖ выше при ХП [3, 5, 6, 11].

Стадия реализации программы апоптоза (эффакторная) состоит в собственно гибели клетки, которая наступает вследствие активации протеолитического и нуклеолитического каскадов. Непосредственными исполнителями процесса «умерщвления» клетки являются $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффакторные каспазы (подвергают протеолитическому расщеплению различные белки, в том числе белки цитоскелета ядра, регуляторные белки и ферменты) [10, 12].

Фермент эндонуклеаза, фрагментирующий ДНК, активируется при значительном повышении уровня зольного кальция в клетке. Увеличение содержания эндонуклеазы является обязательным маркером апоптоза, в начале которого отмечено увеличение цитоплазматического зольного кальция и изменение pH цитоплазмы, что запускает синтез АТФ — начало фрагментации ДНК [10, 13, 14].

Апоптоз играет существенную роль в гибели ацинусов при ХП. В эксперименте на моделях, выполненных на лабораторных крысах, при дефиците меди, введении этанола или лигировании главного панкреатического протока развивается апоптоз ацинарных клеток и атрофия ПЖ [3, 5, 6, 11]. Типичными морфологическими признаками апоптоза является конденсация цитоплазмы клеток, конденсация хроматина, фрагментация ядер. По окончании процесса клетки делятся на небольшие фрагменты цитоплазмы, которые ограничены мембраной.

Цель исследования — изучить особенности локализации проапоптотических протеаз ДНК-азы I и эндонуклеазы-G в ПЖ при ХП.

Материал и методы

Обследовано 60 больных ХП. В соответствии с Марсельско-Римской классификацией (1998) пациенты были распределены на четыре клинические

группы: I группу составили 10 больных обструктивной формой ХП, II — 21 пациент кальцифицирующей формой, III — 13 больных фиброзно-паренхиматозной формой, IV — 16 пациентов с ХП, осложненным псевдокистой [3].

Биоптаты ПЖ получали во время плановых операций на органе и с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗИ-контролем. Для исследования брали материал из наиболее пораженных участков ПЖ. Тканевой материал фиксировали в жидкости Боуэна, проводили через ряд спиртов, помещали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори — Слинченко. Особенности гистоструктуры ПЖ оценивали согласно Stolte (1987), при этом классифицировали диффузный или сегментарный фиброз, который разделяли на четыре степени (подробное описание в разделе «Результаты») [15].

Иммуногистохимическое типирование проапоптотических протеаз (эндонуклеазы-G и ДНК-азы I) проводили на гистологических препаратах согласно косвенной авидин-стрептавидин-пероксидазной реакции («Elite», USA). Использованы коммерческие реактивы: кроличьи антитела к ДНК-азе I и эндонуклеазе-G («Chemicon», USA, разведение 1:500—1:2000, инкубация 12:00, +4 °C).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», протокол № 5 от 10.09.2008.

Для анализа полученных результатов использовали описательную и индуктивную статистику. В случае количественных данных и при условии их нормального распределения использовали среднее и стандартную ошибку среднего. Для определения

достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения использовались медиана, минимум, максимум, верхние и нижние квартили, а достоверность различий определяли по *U*-критерию Манна — Уитни. Для описания качественных данных использовали частоту выявления признака (%). В этом случае для определения достоверности различий между группами пользовались χ^2 -критерием. Показатель $p < 0,05$ считали статистически значимым. Все расчеты проводились в программе SPSS 9.0 for Windows (или Statistica 6) [16, 17].

Результаты исследования и их обсуждение

У больных обнаруживали признаки поражения паренхимы ПЖ, типичные для ХП: разрастание соединительной ткани вокруг протоков и между дольками, между ацинусами, которые были деформированы и местами полностью исчезали; воспалительный инфильтрат, преимущественно очаговая инфильтрация Т-лимфоцитами. Инсулярная ткань была представлена сохраненной эндокринной тканью и тубулярными комплексами как признак вновь воссозданной ткани в условиях активной регенерации экзокринной части ПЖ при ХП [18].

У больных ХП выявляли диффузный или сегментарный фиброз, который имел четыре степени выраженности (см. выше). Легкая I стадия фиброза ПЖ наблюдалась у 6,7 % больных. При этом процесс характеризовался перилобулярным фиброзом, отсутствием атрофии экзокринной паренхимы и инсул (рис. 1, 2).

Гистологическая картина, соответствующая II степени фиброза ПЖ, установлена у 20,0 % больных. При этом наблюдался сегментарный

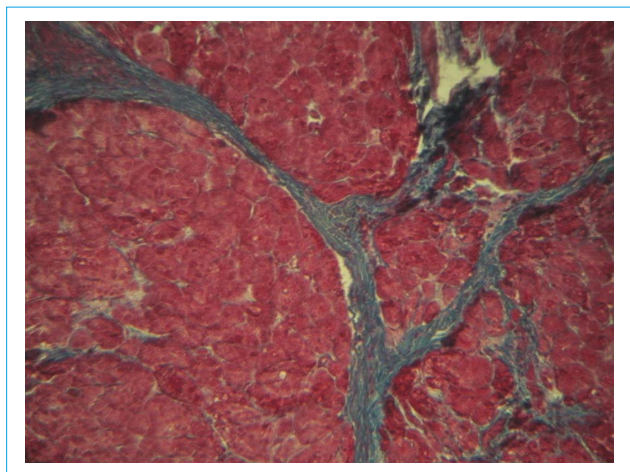


Рис. 1. I степень фиброза ПЖ, умеренный перилобулярный фиброз. Окраска по Маллори — Слинченко, $\times 100$

Fig. 1. I degree of pancreatic fibrosis, moderate perilobular fibrosis. Mallory — Slinchenko staining, $\times 100$

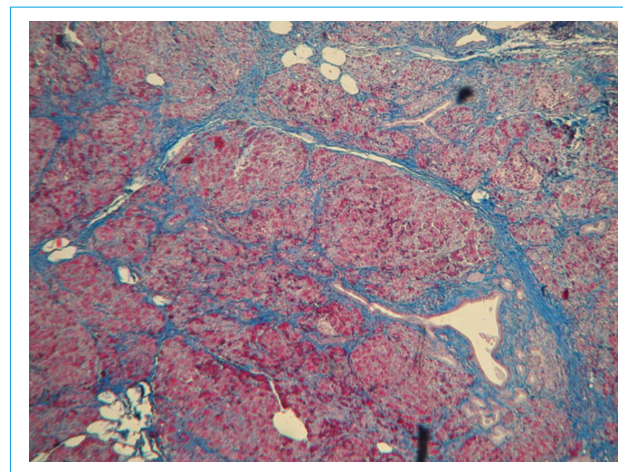


Рис. 2. I степень фиброза ПЖ, фиброзная ткань окружает ацинусы ПЖ. Окраска по Маллори — Слинченко, $\times 200$

Fig. 2. I degree of pancreatic fibrosis, fibrous tissue surrounds the acini of the pancreas. Mallory — Slinchenko staining, $\times 200$

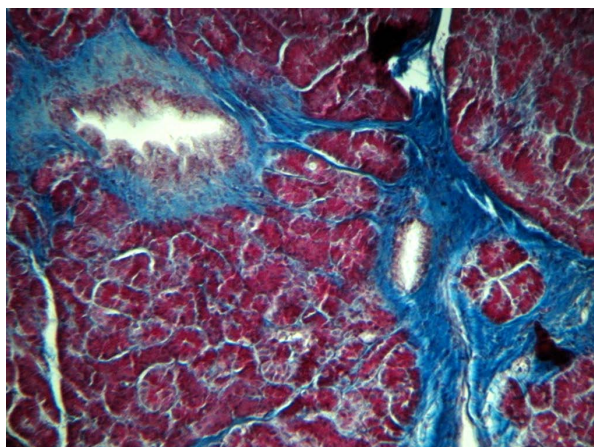


Рис. 3. II степень фиброза ПЖ. Умеренный атрофически-фиброзный панкреатит с сегментарным фиброзом. Окраска по Маллори — Слинченко, $\times 100$

Fig. 3. II degree of pancreatic fibrosis. Moderate atrophic fibrous pancreatitis with segmental fibrosis. Mallory — Slinchenko staining, $\times 100$



Рис. 5. III степень фиброза ПЖ, фиброзная ткань занимает практически все пространство ацинарной ткани, видны участки сохраненных ацинусов. Окраска по Маллори — Слинченко, $\times 10$

Fig. 5. III degree of pancreatic fibrosis, fibrous tissue occupies almost the entire space of acinar tissue, the areas of the preserved acini are visible. Mallory — Slinchenko, $\times 10$

фиброз, соединительная ткань окутывала доли и проникала в междолевые отделы (рис. 2). В соединительной ткани, которая состояла преимущественно из молодой рыхлой соединительной ткани, выявляли слабую лимфогистиоцитарную инфильтрацию стромы, при этом островки Лангерганса оставались интактными, протоки не изменены.

У 16,7 % пациентов выявлена III степень фиброза — атрофированная ацинарная паренхима была отделена внутриволобулярными фиброзными септами, которые, сливаясь, формировали широ-

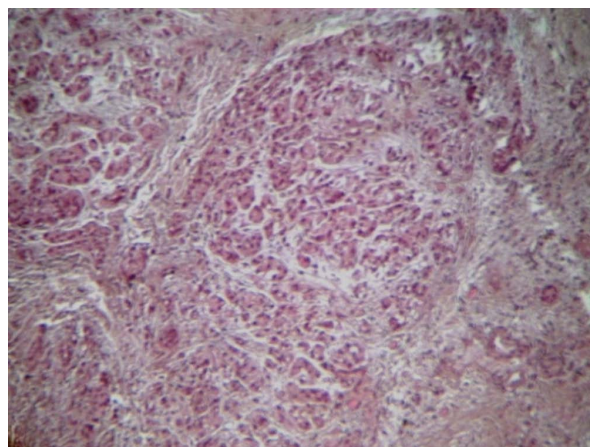


Рис. 4. III степень фиброза ПЖ. Тяжелый атрофически-фиброзный панкреатит, поля фиброзной ткани. Очаговый некроз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. III degree of pancreatic fibrosis. Severe atrophic fibrous pancreatitis, fields of fibrous tissue. Focal necrosis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

кие фиброзные поля (рис. 4, 5). Типичной была значительная атрофия ацинусов. У 1 больного выявлен очаговый некроз паренхимы. Характерным для него было набухание и лизис ацинарных клеток, накопление в зоне некроза небольшого количества макрофагов, отек стромы.

У 56,6 % больных выявлена IV степень фиброза, при котором наблюдали полную атрофию части экзокринной ткани и плотный фиброз ПЖ, при этом поля фиброзной ткани были незначительно инфильтрированы лимфоцитами.

При тяжелой степени фиброза и полном фиброзе ПЖ соединительная ткань окутывала безмиелиновые нервы, наблюдалось расширение протоков, появление в них кальцинатов, а также дисплазия и сквамозная метаплазия эпителия протоков (выявленная у 2,7 % от общего количества больных) (рис. 6, 7).

На всех стадиях развития ХП в долях железы встречались единичные ацинарные клетки в состоянии апоптоза. Эти ацинарные клетки эозинофильные имели полигональную форму, со сморщенным базофильным ядром.

У обследованных больных обнаруживали звездчатые клетки, продуцирующие экстрацеллюлярный матрикс с преобладанием коллагена I типа — основного элемента фиброзной ткани.

Выявляли очаговые скопления сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с деструктивными изменениями в паренхиме. В последующем на таких участках формировались псевдокисты, которые выявлены у 47,8 % больных ХП. Стенки псевдокисты были сформированы из грубой фиброзной ткани, кисты заполнены жидкостным матриксом. В грануляционной ткани кисты выявляли многоядерные клетки, в цитоплазме которых обнаруживали

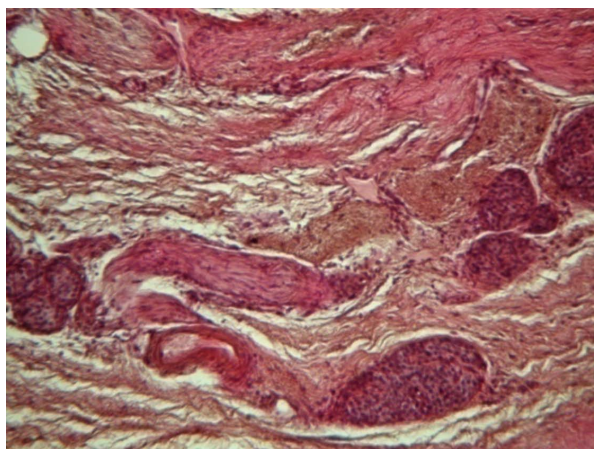


Рис. 6. IV степень фиброза ПЖ. Полный фиброз. Тяжелый атрофически-фиброзный панкреатит. Остатки эпителиальной ткани железы (нижняя половина микрофотографии). Нервы окутаны плотной соединительной тканью (верхняя половина микрофотографии). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 6. IV degree of pancreatic fibrosis. Full fibrosis. Severe atrophic fibrous pancreatitis. The remnants of the epithelial tissue of the gland (lower half of the micrograph). Nerves are shrouded in dense connective tissue (upper half of micrograph). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

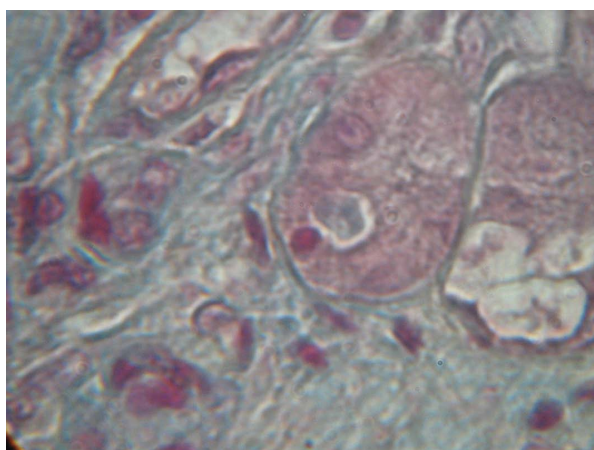


Рис. 8. Апоптоз в ацинарных клетках. Справа видны три апоптотически измененные клетки. Окраска по Маллори — Слинченко, $\times 1000$

Fig. 8. Apoptosis in acinar cells. On the right, three apoptotically modified cells are observed. Mallory — Slinchenko staining, $\times 1000$

желто-коричневый пигмент (липофусцин), который является маркером «старения» клеток.

Апоптоз принимает важное участие в образовании этих кист (рис. 8). При формировании кист в ядрах клеток дегенерированного протокового эпителия наблюдалась экспрессия эндонуклеазы-Г (рис. 9).

Изучение локализации двух проапоптотических нуклеаз в структурах ПЖ при ХП показало,

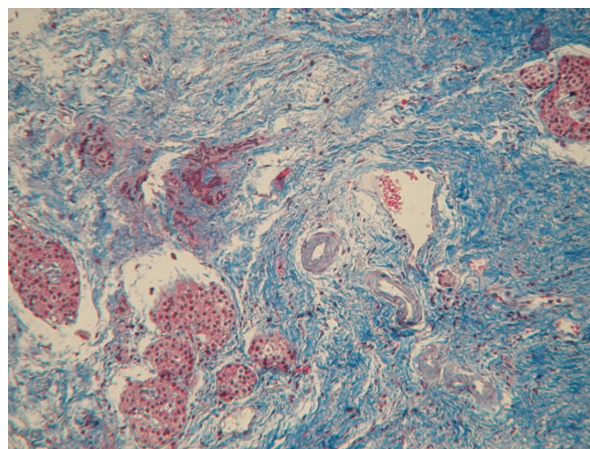


Рис. 7. IV степень фиброза ПЖ, фиброзная ткань занимает всю площадь ацинарной ткани, видны сохранные эндокринные островки. Окраска по Маллори — Слинченко, $\times 200$

Fig. 7. IV degree of pancreatic fibrosis, fibrous tissue occupies the entire area of acinar tissue, remained endocrine islets are visible. Mallory — Slinchenko staining, $\times 200$

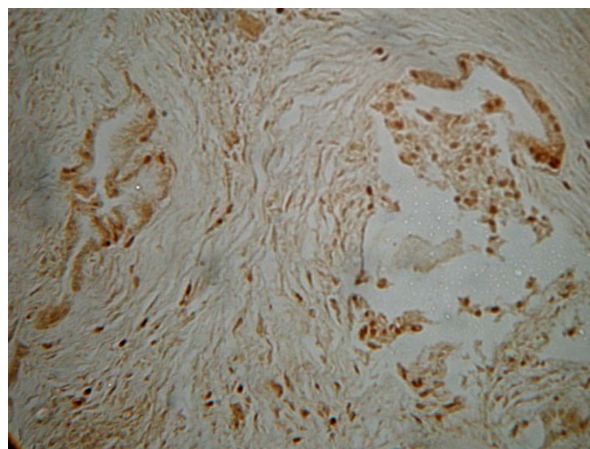


Рис. 9. Формирование кисты ПЖ. Транслокация проапоптотической эндонуклеазы Г в ядра протоковых клеток указывает на необратимое начало их апоптоза. Косвенная иммунопероксидазная реакция. ДАБ-реакция, $\times 100$

Fig. 9. Formation of the pancreas cyst. Translocation of the proapoptotic endonuclease G into the nucleus of the ductal cells indicates an irreversible onset of their apoptosis. Indirect immunoperoxidase reaction. DUB reaction, $\times 100$

что проапоптотическая нуклеаза ДНК-аза I обнаруживалась только в цитоплазме ацинарных клеток ПЖ (табл. 1).

При всех степенях фиброза ХП, при которых выполнялось иммуногистохимическое исследование, в долях ПЖ были найдены единичные ацинарные клетки с транслокацией нуклеазы как раннего маркера апоптоза из цитоплазмы в ядро клеток (рис. 10, 11).

Таблица 1. Локализация апоптотических протеаз в структурах ПЖ

Table 1. Localization of apoptotic proteases in the pancreas structures

Ферменты апоптоза Apoptosis ferments	Структура поджелудочной железы / Pancreas structure		
	ацинарная клетка acinar cell	проток duct	инсула insula
дНК-аза I DNA-ase I	+	—	—
Эндонуклеаза-G Endonuclease-G	—	+	+

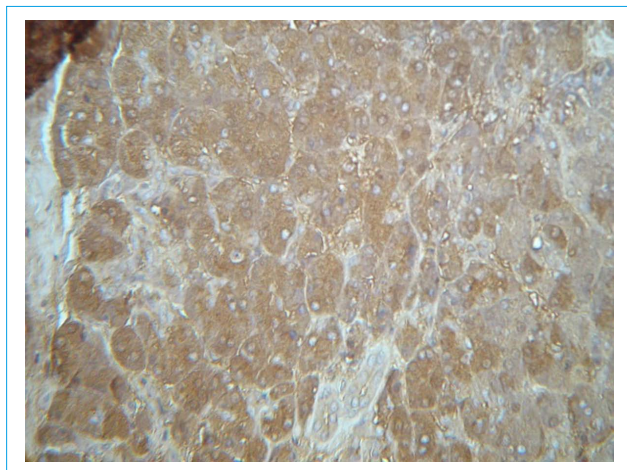


Рис. 10. I степень фиброза ПЖ. Проапоптотическая протеаза ДНК-аза I расположена в цитоплазме ацинарных клеток ацинусов ПЖ. Косвенная иммунопероксидазная реакция с подкраской ядер клеток гематоксилином. ДАБ- реакция, $\times 400$

Fig. 10. I degree of pancreatic fibrosis. Proapoptotic protease of DNA-ase I is located in the cytoplasm of acinar cells of the pancreas acini. Indirect immunoperoxidase reaction with tinting of cell nuclei with hematoxylin. DUB-reaction, $\times 400$

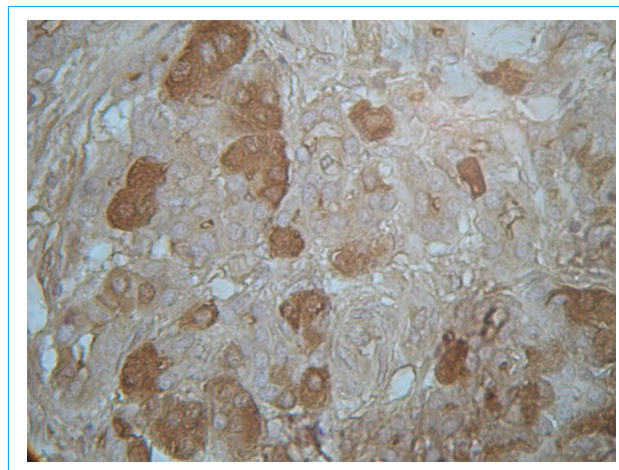


Рис. 11. III степень фиброза ПЖ, экспрессия ДНК-азы I в цитоплазме ацинарных клеток атрофированной доли ПЖ. Косвенная иммунопероксидазная реакция с подкраской ядер клеток гематоксилином. ДАБ-реакция, $\times 400$

Fig. 11. III degree of pancreatic fibrosis, expression of DNA-ase I in the cytoplasm of acinar cells of the atrophied lobe of the pancreas. Indirect immunoperoxidase reaction with tinting of cell nuclei with hematoxylin. DUB-reaction, $\times 400$

Выявлена выраженная экспрессия эндонуклеазы-G в цитоплазме небольшой части эндокринных клеток — инсула ПЖ, а в цитоплазме эпителиальных клеток протоков наблюдалась заметная, но слабая реакция (рис. 12).

Клетки островков, в цитоплазме которых наблюдалась экспрессия эндонуклеазы-G, преимущественно располагались по периферии островка, вероятно эти клетки являются камбиальными, или регуляторными для эндокринной ткани ПЖ. При III–IV степенях фиброза ПЖ выявлялись тубулярные комплексы, состоящие из интрадольных протоков с наличием в их конечных отделах группы эндокринных клеток. В этих комплексах обязательно присутствовали эндонуклеазы-G-положительные эндокринные клетки (рис. 13).

Апоптоз легко распознается при световой микроскопии. При ХП он определяется главным образом в ацинарной ткани ПЖ. Этот факт сам по себе свидетельствует о большей устойчивости эндокринной ткани ПЖ к воспалительным по-

ражениям, чем экзокринной ткани. Как хорошо известно, экзо- и эндокринные части ПЖ имеют разное эмбриональное происхождение и функции. Вероятно, этим и объясняется разница в частоте выявления в них апоптоза.

Строгое различие локализации проапоптотических протеаз в ПЖ (ДНК-азы I в экзокринной части, а эндонуклеазы-G в ее эндокринной части) свидетельствует о функционировании различных апоптотических механизмов повреждения экзокринной и эндокринной части при ХП.

Установлено, что при I степени фиброза ПЖ доля эндонуклеазы-G-положительных клеток составляет 2,6 %, а при IV степени фиброза увеличивается до 15,7 % (табл. 2). Таким образом, увеличение доли эндонуклеазы-G-положительных клеток в эндокринной ткани ПЖ обусловлено развитием фиброза ПЖ при ХП.

При прогрессировании ХП общим правилом является то, что эндокринная ткань ПЖ поражается позже экзокринной, это происходит за счет

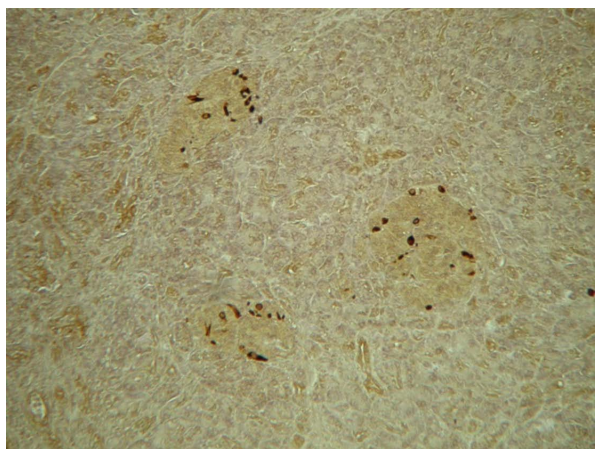


Рис. 12. I степень фиброза ПЖ. Зона сохранения нормальной структуры железы. Эндонуклеаза-Г в цитоплазме части клеток островков Лангерганса (выраженный сигнал), в цитоплазме эпителиоцитов протоков (слабый сигнал). Косвенная иммунопероксидазная реакция с подкраской ядер клеток гематоксилином. ДАБ-реакция, $\times 100$

Fig. 12. I degree of pancreatic fibrosis. The zone of preservation of the normal structure of the gland. Endonuclease-G in the cytoplasm of a part of the cells of the islets of Langerhans (pronounced signal), in the cytoplasm of the epithelial cells of the ducts (weak signal). Indirect immunoperoxidase reaction with tinting of cell nuclei with hematoxylin. DUB-reaction, $\times 100$

большей устойчивости эндокринной ткани к поражению и активных процессов регенерации [3]. Однако есть случаи, когда регенерация становится патологической с формированием незидиобластома и эндокринно-активных опухолей. Нами выявлен случай незидиобластома (6,3 %) у больного ХП, осложненным псевдокистой.

У пациента наблюдался полный фиброз ПЖ с дефицитом экзокринной ткани, но среди плотной соединительной ткани были линейно расположены мелкие тяжи эндокринной ткани. Наряду с эндокринными тяжами расположены округлой формы островки Лангерганса значительных размеров, хорошо васкуляризированы (рис. 14).

Заключение

Таким образом, при ХП проапоптотические протеазы ДНК-аза I и эндонуклеаза-Г экспрессируются в цитоплазме клеток разных частей ПЖ: ДНК-аза I экспрессируется в цитоплазме ацинарных клеток, а эндонуклеаза-Г — в части инсулярных клеток и в эпителии протоков, что свидетельствует о существовании различных механизмов апоптоза в экзо- и эндокринной частях ПЖ. При регенерации ПЖ в условиях ХП, при III и IV степени ее фиброза, в экзокринной части формируются тубулярные комплексы. Обязательным элементом этих комплексов являются

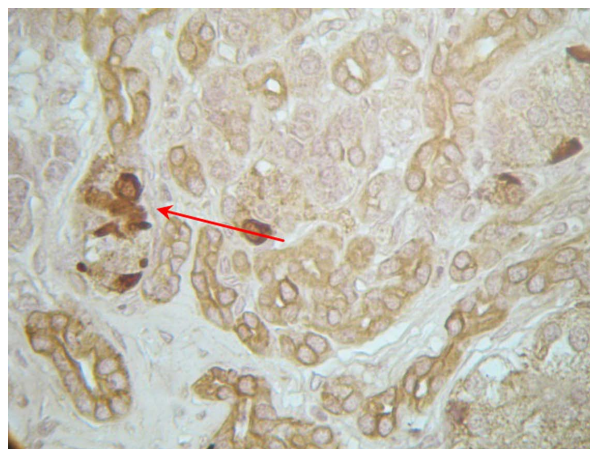


Рис. 13. III степень фиброза ПЖ. Экспрессия эндонуклеазы-Г в эндокринных клетках (выраженный сигнал) и в клетках протоков (слабый сигнал). Тубулярный комплекс (указано стрелкой), $\times 200$

Fig. 13. III degree of pancreatic fibrosis. Expression of endonuclease-G in endocrine cells (pronounced signal) and in duct cells (weak signal). Tubular complex (indicated by arrow), $\times 200$

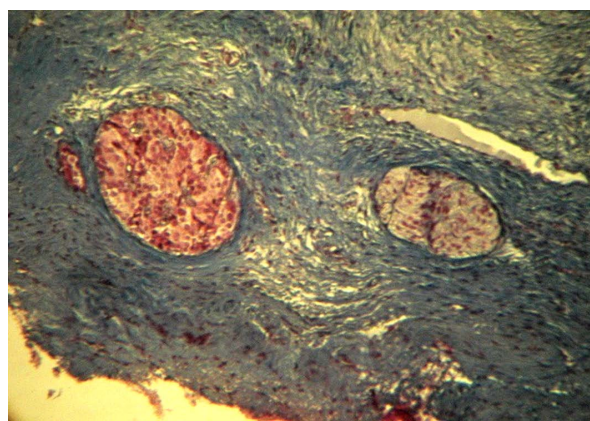


Рис. 14. На фоне полного склероза с поражением экзокринной части (IV степень фиброза) слева видно островок Лангерганса, а справа — нервный ствол. Ацинарная ткань отсутствует. Окраски по Маллори — Слинченко, $\times 400$

Fig. 14. Against the background of complete sclerosis with lesions of the exocrine part (IV degree of fibrosis), the islet of Langerhans is observable on the left, and the nerve trunk is on the right. Acinar tissue is absent. Mallory — Slinchenko staining, $\times 400$

эндокринные клетки, в цитоплазме которых экспрессируется эндонуклеаза-Г.

Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза в перспективе будет способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза ХП, трансформации его в аденокарциному ПЖ, улучшению дифференциальной диагностики, прогноза и созданию принципиально новых направлений терапии.

Таблица 2. Количественное отражение экспрессии эндонуклеазы-G в зависимости от выраженности фиброза ПЖ

Table 2. Quantitative reflection of the endonuclease-G expression depending on the severity of pancreatic fibrosis

Степень фиброза поджелудочной железы Degree of pancreatic fibrosis	Эндонуклеаза-G-позитивные клетки Endonuclease-G positive cells	Эндонуклеаза-G-негативные клетки Endonuclease-G negative cells	Процент эндонуклеаза-G-позитивных клеток Percentage of Endonuclease-G positive cells
I степень фиброза I degree of fibrosis	36 ± 3	140 ± 3	2,6
IV степень фиброза IV degree of fibrosis	11 ± 3	70 ± 3	15,7

Литература / References

1. Губергриц Н.Б., Линеvская К.Ю., Беляева Н.В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии. От симптома и синдрома к диагнозу и лечению: практ. рук. Киев: Труш Е.Н. [изд.]; 2018. 623 с. [Gubergrits N.B., Linevskaya K.Yu., Belyaeva N.V. Differential diagnosis in gastroenterology. From a symptom and syndrome to diagnosis and treatment: a tutorial. Kiev: Trush E.N. [ed.]; 2018. 623 p. (In Rus.)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобистин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(2):72–100. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Alekseyenko S.A., Beloborodova Ye.V., Kucheryavy Yu.A. et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(2):72-100 (In Rus.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100
3. Beger H.G., editors. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Oxford: Willey Blackwell; 2018:1173.
4. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. Pancreatol. 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012
5. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7231–40. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7231
6. Kleeff J., Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Esposito I., Lerch M.M., Gress T. et al. Chronic pancreatitis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60
7. Бeлушкина Н.Н., Хасан С.Е., Северин Х.А. Молекулярные основы апоптоза. Вопросы биол. мед. и фарм. химии. 1998;4:15–23. [Belushkina N.N., Hasan C.E., Severin Kh.A. Molecular basis of apoptosis. Issues of biol. med. and farm. chemistry. 1998; 4:15–23 (In Rus.)].
8. Лушников Е.Ф., Загребин В.М. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития. Архив патологии. 1987;49:84–89. [Lushnikov E.F., Zagrebin V.M. Apoptosis of cells: morphology, biological role, developmental mechanisms. Archive of pathology. 1987;49:84–9 (In Rus.)].
9. Новиков В.С., редактор. Программированная клеточная гибель. Санкт-Петербург: Наука; 1996. 254 с. [Novikov V.S., editor. Programmed cell death. St. Petersburg: Nauka; 1996. 254 p. (In Rus.)].
10. Yang S., Zhao X., Xu H., Chen F., Xu Y., Li Z. et al. AKT2 Blocks Nucleus Translocation of Apoptosis-Inducing Factor (AIF) and Endonuclease G (EndoG) While Promoting Caspase Activation during Cardiac Ischemia. Int. J. Mol. Sci. 2017;18:565. DOI: 10.3390/ijms18030565
11. Bateman A.C., Turner S.M., Thomas K.S., McCruden P.R., Fine D.R., Johnson P.A. et al. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function. Gut. 2002;50(4):542–8.
12. Grabarek J., Amstad P., Darzynkiewicz Z. Use of fluorescently labeled caspase inhibitors as affinity labels to detect activated caspases. Hum Cell. 2002;15:1–12.
13. Robert L. Low Mitochondrial Endonuclease G function in apoptosis and mtDNA metabolism: a historical perspective. Mitochondrion. 2003;2(4):225–36. DOI: 10.1016/S1567-7249(02)00104-6
14. Wyllie A.H. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. Nature. 1980;284:555–6.
15. Stolte M. Chronische Pancreatitis. Verh. Dtsch. Ges. Path. 1987;71:175–86.
16. Енюков И.С. Методы, алгоритмы, программы многомерного статистического анализа. М.: Финансы и статистика; 1986:232 с. [Enyukov I.S. Methods, algorithms, programs for multivariate statistical analysis. M.: Finance and Statistics; 1986. 232 p. (In Rus.)].
17. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЕОТАР-МЕД; 2003;143 с. [Petri A., Sabin K. Visual statistics in medicine. M.: GEOTAR-MED; 2003. 143 p. (In Rus.)].
18. Wang G.S., Rosenberg L., Scott T.W. Tubular complex as a source for islet neogenesis on the pancreas of diabetic BB rats. Lab Invest. 2005;85(5):675–88. DOI: 10.1038/labinvest.3700259

Сведения об авторах

Губергриц Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины.
Контактная информация: profnbg@mail.ru;
84404, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Крылова Елена Александровна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-эндоскопист ООО «Эндотехномед».
Контактная информация: lenkrlenkr@gmail.com;
49023, г. Днепр, ул. Байкальская, д. 7.

Гайдар Юрий Адольфович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией патоморфологии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».
Контактная информация: yuriigaydar14@gmail.com;
49074, г. Днепр, пр-т Слобожанский, д. 96.

Information about the authors

Natalia B. Gubegritz — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Medicine No.2, Donetsk National Medical University.
Contact information: profnbg@mail.ru;
84404, Liman, Privokzalnaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Elena A. Krylova* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Endoscopy Doctor, *Endotehnomed* Ltd.
Contact information: lenkrlenkr@gmail.com;
49023, Dnipro, Baykalskaya str., 7.

Yury A. Gaidar — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory Head, Laboratory of Pathomorphology, Institute of Gastroenterology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine.
Contact information: yuriigaydar14@gmail.com;
49074, Dnipro, Slobozhansky ave., 96.

Поступила: 14.03.2019 Принята после доработки: 29.04.2019 Опубликовано: 30.06.2019
Submitted: 14.03.2019 Revised: 29.04.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени

Р.М. Курабекова^{1,*}, О.М. Цирульников^{1,2}, И.Е. Пашкова¹, Г.А. Олефиренко¹,
О.Е. Гичкун^{1,2}, Л.В. Макарова¹, А.Р. Монахов^{1,2}, О.П. Шевченко^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Проблема неинвазивного мониторинга состояния печени особенно актуальна при трансплантации печени детям раннего возраста. Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) — плейотропный цитокин с про-фиброгенным и иммуносупрессивным действием, который может иметь определенное влияние на функционирование трансплантата печени.

Цель работы — определить диагностическую эффективность уровня TGF- β 1 в крови при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени.

Материал и методы. Обследовано 95 детей в возрасте от 3 до 73 месяцев с циррозом печени различной этиологии, которым выполнялась трансплантация печени (ТП) от живого родственного донора. Концентрацию TGF- β 1 в плазме крови определяли с помощью ИФА в среднем за 3 ± 2 дня до проведения трансплантации печени и в раннем посттрансплантационном периоде.

Результаты. Уровень TGF- β 1 в крови детей с циррозом печени был ниже, чем у здоровых детей ($p = 0,001$). ТП сопровождалась увеличением содержания TGF- β 1 в крови реципиентов ($p = 0,001$). Частота развития дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде коррелировала с дотрансплантационным уровнем TGF- β 1 ($r = 0,40$, $p = 0,00$), который был ниже у реципиентов с развившейся дисфункцией трансплантата, чем у пациентов без дисфункции ($1,7 \pm 1,3$ нг/мл против $6,7 \pm 5,3$ нг/мл, $p = 0,001$). Анализ диагностической эффективности теста показал, что площадь под ROC кривой (AUC) составила $0,85 \pm 0,05$, 95 % ДИ 0,75–0,94, чувствительность метода — 83 %, его специфичность — 77 %. При значении маркера менее порогового (2,2 нг/мл) относительный риск развития дисфункции трансплантата составил $11,4 \pm 0,7$, 95 % ДИ 2,7–48,7. Точность метода, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность результатов составили 78, 83 и 77 % соответственно.

Закключение. Уровень TGF- β 1 в крови детей — реципиентов печени до трансплантации ниже 2,2 нг/мл в 11 раз увеличивает риск развития дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Измерение уровня TGF- β 1 в крови до трансплантации печени позволит с 85 % вероятностью идентифицировать реципиентов с риском развития дисфункции трансплантата.

Ключевые слова: биомаркер, фиброз печени, трансплантация печени, трансформирующий фактор роста бета 1, дисфункция трансплантата

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Макарова Л.В., Монахов А.Р., Шевченко О.П. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65>

Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children

Rivada M. Kurabekova^{1,*}, Olga M. Tsurulnikova^{1,2}, Irina E. Pashkova¹, Galina A. Olefirenko¹, Olga E. Gichkun^{1,2}, Larisa V. Makarova¹, Artem R. Monakhov^{1,2}, Olga P. Shevchenko^{1,2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

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

The problem of non-invasive monitoring of the liver condition is particularly relevant in liver transplantation among young children. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) is a pleiotropic cytokine with a profibrogenic and immunosuppressive effect that can have a definite effect on the liver transplant functioning.

Aim. To determine the diagnostic efficacy of TGF- β 1 in blood when assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children.

Materials and methods. 95 children aged 3 to 73 months with liver cirrhosis of various etiologies were surveyed. All the patients underwent liver transplantation (LT) from a living related donor. The TGF- β 1 concentration in plasma was determined using ELISA on average 3 ± 2 days prior to liver transplantation and in the early post-transplant period.

Results. The level of TGF- β 1 in the blood of children with liver cirrhosis was lower than in healthy children ($p = 0.001$). LT was accompanied by an increase in the TGF- β 1 content in the blood of recipients ($p = 0.001$). The incidence of graft dysfunction in the early postoperative period correlated with the pre-transplantation level of TGF- β 1 ($r = 0.40$, $p = 0.00$), which was lower in recipients with developed graft dysfunction than in patients without dysfunction (1.7 ± 1.3 ng/ml versus 6.7 ± 5.3 ng/ml, $p = 0.001$). The analysis of the test diagnostic efficiency showed that the area under the ROC curve (AUC) was 0.85 ± 0.05 , 95 % CI 0.75–0.94, the sensitivity of the method was 83 %, its specificity was 77 %. When the marker value was less than the threshold (2.2 ng/ml), the relative risk of developing graft dysfunction was 11.4 ± 0.7 , 95 % CI 2.7–48.7. The accuracy of the method, the positive predictive value and the negative predictive value of the results were 78, 83 and 77 %, respectively.

Conclusion. The level of TGF- β 1 in the blood of liver recipient children before transplantation below 2.2 ng/ml increases the risk of developing graft dysfunction in the early postoperative period 11-fold. Measuring the TGF- β 1 level in the blood prior to liver transplantation makes it possible to identify recipients with 85 % chance of developing a graft dysfunction.

Keywords: biomarker, liver fibrosis, liver transplantation, transforming growth factor beta 1, graft dysfunction

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

For citation: Kurabekova R.M., Tsurulnikova O.M., Pashkova I.E., Olefirenko G.A., Gichkun O.E., Makarova L.V., Monakhov A.R., Shevchenko O.P. Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65>

В настоящее время единственным эффективным методом лечения детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы является трансплантация печени. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние десятилетия в трансплантации органов, актуальной проблемой трансплантологии остается предупреждение и лечение осложнений, приводящих к дисфункции и утрате пересаженного органа [1–3].

Известно, что исход родственной трансплантации печени детям зависит от значительного числа факторов, таких как тяжесть заболевания, качество трансплантата, хирургическая техника, режим иммуносупрессии и многих других. Результаты больших международных исследований, изучавших влияние различных факторов на исход трансплантации печени у детей, показали, что определяющим фактором выживаемости трансплантата и реципиента при родственной трансплантации печени является степень тяжести состояния организма реципиентов до трансплантации [4, 5]. Таким образом, показатели состояния реципиентов до трансплан-

тации могут служить факторами, позволяющими прогнозировать исход лечения и рассчитать риски развития осложнений.

Одним из подходов к предупреждению осложнений является поиск новых биомаркеров, отражающих активность компонентов иммунной системы и воспаления и позволяющих прогнозировать функцию пересаженного органа. В последнее десятилетие проводится большое число исследований роли различных цитокинов и факторов роста в развитии посттрансплантационных осложнений, но до настоящего времени нет надежных биомаркеров, отражающих состояние трансплантата печени, и «золотым стандартом» является биопсия [6, 7]. В связи с ограниченным применением биопсии детям раннего возраста неинвазивный мониторинг состояния трансплантата является актуальной проблемой при трансплантации печени у этой группы пациентов.

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) представляет собой плейотропный цитокин местного и системного действия. TGF- β 1 регулирует такие ключевые для трансплантированной

печени процессы, как фиброгенез и иммунный ответ, что позволяет предполагать возможность его диагностического применения при мониторинге функции печени [8–10].

Клиническое значение TGF- β 1 при трансплантации печени детям исследовано недостаточно, и в настоящее время нет однозначного представления о том, какие процессы в организме реципиента отражает уровень цитокина в крови. Обычно цитокин рассматривают как индикатор развития фиброза трансплантата, в то же время TGF- β 1 обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием и его уровень в крови может отражать изменение иммунного гомеостаза [11–13].

Ранее нами было показано, что содержание TGF- β 1 в крови детей с терминальной стадией печеночной недостаточности, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, связано с этиологией заболевания и степенью тяжести фиброза печени, а также коррелирует с частотой развития дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [14, 15]. **Цель настоящей работы** — оценить диагностическую эффективность метода оценки риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени с помощью измерения уровня TGF- β 1 в крови.

Материал и методы

В исследование включено 95 детей, из которых 46 мальчиков, в возрасте от 3 до 73 (медиана — 8) месяцев в терминальной стадии печеночной недостаточности, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы. Этиология включала следующие заболевания: атрезию желчевыводящих путей (АЖВП, $n = 56$), гипоплазию желчевыводящих путей (ГЖВП, $n = 7$), синдром Алажилия ($n = 6$), болезнь Байлера ($n = 5$), синдром Кароли ($n = 4$) и другие ($n = 17$), в число которых вошли по 1–3 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, синдромы Криглера — Наяра и Бадда — Киари, недостаточность трансплантата и др. Группой сравнения служили здоровые дети ($n = 12$) в возрасте 10 ± 6 месяцев, из них 7 мальчиков.

Всем реципиентам выполнялась гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и затем ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. После трансплантации пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. Обследование пациентов включало сбор анамнеза, полное физикальное и лабораторное обследование по протоколу, принятому в учреждении.

Измерение содержания биомаркера проводили в плазме, которую получали из венозной крови, взятой натощак между 8 и 10 часами утра в среднем за 3 ± 2 дня до проведения трансплантации

печени, в раннем посттрансплантационном периоде: через 27 ± 19 дней после операции. Кровь забиралась в одноразовые пластиковые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США), содержащие антикоагулянты (этилендиаминтетрауксусная кислота или цитрат натрия). Полученная плазма крови хранилась при температуре -50°C до проведения анализа. Концентрацию TGF- β 1 в плазме крови определяли с помощью количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специфических наборов реагентов (Bender MedSystems, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Измерение оптической плотности в лунках микропланшетов проводили с помощью автоматического микропланшетного спектрофотометра Zenyth 340r (Biochrom Anthos, Великобритания) при длине волны 450 нм; минимально определяемая концентрация белка составляла 9 пкг/мл; диапазон построения стандартной кривой составлял от 31 до 2000 пкг/мл.

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики в зависимости от типа распределения выборки. Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD, standard deviation) — $M \pm S.D.$, верхняя и нижняя границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для сравнения независимых выборок рассчитывали U -критерий Манна — Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Уилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Для расчета показателей информативности теста проводили ROC (Receiver operating characteristic) анализ и рассчитывали: чувствительность и специфичность метода, пороговое значение биомаркера, значение относительного риска (RR, relative risk), точность (Ac, accuracy) теста, положительную прогностическую ценность (PPV, positive predictive value) и отрицательную прогностическую ценность (NPV, negative predictive value).

ROC анализ предусматривает определение площади под ROC кривой (AUC, area under curve), отражающей вероятность, с которой тест способен отделить больных от здоровых. В качестве нулевой гипотезы принималось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5 [16]. Пороговый уровень биомаркера, отделяющий больных от здоровых, определяли при построении графиков зависимостей чувствительности и специфичности от концентрации биомаркера в крови [17].

Чувствительность теста определяли как долю больных с положительным тестом среди всех заболевших и рассчитывали как отношение количества пациентов с истинно положительными результатами к суммарному количеству с истинно положительными и ложноотрицательными результатами. Специфичность теста определяли как долю здоро-

вых с отрицательным тестом среди всех здоровых и рассчитывали как отношение количества пациентов с истинно отрицательными результатами к суммарному количеству с истинно отрицательными и ложноположительными результатами теста.

С помощью четырехпольной таблицы сопряженности проводили расчет RR, для которого определяли границы 95 % доверительного интервала (ДИ). Значения RR считали достоверными, если нижняя граница ДИ была выше единицы.

Точность метода — это доля правильных результатов, которая рассчитывается как отношение числа истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу обследованных. Положительная прогностическая ценность результата представляет собой вероятность исследуемого события при положительном тесте и рассчитывается как доля истинно положительных ко всем положительным. Отрицательная прогностическая ценность результата — вероятность,

что исследуемое событие не разовьется при отрицательном тесте, определяли как долю истинно отрицательных ко всем отрицательным данным теста.

Расчеты проводили с помощью компьютерных статистических программ: MS Office Excel (MS, США), SPSS Statistics 20 (IBM, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Уровень TGF- β 1 в плазме крови детей, страдающих терминальной печеночной недостаточностью, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, составлял $6,1 \pm 5,6$ нг/мл и был значительно ниже, чем у здоровых детей того же возраста — $22,2 \pm 4,9$ нг/мл ($p = 0,001$).

Анализ связи уровня TGF- β 1 с рутинными лабораторными параметрами представлен в таблице 1. Полученные результаты не выявили достоверной корреляции с исследованными показателями

Таблица 1. Рутинные лабораторные показатели и коэффициенты корреляции показателей с уровнем TGF- β 1 в крови детей с заболеваниями печени

Table 1. Routine laboratory indicators and their coefficients of correlation with the TGF- β 1 level in the blood of the children with liver diseases

Показатели Indicator	Значение Value	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	p
Общий белок, г/л Total protein, g/l	$76,5 \pm 9,7$	0,19	0,27
Альбумин, г/л Albumin, g/l	$41,1 \pm 8,6$	0,17	0,31
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	$162,5 \pm 158,8$	-0,18	0,30
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	$329,5 \pm 268,6$	-0,09	0,61
Гемоглобин, г/л Haemoglobin, g/l	$93,4 \pm 16,1$	-0,03	0,85
ЩФ, МЕ/л AP, IU/l	$469,5 \pm 343,9$	0,20	0,28
АЛТ, МЕ/л ALT, IU/l	$132,5 \pm 127,7$	0,25	0,13
АСТ, МЕ/л AST, IU/l	$184,3 \pm 146,4$	0,21	0,21
ГГТ, МЕ/л GGT, IU/l	$151,6 \pm 88,2$	0,07	0,71
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{l}$	$7,8 \pm 3,9$	-0,17	0,31
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $10^{12}/\text{l}$	$3,3 \pm 0,5$	-0,01	0,97
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ Thrombocytes, $10^9/\text{l}$	$225,5 \pm 114,4$	0,06	0,74
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	$35,5 \pm 13,5$	0,30	0,07

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза.

Note: AP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma glutamine transferase.

и позволяют полагать, что уровень TGF- β 1 у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы является независимым параметром, не связанным с рутинными биохимическими показателями состояния печени и данными общего анализа крови.

Через месяц после трансплантации печени содержание TGF- β 1 в крови реципиентов составляло $12,2 \pm 12,7$ нг/мл и достоверно отличалось от дотрансплантационного уровня цитокина ($p = 0,001$), что позволяет предполагать наличие связи между уровнем цитокина в крови и функцией трансплантанта.

В течение раннего послеоперационного наблюдения у 12 реципиентов была диагностирована дисфункция трансплантата, которая явилась результатом различных осложнений. Дисфункция пересаженной печени диагностировалась лечащим врачом на основании клинических показателей и лабораторных тестов (рост активности печеночных ферментов более чем в 1,5–2 раза).

Анализ связи содержания TGF- β 1 в крови детей-реципиентов печени до трансплантации с развитием послеоперационных осложнений выявил достоверную корреляцию между уровнем TGF- β 1 и развитием дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде ($r = -0,40$, $p = 0,00$).

В группе реципиентов, у которых после трансплантации развилась дисфункция пересаженного органа, уровень TGF- β 1 до операции составлял $1,7 \pm 1,3$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у остальных пациентов без дисфункции трансплантата ($6,7 \pm 5,3$ нг/мл, $p = 0,001$) (рис. 1).

Полученный результат позволяет предполагать прогностическое значение дотрансплантационного

уровня TGF- β 1 как предиктора развития дисфункции трансплантата печени.

Наши данные о связи низкого уровня TGF- β 1 в крови с частотой развития дисфункции трансплантата согласуются с результатами работы А. Briem-Richter и соавт. [18], наблюдавших более высокий уровень цитокина у детей — реципиентов печени с хорошей функцией трансплантата. Возможно, что более высокое содержание TGF- β 1 в крови, оказывая иммуносупрессивное действие на Т-клетки, может в некоторой степени предотвращать развитие дисфункции трансплантата. Кроме того, результат настоящего исследования согласуется с работами авторов, показавших связь состояния организма реципиентов до трансплантации с исходом ТП [4, 5], а также с опубликованными ранее нашими данными о корреляции числа гемопоэтических стволовых клеток до ТП с развитием дисфункции трансплантата [19].

Для оценки диагностической значимости уровня TGF- β 1 в крови детей до трансплантации печени в качестве биомаркера развития дисфункции трансплантата был проведен ROC-анализ (рис. 2).

Значение площади под кривой ROC составило $0,85 \pm 0,05$, 95 % ДИ 0,75–0,94, что достоверно отличалось от величины 0,5 ($p = 0,001$). Согласно данным литературы о качестве модели можно судить по следующей шкале для значений AUC: 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее [20]. Показатель AUC предназначен для сравнительного анализа нескольких моделей, однако в настоящее время не существует принятых в клинической практике методов, позволяющих рассчитывать риск развития дисфункции пересаженного органа [7].

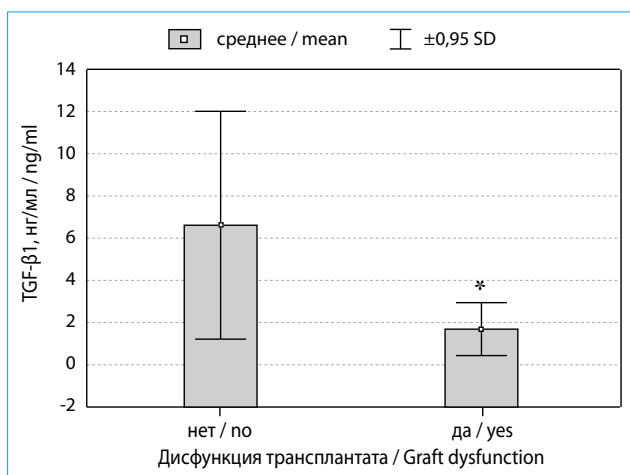


Рис. 1. Уровень TGF- β 1 до трансплантации печени в крови детей-реципиентов без дисфункции и с развившейся в раннем послеоперационном периоде дисфункцией трансплантата, * — $p = 0,001$

Fig.1. TGF- β 1 level before the liver transplantation in the blood of children recipients without dysfunction and with graft dysfunction developed in the early postoperative period, * — $p = 0,001$

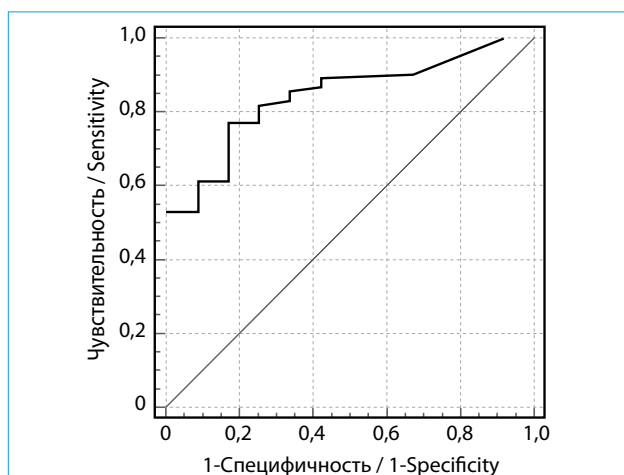


Рис. 2. ROC-анализ уровня TGF- β 1 до трансплантации печени как теста для оценки риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов: AUC = $0,85 \pm 0,05$, 95 % ДИ 0,75–0,94, $p = 0,000$

Fig.2. ROC analysis of TGF- β 1 level before the liver transplantation as a test for assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children: AUC = $0,85 \pm 0,05$, 95 % CI 0,75–0,94, $p = 0,000$

Одним из немногих описанных в литературе биомаркеров осложнений после трансплантации печени является уровень интерферона гамма, для которого AUCROC составила 0,77 [21], что ниже, чем в настоящем исследовании.

Для характеристики теста был проведен анализ зависимостей чувствительности и специфичности теста от значений концентрации TGF- β 1 в крови детей до ТП (рис. 3).

Для выбора порогового значения биомаркера был использован критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, которые составили 83 и 77 % соответственно, а выявленное пороговое значение уровня маркера — 2,2 нг/мл. Относительный риск развития дисфункции трансплантата при значении концентрации TGF- β 1 в крови выше порогового (2,2 нг/мл) составил $11,4 \pm 0,7$, 95 % ДИ 2,7–48,7. Полученный результат показывает, что у пациентов с уровнем TGF- β 1 в плазме крови до трансплантации менее 2,2 нг/мл риск развития дисфункции трансплантата в среднем в 11 раз выше, чем у пациентов с большим значением цитокина в крови. Нижняя граница 95 % ДИ составляет 2,7 и превышает значение 1, что свидетельствует о достоверности полученных значений риска. Были также рассчитаны другие показатели информативности исследованного теста: точность, или доля правильных результатов, составила 78 %, положительная прогностическая ценность — 83 %, отрицательная прогностическая ценность — 77 %.

Таким образом, полученные в нашей работе показатели свидетельствуют о довольно высокой диагностической эффективности и прогностической силе метода оценки риска развития дисфункции трансплантата на основе измерения уровня TGF- β 1 в крови детей — реципиентов печени. Использование в клинической практике метода прогнозирования осложнения на основе дотрансплантационного определения уровня биомаркера в крови позволит идентифицировать группу риска, подобрать индивидуальный режим медикаментозной терапии и улучшить результаты трансплантации.

Литература / References

1. *Gombe C.B.* Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год. М.—Тверь: Триада; 2015. [*Gautier S.V.* Transplantology: results and prospects. Volume VI. 2014. M. — Tver: Triada; 2015 (In Rus.)].
2. *Lim W.X., Cheng Y.F., Huang T.L., Chen T.Y., Tsang L.C., Ou H.Y. et al.* Graft Regeneration in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. Transplantation proceedings: 2014; Elsevier; 2014:767–9.
3. *Jadlowiec C.C., Taner T.* Liver transplantation: Current status and challenges. World J Gastroenterol. 2016;22(18):4438–45.
4. *Austin M.T., Feurer I.D., Chari R.S., Gorden D.L., Wright J.K., Pinson C.W.* Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? Archives of Surgery. 2005;140(5):465–71.
5. *Becker N.S., Barshes N.R., Aloia T.A., Nguyen T., Rojo J., Rodriguez J.A. et al.* Analysis of recent pediatric orthotopic liver transplantation outcomes indicates that

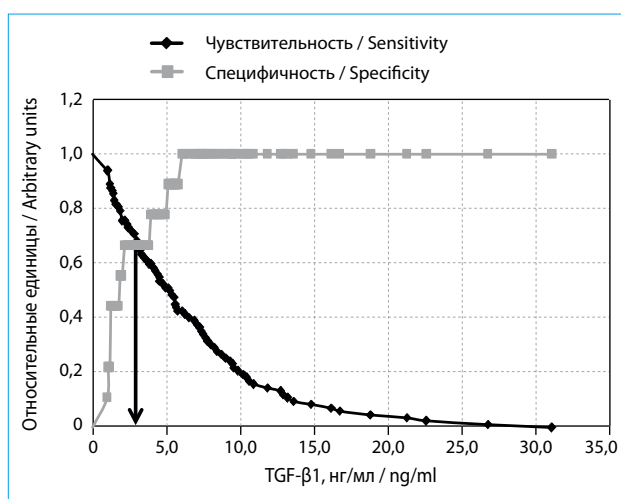


Рис. 3. Чувствительность и специфичность уровня TGF- β 1 в крови до трансплантации печени как теста для оценки риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов, — пороговое значение 2,2 нг/мл

Fig.3. The sensitivity and specificity of TGF- β 1 level in blood before the liver transplantation as a test for assessing the risk of developing graft dysfunction in liver recipient children, — threshold value 2,2 ng/ml

Закключение

Уровень TGF- β 1 до трансплантации ниже порогового значения в 2,2 нг/мл увеличивает риск развития дисфункции трансплантата у детей — реципиентов печени в $11,4 \pm 0,7$ раза. Определение концентрации биомаркера в крови до трансплантации позволит идентифицировать пациентов с риском развития осложнения с вероятностью $0,85 \pm 0,05$, чувствительность — 83 % и специфичность — 77 %. Точность метода составляет 78 %, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность — 83 и 77 %, соответственно. Полученные в работе показатели информативности теста являются достаточно высокими и позволяют предлагать данный метод к дальнейшим многоцентровым испытаниям.

allograft type is no longer a predictor of survivals. Liver Transplantation. 2008;14(8):1125–32.

6. *Girometti R., Como G., Bazzocchi M., Zuiani C.* Post-operative imaging in liver transplantation: State-of-the-art and future perspectives. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6180–200.
7. *Schlickeiser S., Boes D., Streitz M., Sawitzki B.* The use of novel diagnostics to individualize immunosuppression following transplantation. Transpl Int. 2015;28(8):911–20.
8. *Aimaiti Y., Jin X., Shao Y., Wang W., Li D.* Hepatic stellate cells regulate hepatic progenitor cells differentiation via the TGF-beta1/Jagged1 signaling axis. J Cell Physiol. 2018;14(10):27609.
9. *Qiu M., Chen Y., Chen L., Zeng J., Liu J.* Transforming growth factor beta1 and Fas ligand synergistically enhance immune tolerance in dendritic cells in liver transplantation. J Surg Res. 2017;218:180–93.

10. Poniatowski L.A., Wojdasiewicz P., Gasik R., Szukiewicz D. Transforming growth factor beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm* 2015, 137823(10):29.
11. Kang L.I., Mars W.M., Michalopoulos G.K. Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells* 2012, 1(4):1261–1292.
12. Kotlarz D., Marquardt B., Baroy T., Lee W.S., Konnikova L., Hollizeck S. et al. Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet* 2018, 50(3):344–348.
13. Lin M., Chang Y., Xie F., Shi Y., Pang L., Chen D.. ASPP2 Inhibits the Profibrotic Effects of Transforming Growth Factor-beta1 in Hepatic Stellate Cells by Reducing Autophagy. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):146–54.
14. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Курабекова Р.М., Цирульникова И.Е., Олефиренко Г.А., Готье С.В. Уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в плазме крови детей-реципиентов печени и его связь с функцией трансплантата. Иммунология. 2015;36(6):343–7. [Shevchenko O.P., Tsiurlnikova O.M., Kurabekova R.M., Tsiurlnikova I.E., Olefirenko G.A., Gautier S.V. The level of transforming growth factor $\beta 1$ in the blood plasma of children-recipients of the liver and its relationship with the function of the graft. *Immunology* 2015;36(6): 343–7 (In Rus.)].
15. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Можейко Н.П., Цирульникова И.Е., Монахов А. и др. Уровень трансформирующего фактора роста бета 1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;XVIII(3):16–21. [Kurabekova R.M., Shevchenko O.P., Tsiurlnikova O.M., Mozheiko N.P., Tsiurlnikova I.E., Monakhov A. et al. The level of transforming growth factor beta 1 is associated with the severity of congenital liver diseases in children early age. *Bulletin of transplantology and artificial organs* 2016;XVIII(3): 16–21 (In Rus.)].
16. Pencina M.J., D'Agostino R.B., Sr., D'Agostino R.B., Jr., Vasan R.S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157–72.
17. Долгов В.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О. Биомаркеры в лабораторной диагностике. М.: Триада; 2014. 288 с. [Dolgov V.V., Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Biomarkers in laboratory diagnostics. Moscow: Triada; 2014. 288 p. (In Rus.)].
18. Briem-Richter A., Leuschner A., Krieger T., Grabhorn E., Fischer L., Nashan B. et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2013, 17(8):757–764.
19. Gautier S.V., Shevchenko O.P., Tsiurlnikova O.M., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V. et al. The hematopoietic stem cell number in the peripheral blood of pediatric recipients correlates with the outcome after living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19(5):531–7.
20. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical chemistry*. 1993;39(4):561–77.
21. Sood S., Haifer C., Yu L., Pavlovic J., Churilov L., Gow P.J. et al. A novel immune function biomarker identifies patients at risk of clinical events early following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2017;23(4):487–97.

Сведения об авторах

Курабекова Ривада Мусабековна* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kourabr@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Цирульникова Ольга Мартеновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tsiurlnikova@mail.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Пашкова Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонализированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: irish7@inbox.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Information about the authors

Rivada M. Kurabekova* — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact information: kourabr@yandex.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Olga M. Tsiurlnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Transplantation and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Therapist, Therapeutic Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact Information: tsiurlnikova@mail.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Irina E. Pashkova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Centre for Personified Translational Technologies of Critical Condition Treatment; Departmental Head, Paediatric Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact Information: irish7@inbox.ru; 123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Олефиренко Галина Александровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olefirenkoga@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-4240>

Гичкун Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gichkunoe@yandex.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

Макарова Лариса Владимировна — кандидат биологических наук, лаборант-исследователь отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Монахов Артем Рашидович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Шевченко Ольга Павловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: transplant2009@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Galina A. Olefirenko — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs.
Contact Information: olefirenkoga@mail.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-4240>

Olga E. Gichkun — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Assoc. Prof., Department of Transplantation and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact Information: gichkunoe@yandex.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

Larisa V. Makarova — Cand. Sci. (Biol.), Laboratory Researcher, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs.
Contact Information: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.

Artem R. Monakhov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Surgical Department No 2, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Assistant, Department of Transplantation and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact Information: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Olga P. Shevchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs., Prof., Department of Transplantation and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact Information: transplant2009@mail.ru;
123182, Moscow, Shchukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Поступила: 26.04.2019 Принята после доработки: 13.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019
Submitted: 26.04.2019 Revised: 13.05.2019 Published: 30.06.2019



Регионарная сосудистая жесткость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

В.В. Генкель^{1,*}, Р.Г. Портнова¹, Т.В. Антипина², И.И. Шапошник¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² МАУЗ «Ордена Трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1», Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить регионарную сосудистую жесткость артерий мышечного (плечевая и лучевая артерии) и эластического (аорта) типов у пациентов с ВЗК в сравнении с пациентами без ВЗК, установить взаимосвязи между сосудистой жесткостью и характеристиками течения ВЗК (продолжительность заболевания, тяжесть атаки, активность системного воспаления).

Материал и методы. В исследование были включены 21 пациент с ВЗК и 30 пациентов группы сравнения. Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли методом аппланационной тонометрии. Определяли каротидно-фemorальную скорость пульсовой волны (СПВкф) и каротидно-радиальную скорость пульсовой волны (СПВкр). В план лабораторного исследования входили общий анализ крови, биохимический анализ крови, фибриноген и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ).

Результаты. СПВкр, как и СПВкф, значимо не различалась между группами. При этом доля лиц с увеличением СПВкф более 10 м/с была выше в группе пациентов с ВЗК, однако различия не достигали уровня статистической значимости. По результатам корреляционного анализа увеличение СПВкф ассоциировалось с увеличением возраста пациентов ($r = 0,564$; $p = 0,01$), продолжительности анамнеза ВЗК ($r = 0,628$; $p = 0,003$), уровня глюкозы плазмы натощак ($r = 0,367$; $p = 0,034$) и снижением СКФ ($r = -0,482$; $p = 0,031$). СПВкр также прямо коррелировала с длительностью течения ВЗК ($r = 0,630$; $p = 0,003$). По результатам регрессионного анализа увеличение длительности течения ВЗК на 1 год ассоциировано с увеличением СПВкф на 0,205 м/с, т.е. увеличение продолжительности ВЗК на 5 лет связано с увеличением СПВкф примерно на 1 м/с.

Заключение. У пациентов с ВЗК длительность течения заболевания прямо коррелировала с увеличением СПВкф и СПВкр. Увеличение длительности ВЗК на 1 год ассоциировалось с увеличением СПВкф на 0,205 м/с. Регионарная сосудистая жесткость артерий мышечного и эластического типов статистически значимо не различалась между пациентами с ВЗК и группой сравнения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, сосудистая жесткость, С-реактивный белок, скорость пульсовой волны

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Генкель В.В., Портнова Р.Г., Антипина Т.В., Шапошник И.И. Регионарная сосудистая жесткость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-66-73>

Regional Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Vadim V. Genkel^{1,*}, Roksana G. Portnova¹, Tatyana V. Antipina², Igor I. Shaposhnik¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. To study muscular (brachial and radial arteries) and elastic (aorta) regional arterial stiffness in IBD patients in comparison with those without IBD, as well as to establish the relationship between arterial stiffness and the characteristics of the IBD course (the duration of illness, severity of attack, activity of systemic inflammation).

Materials and methods. The study included 21 IBD patients and 30 patients in the comparison group. The values of regional aortic and muscular arterial stiffness were measured by applanation tonometry. The carotid–femoral pulse wave velocity (cfPWV) and the carotid–radial pulse wave velocity (crPWV) were determined. The laboratory research plan included the analysis of complete blood count, biochemical parameters, fibrinogen and a high sensitivity C-reactive protein (hsCRP).

Results. crPWV, similar to cfPWV, was not significantly different between the groups. At the same time, the proportion of individuals with an increase in the cfPWV of more than 10 m/s was higher in the group of IBD patients. However, these differences did not reach the level of statistical significance. According to the results of the correlation analysis, the increase in cfPWV was associated with an increase in patient age ($r = 0.564$; $p = 0.01$), the duration of IBD history ($r = 0.628$; $p = 0.003$), fasting plasma glucose ($r = 0.367$; $p = 0.034$) and GFR decrease ($r = -0.482$; $p = 0.031$). The crPWV also directly correlated with the IBD duration ($r = 0.630$; $p = 0.003$). According to the results of the regression analysis, an increase in the IBD duration by 1 year is associated with an increase in cfPWV by 0.205 m/s, i.e. the increase in the IBD duration by 5 years is associated with an increase in the cfPWV of approximately 1 m/s.

Conclusion. In IBD patients, the duration of the disease directly correlated with an increase in cfPWV and crPWV. The increase in the IBD duration by 1 year was associated with an increase in cfPWV by 0.205 m/s. The muscular and elastic regional arterial stiffness was not statistically significantly different between IBD patients and the comparison group.

Keywords: inflammatory bowel disease, arterial stiffness, C-reactive protein, pulse wave velocity

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

For citation: Genkel V.V., Portnova R.G., Antipina T.V., Shaposhnik I.I. Regional Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-66-73>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) являются глобальной медико-социальной проблемой XXI века. В последние годы в эпидемиологии ВЗК отмечается устойчивый тренд — стабильный рост заболеваемости ВЗК в странах с наибольшей их распространенностью: в Западной Европе, Северной Америке и быстрый рост числа новых случаев в Восточной Европе, Азии и Южной Америке [1]. Растущее бремя ВЗК в странах указанных регионов связывают с их вестернизацией, урбанизацией и ростом плотности населения [2]. Данные о распространенности ВЗК в Российской Федерации в настоящее время ограничены сведениями из отдельных регионов, полученными в том числе по результатам работы регистров ВЗК [3–5].

Внекишечные проявления ВЗК встречаются в 6–47 % случаев, при этом наиболее часто имеют место поражения костно-мышечной системы [6]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы у больных ВЗК является одним из наименее изученных аспектов, несмотря на важнейший вклад в развитие неблагоприятных исходов, детерминирующих прогноз пациентов [7]. По данным клинических исследований установлено, что среди пациентов с ВЗК частота традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), существенно ниже в сравнении с общей популяцией [8]. В то же время в целом ряде исследований продемонстрировано увеличение относительного риска (ОР) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ВЗК [9]. Данная тенденция, вероятно, может объясняться влиянием «нетрадиционных» ФР ССЗ, которым подвержены больные ВЗК, — хронического системного воспаления, гипергомоцистеинемии, изменения микробиоты кишечника [8]. Однако конкретные патофизиологические механизмы, реализующие негативное влияние ВЗК на сердечно-сосудистую систему, изучены недостаточно.

Поскольку ВЗК в основном поражает молодых лиц, ранняя диагностика ССЗ является ключевым этапом в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в данной категории больных. Кроме того, крайне тревожен тот факт, что молодые пациенты с ВЗК (<50 лет) отличаются большим риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) в сравнении с пациентами старше 50 лет — 1,35 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,74) против 1,26 (95 % ДИ 1,13–1,42) [9]. В настоящее время программы оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с ВЗК практически не разработаны, что диктует необходимость дальнейшего разностороннего изучения данных вопросов [8].

Цель исследования: изучить регионарную сосудистую жесткость артерий мышечного (плечевая и лучевая артерии) и эластического (аорта) типов у пациентов с ВЗК в сравнении с пациентами без ВЗК, установить взаимосвязи между сосудистой жесткостью и характеристиками течения ВЗК (продолжительность заболевания, тяжесть атаки, активность системного воспаления).

Материал и методы

В исследование включали больных с ЯК и БК, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение МАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 по поводу обострения ВЗК. В группу сравнения включали пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, профилю кардиоваскулярных ФР и сопутствующих заболеваний с пациентами с ВЗК, в отсутствие хронических воспалительных заболеваний (диффузные болезни соединительной ткани, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, васкулиты). Также пациенты обеих групп были сопоставимы по характеру получаемой медикаментозной терапии, за исключением препаратов, применяемых для лечения ВЗК. В таблице 1 приведена характеристика пациентов с ВЗК, принявших участие в исследовании.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВЗК

Table 1. Characteristics of the IBD patients

Характеристика Characteristic	БК / CD (n = 4)	ЯК / UC (n = 17)	БК+ЯК / CD+UC (n = 21)
Возраст, лет, Ме (ИИ) Age, years, Me (II)	25,0 (20,5–30,5)	41,0 (27,0–57,0)	34,0 (27,0–57,0)
Мужчины/женщины, n (%) Men/women, n (%)	0 (0,0)/4 (100,0)	8 (47,1)/9 (52,9)	8 (38,1)/13 (61,9)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	1 (25,0)	5 (29,4)	6 (28,6)
Продолжительность заболевания, лет, Ме (ИИ) Disease duration, years, Me (II)	3,00 (1,75–45,75)	3,00 (1,00–7,00)	3,00 (1,00–7,00)
Локализация поражения — ЯК: Lesion localization — UC: • тотальный колит • total colitis • левосторонний колит • left-sided colitis • проктит • proctitis	— — — —	6 (47,1) 7 (41,2) 2 (11,7)	— — —
Локализация поражения — БК: Lesion localization — CD: • терминальный илеит • terminal ileitis • илеоколит • ileocolitis • колит • colitis	1 (25,0) 1 (25,0) 2 (50,0)	— — —	— — —
Индекс Беста, Ме (ИИ) CDAI, Me (II)	203 (193,68–230,5)	—	—
Тяжесть по Truelove–Witts: Truelove–Witts Severity Index: • легкая • mild • среднетяжелая • moderate • тяжелая • severe	— — —	6 (35,3) 10 (58,8) 1 (5,90)	— — —
Индекс Мейо > 6 баллов, n (%) Mayo Score > 6, n (%)	—	12 (70,6)	—
Эндоскопическая активность ЯК (по Schroeder): UC endoscopic activity (Schroeder): • минимальная • minimal • умеренная • moderate • выраженная • pronounced	— — —	8 (47,0) 9 (53,0) 0 (0,00)	— — —
Терапия ВЗК на момент включения в исследование: IBD therapy at the moment of the inclusion in the study: • 5-АСК • 5-ASA • кортикостероиды • corticosteroids • азатиоприн • azathioprine • биологические препараты • biological drugs	3 (75) 2 (50) 1 (25) 1 (25)	14 (82,4) 11 (64,7) 4 (23,5) 2 (11,8)	17 (81,0) 13 (61,9) 5 (23,8) 3 (14,3)
СОЭ, мм/час, Ме (ИИ) ESR, mm/hour, Me (II)	31,0 (22,5–37,7)	16,0 (11,0–24,0)	18,0 (14,0–27,0)

Продолжение таблицы 1

Характеристика Characteristic	БК / CD (n = 4)	ЯК / UC (n = 17)	БК+ЯК / CD+UC (n = 21)
Гемоглобин, г/л, Ме (ИИ) Haemoglobin, g/l, Me (II)	121 (118–125)	127 (118–137)	124 (118–136)
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л, Ме (ИИ) Leukocytes, 10 ⁹ kl/l, Me (II)	6,10 (5,51–7,65)	6,62 (4,83–8,30)	6,67 (4,93–8,32)
Общий белок, г/л, Ме (ИИ) Total protein, g/l, Me (II)	73,1 (66,3–79,1)	70,7 (67,7–72,9)	70,7 (67,2–75,9)

Примечание: Ме — медиана; ИИ — интерквартильный интервал; БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; 5-АСК — аминосалициловая кислота.

Note: Me — median; II — interquartile interval; CD — Crohn's disease; UC — ulcerative colitis; IBD — inflammatory bowel disease; 5-ASA — aminosalicilic acid.

Диагноз ЯК и БК устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [3, 10]. Верификация диагноза проводилась эндоскопическим и морфологическим методом (всем пациентам выполнялась колоноскопия с биопсией кишки в зоне поражения). Тяжесть текущего обострения (атаки) оценивали согласно индексу Беста (CDAI) в случае БК, критериев Truelove—Witts, индекса Мейо — в случае ЯК.

Использовали методы общеклинического исследования: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное исследование. Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы после 8-часового периода голодания. В план лабораторного исследования входили общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, глюкозы плазмы крови, общего холестерина (ОХС), фибриногена и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли с использованием прибора «Нейрософт Поли-Спектр-СРПВ» (г. Иваново, Россия) методом аппланационной тонометрии. Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) проводили у пациентов, находящихся в горизонтальном положении, в утренние часы, натощак. Перед регистрацией СПВ измеряли АД методом Н.С. Короткова на обеих конечностях. Каротидно-фemorальную СПВ (СПВкф) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмомодатчиками, расположенными над правой сонной и правой бедренной артериями. Каротидно-радиальную СПВ (СПВкр) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмомодатчиками, расположенными над правой сонной и правой лучевой артериями в дистальной трети предплечья.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Для определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна — Уитни в случае характера распределения показателей, отличного от нормального. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. При сравнении качественных показателей использовали χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Для формирования интегрального уравнения зависимости аортальной жесткости от характеристик течения ВЗК применяли процедуру линейной регрессии. Статистическая мощность исследования составляла 0,29. Для достижения статистической мощности $\geq 0,80$ объем выборки должен составлять не менее 100 пациентов.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и распространенности кардиоваскулярных факторов риска. В таблице 2 представлена характеристика пациентов обеих групп.

СПВкр, как и СПВкф, статистические значения ($p > 0,05$) не различались между группами. При этом доля лиц с увеличением СПВкф более 10 м/с была выше в группе пациентов с ВЗК, однако различия не достигали уровня статистической значимости. По результатам корреляционного анализа увеличение СПВкф ассоциировалось с увеличением возраста пациентов ($r = 0,564$; $p = 0,01$), стажа ВЗК ($r = 0,628$; $p = 0,003$), уровня глюкозы плазмы натощак ($r = 0,367$; $p = 0,034$) и снижением СКФ ($r = -0,482$; $p = 0,031$). СПВкр также прямо коррелировала с длительностью течения

Таблица 2. Характеристика пациентов обеих групп
Table 2. Characteristics of the patients in both groups

Характеристика Characteristic	ВЗК IBD (<i>n</i> = 21)	Группа сравнения Comparison group (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Возраст, лет, Ме (ИИ) Age, years, Me (II)	34,0 (27,0–57,0)	39,0 (21,0–47,7)	0,329
Мужчины/женщины, <i>n</i> (%) Men/women, <i>n</i> (%)	8 (38,1)/ 13 (61,9)	17 (56,6)/ 13 (43,4)	0,258
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ) BMI, kg/m ² , Me (II)	21,8 (20,0–26,9)	25,0 (22,0–29,0)	0,087
Объем талии, Ме (ИИ) Waist circumference, Me (II)	78,0 (70,0–98,0)	86,0 (77,2–99,2)	0,321
Ожирение, <i>n</i> (%) Obesity, <i>n</i> (%)	2 (9,52)	7 (23,3)	0,277
Абдоминальное ожирение, <i>n</i> (%) Abdominal obesity, <i>n</i> (%)	7 (33,3)	10 (33,3)	0,620
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	6 (28,6)	10 (33,3)	0,768
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	2 (9,52)	6 (20,0)	0,445
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	1 (4,76)	1 (3,33)	0,659
Атеросклеротические ССЗ, <i>n</i> (%) Atherosclerotic CVD, <i>n</i> (%)	2 (9,52)	4 (13,3)	0,519
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ) GFR, ml/min/1.73 m ² , Me (II)	85,0 (68,0–103)	78,0 (62,4–90,5)	0,234
Общий холестерин, Ме (ИИ) Total cholesterol, Me (II)	4,89 (3,67–5,31)	4,95 (4,06–5,42)	0,461
вЧСРБ, Ме (ИИ) hsCRP, Me (II)	3,45 (1,29–17,7)	0,86 (0,58–2,34)	0,021
вЧСРБ ≥ 3 мг/л, <i>n</i> (%) hsCRP ≥ 3 mg/l, <i>n</i> (%)	13 (61,9)	4 (13,3)	0,011
Фибриноген, г/л, Ме (ИИ) Fibrinogen, g/l, Me (II)	3,20 (2,43–3,73)	3,07 (2,47–3,64)	0,901
Глюкоза плазмы, ммоль/л, Ме (ИИ) Plasma glucose, mmol/l, Me (II)	4,78 (4,08–5,29)	4,66 (4,02–5,62)	0,433
СПВкр, м/с, Ме (ИИ) crPWV, m/s, Me (II)	7,02 (6,08–8,72)	8,59 (6,85–9,36)	0,191
СПВкф, м/с, Ме (ИИ) cfPWV, m/s, Me (II)	6,88 (5,90–8,05)	7,82 (6,79–8,83)	0,082
СПВкф >10 м/с, <i>n</i> (%) cfPWV >10 m/s, <i>n</i> (%)	3 (14,3)	0 (0,00)	0,064

Примечание: Ме — медиана; ИИ — интерквартильный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; СПВкр — каротидно-радиальная скорость пульсовой волны; СПВкф — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны.

Note: Me — median; II — interquartile interval; BMI — body mass index; CVD — cardiovascular diseases; GFR — glomerular filtration rate; hsCRP — high sensitivity C-reactive protein; crPWV — carotid-radial pulse wave velocity; cfPWV — carotid-femoral pulse wave velocity.

ВЗК ($r = 0,630$; $p = 0,003$). Нами не установлено взаимосвязи между показателями сосудистой жесткости и показателями активности заболевания и воспаления.

В таблице 3 приведены параметры уравнения линейной регрессии для прогнозирования изменения величины СПВкф от длительности течения ВЗК.

По значению продолжительности ВЗК (x) можно получить СПВкф по уравнению модели, полученной методом регрессионного анализа: $y = 6,19 + 0,2x$. Полученная модель является значимой ($p = 0,003$), при этом изменчивость продолжительности ВЗК может объяснять 39,5 % изменчивости СПВкф. Увеличение длительности течения ВЗК

Таблица 3. Параметры уравнения линейной регрессии, демонстрирующего зависимость СПВкф от продолжительности ВЗК

Table 3. Parameters of linear regression equation demonstrating cfPWV dependence on IBD duration

Характеристика Parameter	<i>R</i>	<i>R</i> ²	<i>B</i>	95 % ДИ для <i>B</i> 95 % CI for <i>B</i>	<i>p</i>
Продолжительность ВЗК, лет IBD duration, years	0,628	0,395	0,205	0,08–0,33	0,003

Примечание: ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ДИ — доверительный интервал.

Note: IBD — inflammatory bowel disease; CI — confidence interval.

на 1 год ассоциировано с увеличением СПВкф на 0,205 м/с, т.е. удлинение анамнеза ВЗК на 5 лет связано с увеличением СПВкф примерно на 1 м/с. На рисунке 1 представлена диаграмма рассеяния, на которой отмечены компоненты графического представления регрессионного анализа.

Обсуждение

Хроническое системное воспаление по данным многочисленных исследований является одной из значимых детерминант аортальной жесткости [11]. Установлено увеличение сосудистой жесткости у пациентов с различными воспалительными заболеваниями — ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими [12]. ВЗК, такие как БК и ЯК, характеризуются как хроническим системным воспалением, так и эпизодами (атаками) острого воспаления. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ВЗК, наблюдающееся при благоприятном профиле традиционных кардиоваскулярных ФР, соответственно может быть связано с системным воспалением и увеличением сосудистой жесткости [8, 9].

Взаимосвязь ВЗК, их клинических особенностей и сосудистой жесткости становилась предметом изучения в ряде клинических исследований, результаты которых, однако, крайне неоднородны. В метаанализе 2017 года, проведенном L. Zanolini et al., было установлено, что пациенты с БК ($n = 159$) и ЯК ($n = 151$) отличались статистически значимо большими значениями СПВкф в сравнении с группой контроля ($n = 227$) [13]. При этом факторами, независимо ассоциированными с увеличением СПВкф у пациентов с ВЗК, являлись длительность заболевания и количество лейкоцитов. Значимых взаимосвязей между уровнем вчСРБ, традиционными кардиоваскулярными ФР и СПВкф выявлено не было. А. Dregan провел анализ влияния хронических воспалительных заболеваний на показатели сосудистой жесткости (исследование UK Biobank) [12]. Среди 5976 пациентов с воспалительными заболеваниями у 1392 были диагностированы ВЗК. В качестве группы сравнения в анализ были включены 165 149 участников исследования, у которых отсутствовали воспалительные заболевания, ССЗ и СД. Пациенты

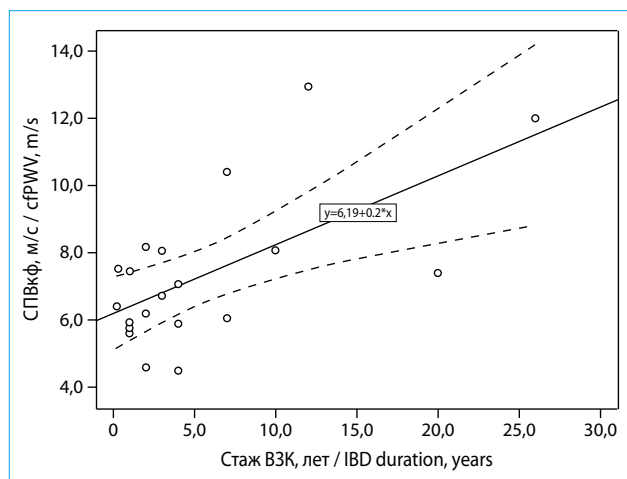


Рис. 1. Взаимосвязи между СПВкф и длительностью течения ВЗК

Примечание: СПВкф — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

Fig.1. Interrelation between cfPWV and IBD duration

Note: cfPWV — carotid-femoral pulse wave velocity, IBD — inflammatory bowel disease.

с ВЗК отличались значимо большими значениями SI (stiffness index) в сравнении пациентами группы сравнения — 9,48 (95 % ДИ 9,33–9,63) и 9,32 (95 % ДИ 9,31–9,34) соответственно. Интересно отметить, что были выявлены взаимосвязи между активностью воспаления и сосудистой жесткостью у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом, но не у больных с ВЗК. В исследовании M. Cappello и соавт. пациенты с ВЗК в сравнении с контролем отличались статистически значимо большими значениями толщины комплекса интима-медиа, СПВкф и индекса аугментации [14]. В ряде исследований не было установлено значимого увеличения сосудистой жесткости у пациентов с ВЗК [13].

В проведенном нами исследовании показатели сосудистой жесткости значимо не различались между пациентами с ВЗК и пациентами группы сравнения. С другой стороны, были выявлены взаимосвязи между значениями СПВкф и длительностью течения ВЗК. Кроме того, нами не обнаружены взаимосвязи между маркерами системного

воспаления и аортальной жесткостью у пациентов с ВЗК. Таким образом, полученные результаты согласуются с большинством исследований, в которых основной детерминантой артериальной жесткости у пациентов с ВЗК являлась длительность заболевания, а не уровень СРБ, отражающий активность системного воспаления.

В настоящее время каузальная роль ХС ЛНП в развитии атеросклеротических ССЗ определяется не только по абсолютной величине его уровня, но и по кумулятивной продолжительности экспозиции повышенным содержанием ХС ЛНП. Именно кумулятивное бремя (нагрузка) ЛНП рассматривается как центральная детерминанта в инициации и прогрессировании атеросклероза [15]. По нашему мнению, описывать и интерпретировать атерогенные эффекты воспаления (оцениваемые, например, по уровню вЧСРБ) целесообразно не только в рамках абсолютных величин того или иного маркера воспаления в данный момент, но и в рамках кумулятивной длительности воспалительного процесса. Ограниченное значение оценки хронического системного воспаления по однократному определению маркеров воспаления подчеркивают также L. Zanolì и соавт., что свидетельствует о важности альтернативных подходов к данному вопросу [13]. Кроме того, в проведенном нами исследовании по результатам корреляционного анализа значения вЧСРБ обратно коррелировали с возрастом пациентов, при этом наибольшие значения вЧСРБ наблюдались у пациентов младше 28 лет: 31,8 (20,6–36,0) мг/л у лиц младше 28 лет против 2,06 (0,56–2,87) мг/л у лиц старше 28 лет ($p = 0,001$). Длительность течения ВЗК у лиц с наиболее активным системным воспалением (младше 28 лет) составляла в среднем 36 месяцев. Таким образом, отсутствие взаимосвязи вЧСРБ и аортальной жест-

кости, несмотря на тяжесть текущей атаки, может быть обусловлено малой продолжительностью ВЗК и, следовательно, низким кумулятивным бременем воспаления, недостаточным для значимого увеличения аортальной жесткости.

Необходимо отметить отсутствие статистически значимых различий в показателях сосудистой жесткости между исследуемыми группами пациентов. Это может быть связано с тем, что при сопоставимой частоте встречаемости отдельных кардиоваскулярных ФР общий их профиль мог способствовать некоторому увеличению СПВкф. Так, в группе сравнения была несколько выше доля лиц мужского пола, чаще встречались АГ, ожирение, курение, ниже были значения СКФ. Кроме того, необходимо отметить, что ограничением исследования является объем выборки и его статистическая мощность.

Разработка клинических рекомендаций, регламентирующих оценку кардиоваскулярного риска и соответствующих лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ВЗК, является крайне актуальной задачей. Данный раздел, вероятно, должен стать частью интегративного мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов ВЗК [8].

Выводы

1. У пациентов с ВЗК длительность течения заболевания прямо коррелировала с увеличением СПВкф и СПВкр. Увеличение стажа ВЗК на 1 год ассоциировано с увеличением СПВкф на 0,205 м/с.

2. Регионарная сосудистая жесткость артерий мышечного и эластического типов статистически значимо не различалась между пациентами с ВЗК и группой сравнения.

Литература / References

1. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–78. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313–21. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf [Ivashkin V.T., Shelygin YU.A., Khalif I.L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf].
4. Низов А.А., Якубовская А.Г. Эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника и реальная клиническая практика ведения больных в Рязанской области. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013;5(1):88–92 [Nizov A.A., Yakubovskaya A.G. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases and real clinical practice of patient management in Rязan region. The Vestnik of North-Western State Medical University. 2013;5(1):88–92 (In Rus.)].
5. Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю., Светлова И.О. и др. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги — 2016. Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(1):61–7 [Osipenko M.F., Valuyskikh E.Y., Svetlova I.O. et al. Register of inflammatory bowel diseases in Novosibirsk — 2016. Siberian scientific medical journal. 2017;37(1):61–7 (In Rus.)].
6. Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Кононец В.А. и др. Артропатии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2016;3(33):27–29. [Khusainova G.M., Dolgushina A.I., Kononets V.A. et al. Arthropathies in patients with inflammatory bowel disease. Journal of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. 2016;3(33):27–29 (In Rus.)].
7. Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М. и др. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? Пермский медицинский журнал. 2017;34(2):94–102 [Khlynova O.V., Tudev A.V., Vasilets L.M. et al. Cardiovascular and inflammatory bowel diseases: comorbidity or polymorbidity? Perm Medical Journal. 2017;34(2):94–102 (In Rus.)].

8. *Zuin M., Rigatelli G., Del Favero G. et al.* Cardiovascular disease in patients with inflammatory bowel disease: An issue in no guidelines land. *Int J Cardiol.* 2016;222:984–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.101
9. *Feng W., Chen G., Cai D. et al.* Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8). pii: e005892. doi: 10.1161/JAHA.117.005892
10. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2015; 25(1):48–65. [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I. et al.* Diagnosis and treatment of ulcerative colitis in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015;25(1):48–65 (In Rus.)].
11. *Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J. et al.* Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058. doi:10.3389/fimmu.2017.01058
12. *Dregan A.* Arterial stiffness association with chronic inflammatory disorders in the UK Biobank study. *Heart.* 2018;104(15):1257–62. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312610
13. *Zanoli L., Boutouyrie P., Fatuzzo P., Granata A., Lentini P., Oztürk K. et al.* Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):e007003. doi: 10.1161/JAHA.117.007003.
14. *Cappello M., Licata A., Calvaruso V. et al.* Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med.* 2017;37:83–9. doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.004
15. *Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

Сведения об авторах

Генкель Вадим Викторович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: henkel-07@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Портнова Роксана Геворговна — студент по специальности «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: portnova.rg@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-2215>

Антипина Татьяна Васильевна — заведующая отделением гастроэнтерологии МАУЗ «Ордена Трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1».

Контактная информация: jozeff_k@mail.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5259-4646>

Шапошник Игорь Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shaposhnik@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Information about the authors

Vadim V. Genkel* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics, South Ural State Medical University.

Contact information: henkel-07@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Roksana G. Portnova — Student, South Ural State Medical University.

Contact information: portnova.rg@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-2215>

Tatyana V. Antipina — Departmental Head, Department of Gastroenterology, City Clinical Hospital No. 1.

Contact information: jozeff_k@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5259-4646>

Igor I. Shaposhnik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Diseases Propedeutics, South Ural State Medical University.

Contact information: shaposhnik@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Поступила: 11.10.2018 Принята после доработки: 25.04.2019 Опубликована: 30.06.2019
Submitted: 11.10.2018 Revised: 25.04.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка и инфекции *Helicobacter pylori* у больных язвенным колитом

Н.А. Понкратова*, П.В. Павлов, О.С. Шифрин

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

Цель исследования: оценить распространенность эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка, а также частоту инфекции *Helicobacter pylori* у больных язвенным колитом.

Материал и методы. В исследование было включено 70 больных язвенным колитом. Всем больным, помимо стандартного обследования, включавшего эзофагогастродуоденоскопию, проведена диагностика инфекции *H. pylori*: всем 70 пациентам — быстрый уреазный тест (БУТ), 24 больным (34,3 %) определение ДНК *H. pylori* в кале, 46 больным (65,7 %) дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C. Исследование инфекции *H. pylori* с помощью БУТ проведено у 111 пациентов без воспалительных заболеваний кишечника, которые составили контрольную группу.

Результаты. У больных язвенным колитом при эндоскопическом исследовании выявлены воспалительные и эрозивные изменения слизистой оболочки желудка. В 7,1 % случаев (5 человек из 70) обнаружены эрозии тела желудка, у 40,0 % пациентов (28 человек из 70) — эрозии антрального отдела желудка. Не выявлено влияния предшествующей стероидной терапии, а также высокой активности язвенного колита на частоту эрозивных поражений желудка (соответственно $p = 0,433$; $p = 0,158$).

Инфекция *H. pylori* выявлена у больных язвенным колитом достоверно реже, чем в группе контроля (соответственно в 52,9 % (37 человек из 70) и 71,2 % случаев (79 человек из 111); $p = 0,012$). Не обнаружена зависимость между инфекцией *H. pylori* и тяжестью обострения основного заболевания ($p = 0,157$).

Закключение. У больных язвенным колитом часто обнаруживаются эрозивные изменения желудка, не коррелирующие с активностью основного заболевания. Инфекция *H. pylori* реже встречается у больных язвенным колитом, чем у лиц, не страдающих воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, эрозии желудка, инфекция *Helicobacter pylori*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Понкратова Н.А., Павлов П.В., Шифрин О.С. Распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка и инфекции *Helicobacter pylori* у больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):74–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-74-80>

Prevalence of Erosive-ulcerative Lesions of the Stomach and *Helicobacter Pylori* Infection in Patients with Ulcerative Colitis

Natalia A. Ponkratova*, Pavel V. Pavlov, Oleg S. Shifrin

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

Aim. To assess the prevalence of erosive-ulcerative lesions of the gastric mucosa, as well as the frequency of *Helicobacter pylori* infection in patients with ulcerative colitis.

Materials and methods. The study included 70 patients with ulcerative colitis. All patients, along with the standard examination using esophagogastroduodenoscopy, were diagnosed with regard to *H. pylori* infection: all 70 patients received a rapid urease test (RUT), 24 patients (34.3 %) had *H. pylori* DNA analyzed in feces, and 46 patients (65.7 %) had ¹³C labeled urea breath test. The study of *H. pylori* infection with RUT was carried out in 111 patients without inflammatory bowel disease, who formed the control group.

Results. Endoscopic examination of patients with ulcerative colitis revealed inflammatory and erosive changes in the gastric mucosa. In 7.1 % of cases (5 out of 70 people), the erosion of the body stomach was detected, in 40.0 % of patients (28 out of 70) – erosion of the antrum. No effect of previous steroid therapy, as well as the high activity of ulcerative colitis on the frequency of the stomach erosive lesions (respectively, $p = 0.433$; $p = 0.158$) was detected. *H. pylori* infection was found in patients with ulcerative colitis significantly less frequently than in the control group

(respectively, in 52.9 % (37 people out of 70) and 71.2 % of cases (79 people out of 111); $p = 0.012$). No relationship was found between *H. pylori* infection and the severity of the exacerbation of the underlying disease ($p = 0.157$).

Conclusion. In patients with ulcerative colitis, erosive changes frequently found in the stomach do not correlate with the activity of the underlying disease. *H. pylori* infection is less common in patients with ulcerative colitis than in individuals not suffering from inflammatory bowel disease.

Keywords: ulcerative colitis, gastric erosion, *Helicobacter pylori* infection

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

For citation: Ponkratova N.A., Pavlov P.V., Shifrin O.S. Prevalence of Erosive-ulcerative Lesions of the Stomach and *Helicobacter Pylori* Infection in Patients with Ulcerative Colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):74–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-74-80>

Оценка состояния желудка и двенадцатиперстной кишки представляется актуальной проблемой при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Такие больные часто предъявляют жалобы на диспепсию [1, 2]. Пациентам с язвенным колитом (ЯК) в связи с лечением основного заболевания назначают препараты с неблагоприятным действием на желудок. Кроме того, оценка наличия изменений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта необходима при проведении дифференциальной диагностики при заболеваниях кишечника [3]. При ЯК происходит иммунное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, в то время как при болезни Крона (БК) могут быть поражены и другие отделы желудочно-кишечного тракта [4]. Показано, что сопутствующие поражения желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются при ЯК [5–7].

Даже у пациентов без диспепсии при эндоскопическом исследовании могут быть выявлены изменения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [8]. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) гастродуоденальные язвы встречались одинаково часто как у пациентов с язвенным колитом (5,1 %), так и с болезнью Крона (5,5 %) [11]. В исследовании К. Ногі и соавт. [5] проведена оценка состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта: при эндоскопическом исследовании у 7,6 % пациентов с ЯК выявлены эрозивно-язвенные поражения. Такие изменения встречались у лиц с наиболее агрессивным течением язвенного колита. В литературе описано несколько клинических наблюдений пациентов с ЯК, у которых при ЭГДС обнаруживали воспалительные и эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим их заживлением на фоне ремиссии основного заболевания при применении стандартной противовоспалительной терапии [9–11].

Инфекция *H. pylori*, по данным отечественных источников, обнаруживается у 65–92 % взрослого населения в различных регионах нашей страны [12]. Исследования по распространенности инфекции *H. pylori* среди больных язвенным колитом проводились во многих странах, и уровень инфицированности в данной группе варьирует от низкой — 4,5 % в Польше и 12,2 % в Венгрии [13, 14] до высокой в Мексике — 57 % [15] и Турции —

70 % [2]. В среднем в большинстве стран (Италии, Финляндии, Греции, Китае, Израиле, Корее, Англии) инфекция *H. pylori* выявлена у 29–35 % больных язвенным колитом [8, 16–21]. При этом в Италии, США, Венгрии, Бразилии, Китае геликобактерная инфекция чаще встречается в популяции в целом по сравнению с пациентами, страдающими язвенным колитом. Однако в Турции и Мексике соотношение инфицированных пациентов с ВЗК и без ВЗК примерно одинаковое [22]. Противоречивые данные могут быть связаны с различием в дизайне исследований, в том числе с использованием разных методов диагностики инфекции. В этой связи важно отметить, что во всех рассмотренных работах пациенты обследованы лишь одним методом.

В настоящее время существуют различные теории относительно взаимного влияния инфекции *H. pylori* и ВЗК. Согласно статистике распространенность ВЗК более низкая в популяциях с высокой частотой *H. pylori*, что дает основание предположить возможное «протективное» действие инфекции. Имеются данные о том, что *H. pylori* реже встречается у больных с ВЗК, чем в популяции в целом [23–25]. Такое соотношение может быть обусловлено как тем, что большинство носителей инфекции не заболевают язвенным колитом и болезнью Крона, так и тем, что больные воспалительными заболеваниями кишечника менее восприимчивы к инфекции [22, 26].

Наше исследование было направлено на изучение распространенности эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка, а также частоту инфекции *H. pylori* у больных язвенным колитом в российской популяции.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 70 больных с диагнозом язвенный колит. Все больные проходили обследование и лечение в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)». Среди обследованных пациентов 33 были женщины (47,1 %) и 37 мужчин (52,9 %). Возраст больных от 19 до 65 лет, средний возраст $37,9 \pm 1,53$ года. Больные

на догоспитальном этапе в зависимости от тяжести основного заболевания получали терапию препаратами 5-АСК, стероидными препаратами, цитостатиками или биологическую терапию. Из 70 больных 33 (47,1 %) человека не получали гормональных и биологических препаратов, 11 (15,7 %) пациентов принимали преднизолон, 5 (7,1 %) пациентов — азатиоприн, 16 (22,8 %) — преднизолон и азатиоприн, 1 (1,4 %) человек принимал только биологические препараты, 4 (5,7 %) пациента принимали азатиоприн и биологическую терапию.

Всем пациентам проводили стандартное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания, лабораторные и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭГДС, колоноскопия высокого разрешения в белом свете и узкоспектральном режиме, гистологические исследования биоптатов желудка и толстой кишки).

Диагностика инфекции *H. pylori*. Исследуемые больные не получали терапию ингибиторами протонной помпы, антибиотиками и препаратами висмута в течение месяца до включения в исследование. Диагностику инфекции *H. pylori* проводили всем 70 больным ЯК двумя методами. При проведении ЭГДС всем 70 больным биоптаты слизистой оболочки антрального отдела и верхней трети тела по большой кривизне использовали для быстрого уреазного теста (БУТ). В качестве второго метода 24 больным (34,3 %) определяли ДНК бактерии *H. pylori* в кале. У 46 больных (65,7 %) применялся дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , с помощью инфракрасного анализатора изотопического отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в двуокиси углерода выдыхаемого воздуха. 111 пациентам без ВЗК, которые составили контрольную группу, проведен БУТ.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS (ver. 23.0. 1989–1999, США). Для проверки связи между переменными использовались точный тест Фишера и метод хи-квадрат Йейтса. Статистические различия между группами пациентов оценивались с помощью одностороннего ANOVA-теста с попарными множественными сравнениями. Корреляции оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Уровень достоверности между статистическими показателями оценивался как $p < 0,05$.

Результаты исследования

Эрозивно-язвенные поражения желудка у пациентов с язвенным колитом

В нашем исследовании частота диспептических жалоб (чувство тяжести в желудке после еды, эпигастральная боль) составила 62,9 %.

При проведении ЭГДС у значительного количества пациентов обнаружены эрозивные поражения слизистой оболочки желудка (табл. 1). Язвы желудка не были обнаружены ни у одного больного.

Эрозии в антральном отделе у больных ЯК выявлены чаще, чем в теле желудка. Полипы в желудке обнаружены у четырех человек — 5,7 %.

У *H. pylori*-позитивных больных ЯК эрозивные изменения слизистой оболочки желудка определялись у 48,7 % (у 18 пациентов из 37), в то время как у 33 *H. pylori*-негативных больных ЯК эрозии выявлены у 36,4 % (у 12 больных из 33).

Мы проанализировали возможную взаимосвязь эрозивных поражений слизистой оболочки желудка, обнаруженных при эндоскопическом исследовании, с терапией, получаемой больными ЯК по основному заболеванию (табл. 2).

Нам не удалось обнаружить существенного влияния стероидной терапии на увеличение частоты эрозивных изменений слизистой оболочки тела желудка ($\chi^2 = 4,324$; $p = 0,504$; $r_s = 0,095$, $p = 0,433$). Между применением стероидов и частотой эрозивных изменений ($\chi^2 = 2,027$; $p = 0,845$; $r_s = 0,072$,

Таблица 1. Эрозии тела и антрального отдела желудка по данным ЭГДС

Table 1. Stomach body and antrum erosions according to EGD data

Эрозии слизистой оболочки желудка Gastric mucosa erosions	n (%)
Тело желудка Stomach body	5 (7,1 %)
Антральный отдел желудка Stomach antrum	28 (40 %)

Таблица 2. Изменения слизистой оболочки желудка и базисная терапия ЯК

Table 2. Gastric mucosa alterations and UC basic therapy

Терапия ЯК UC therapy	Тело желудка Stomach body	Антральный отдел желудка Stomach antrum
	эрозии / erosions	эрозии / erosions
Без стероидной и биологической терапии Without steroid and biological therapy	1 (1,4 %)	12 (17,1 %)
Стероидная терапия / Steroid therapy	4 (5,7 %)	13 (18,6 %)
Биологическая и стероидная терапия Biological and steroid therapy	0	2 (2,9 %)
Биологическая терапия / Biological therapy	0	1 (1,4 %)

Таблица 3. Эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита

Table 3. Endoscopic alterations of gastric mucosa depending on ulcerative colitis endoscopic activity

Эндоскопическая активность ЯК UC endoscopic activity	Тело желудка Stomach body	Антральный отдел желудка Stomach antrum
	эрозии / erosions	эрозии / erosions
0 — неактивное заболевание 0 — inactive disease	0	4 (5,7 %)
1 — минимальная активность 1 — minimal activity	1 (1,4 %)	3 (4,2 %)
2 — умеренная активность 2 — moderate activity	1 (1,4 %)	12 (17,1 %)
3 — выраженная активность 3 — pronounced activity	3 (4,2 %)	9 (12,9 %)

$p = 0,552$) слизистой оболочки антрального отдела желудка не обнаружено достоверных различий в распределении пациентов и корреляционной связи между ними.

Частота определения эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита показана в таблице 3.

Эрозивные изменения тела желудка выявлены чаще при выраженной активности основного заболевания, чем при менее активных формах ЯК. Однако распределение пациентов по эндоскопической картине тела желудка в зависимости от различной активности ЯК недостоверно и корреляционная связь не обнаружена ($\chi^2 = 3,140$; $p = 0,371$; $r_s = 0,171$, $p = 0,158$).

В антральном отделе желудка эрозии также несколько чаще встречались при умеренной активности ЯК, чем при низкой активности или ремиссии. Однако статистическую достоверность выявить не удалось ($\chi^2 = 2,230$; $p = 0,526$; $r_s = 0,118$, $p = 0,329$).

Инфекция *H. pylori* при разных формах язвенного колита

По результатам хотя бы одного из методов у 37 (52,9 %) больных ЯК обнаружена инфекция *H. pylori*. В контрольной группе инфекция *H. pylori* диагностирована у 79 (71,2 %) человек. Таким образом, инфекция *H. pylori* достоверно чаще выявлена у пациентов контрольной группы ($\chi^2 = 6,256$; $p = 0,012$).

Проведена оценка частоты инфекции *H. pylori* в зависимости от степени тяжести обострения язвенного колита (табл. 4).

При умеренном и тяжелом обострении колита геликобактерная инфекция диагностирована несколько чаще, хотя достоверных различий в распределении пациентов по наличию инфекции *H. pylori* в зависимости от тяжести обострения колита не обнаружено ($\chi^2 = 3,699$; $p = 0,157$), корреляционной связи между этими показателями не выявлено ($r_s = 0,223$, $p = 0,064$).

Проанализирована частота инфекции *H. pylori* в зависимости от длительности течения язвенного колита (табл. 5).

У больных ЯК с продолжительностью заболевания от 1 года до 5 лет инфекция *H. pylori* диагностирована чаще. У пациентов с длительностью основного заболевания более 10 лет инфекция *H. pylori* обнаруживалась реже. Однако достоверных различий в распределении пациентов по наличию инфекции в зависимости от длительности течения ЯК не обнаружено ($\chi^2 = 4,483$; $p = 0,214$), как и корреляции между этими показателями ($r_s = -0,028$, $p = 0,818$).

Таблица 4. Частота инфекции *H. pylori* в зависимости от индекса активности язвенного колита

Table 4. *H. pylori* infection prevalence depending on UC activity index

Тяжесть заболевания по индексу активности ЯК Disease severity according to UC activity index	<i>H. pylori</i> «+», n (%)
Легкая / Weak	9 (12,9)
Умеренная / Moderate	15 (21,4)
Тяжелая / Severe	13 (18,6)

Таблица 5. Частота определения инфекции *H. pylori* в зависимости от длительности течения язвенного колита

Table 5. Frequency of *H. pylori* diagnosis depending on ulcerative colitis duration

Длительность ЯК UC duration	<i>H. pylori</i> «+», n (%)
Менее 1 года / Less than 1 year	8 (11,4)
От 1 до 5 лет / 1 to 5 years	17 (24,3)
От 5 до 10 лет / 5 to 10 years	9 (12,9)
Более 10 лет / More than 10 years	3 (4,3)

Таблица 6. Частота инфекции *H. pylori* в зависимости от локализации поражения толстой кишки

Table 6. *H. pylori* infection prevalence depending on the colon lesion localization

Локализация поражения Lesion localization	<i>H. pylori</i> «+» <i>n</i> (%)
Проктит и проктосигмоидит Proctitis and proctosigmoiditis	11 (15,7)
Левосторонний колит Left-sided colitis	4 (5,7)
Тотальный колит / Total colitis	20 (28,5)

Таблица 7. Частота инфекции *H. pylori* в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита

Table 7. *H. pylori* infection prevalence depending on ulcerative colitis endoscopic activity

Эндоскопическая активность ЯК UC endoscopic activity	<i>H. pylori</i> «+», <i>n</i> (%)
0 — неактивное заболевание 0 — inactive disease	4 (5,7)
1 — минимальная активность 1 — minimal activity	5 (7,1)
2 — умеренная активность 2 — moderate activity	15 (21,4)
3 — выраженная активность 3 — pronounced activity	13 (18,5)

Частота инфекции *H. pylori* в зависимости от локализации воспалительного процесса в толстой кишке представлена в таблице 6.

При тотальной форме колита инфекция диагностирована наиболее часто. При левостороннем колите наименьшее число больных являются носителями инфекции *H. pylori*. Различия в распределении пациентов по наличию инфекции *H. pylori* в зависимости от локализации поражения толстой кишки оказались недостоверны ($\chi^2 = 5,817$; $p = 0,213$), как и корреляционная связь между ними ($r_s = 0,062$, $p = 0,608$).

Оценка частоты инфекции *H. pylori* в зависимости от эндоскопической активности язвенного колита приведена в таблице 7.

Хотя при умеренной и выраженной степени эндоскопической активности колита инфекция *H. pylori* диагностирована у наибольшего количества пациентов, достоверных различий в распределении пациентов по этим показателям и корреляционной связи между ними также не обнаружено ($\chi^2 = 3,709$; $p = 0,295$; $r_s = 0,221$, $p = 0,066$).

Обсуждение

У больных ЯК помимо жалоб, свойственных основному заболеванию, частота диспептических

жалоб (чувство тяжести в желудке после еды, эпигастральная боль) составила 62,9 %. При эндоскопическом исследовании желудка в 24,2 % случаев (17 человек из 70) выявлена очаговая гиперемия, а в 7,1 % случаев (5 человек из 70) — эрозии тела желудка, у 92,9 % (65 человек из 70) — очаговая гиперемия и у 40,0 % пациентов (28 человек из 70) — эрозии антрального отдела желудка. Не обнаружено существенного влияния предшествующей стероидной терапии, а также высокой активности ЯК на частоту эрозивных поражений желудка (соответственно $p = 0,433$; $p = 0,158$).

В российской популяции инфекция *H. pylori* обнаруживается у больных ЯК достоверно реже, чем в группе контроля (соответственно в 52,9 % и 71,2 % случаев; $p = 0,012$). Это совпадает с данными иностранных авторов, отмечавших более низкую частоту инфекции *H. pylori* у больных ЯК [23–25]. Важно отметить, что низкая частота *H. pylori* при ЯК выявлена в отечественной популяции с высокой популяционной распространенностью инфекции *H. pylori* в России [27–29]. При этом нами не выявлены достоверные различия между показателями частоты инфекции *H. pylori* и тяжестью обострения основного заболевания ($p = 0,157$).

Данные некоторых исследований свидетельствуют о возможном обнаружении у больных ЯК изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе и при отсутствии инфекции *H. pylori* [3, 5], что согласуется с результатами нашего исследования, показывающего наличие эрозивных изменений слизистой оболочки желудка, не ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, у 12 пациентов с ЯК (в 17 % случаев). Стоит отметить, что по литературным данным *H. pylori*-негативные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта описываются чаще при болезни Крона в сравнении с ЯК [3, 5, 30, 31]. Гистологические изменения слизистой оболочки, представленные очаговым гастритом, обнаруживаются у пациентов как с болезнью Крона, так и с ЯК [3, 6]. Гранулематозные же поражения желудка, естественно, характерны для болезни Крона [3, 8].

Выводы

В российской популяции частота выявления у больных ЯК инфекции *H. pylori* ниже, чем в группе сравнения. Активность ЯК, проведение стероидной терапии достоверного влияния на частоту развития эрозивных поражений желудка не оказывают. При наличии у больных ЯК инфекции *H. pylori* эрозивные поражения желудка встречаются чаще, чем у *H. pylori*-негативных пациентов с ЯК. Больным ЯК целесообразно проводить эндоскопические исследования желудка в сочетании с определением возможного наличия инфекции *H. pylori*.

Литература / References

- Parente F., Molteni P., Bollani S., Maconi G., Vago L., Duca P., Rembacken B., Axon A., Bianchi Porro G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(11):1140–6.
- Parlak E., Ulker A., Dişibeyaz S., Alkim C., Dağlı U. There is no significant increase in the incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroent.* 2001;33(1):87–8. DOI: 10.1097/00004836-200107000-00025
- Horj Talabur Horje C.S., Meijer J., Rovers L., van Lochem E.G., Groenen M.J., Wahab P.J. Prevalence of upper gastrointestinal lesions at primary diagnosis in adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22 (8):1896–901. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000786
- Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 754. [Gastroenterology. National guide. Ed. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group; 2008. P. 754 (In Rus.).]
- Hori K., Ikeuchi H., Nakano H., Uchino M., Tomita T., Ohda Y., Hida N., Matsumoto T., Fukuda Y., Miwa H. Gastroduodenitis associated with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008;43(3):193–201. DOI: 10.1007/s00535-007-2143-8
- Lin J., McKenna B.J., Appelman H.D. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *AM J Surg Path.* 2010;34(11):1672–7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f3de93
- Hisabe T., Matsui T., Viyaoka K., Ishihara H. et al. Diagnosis and clinical course of ulcerative gastroduodenal lesion associated with ulcerative colitis: possible relationships with pouchitis. *Dig Endosc.* 2010;22(4):268–74. DOI:10.1111/j.1443-1661.2010.01006.x
- D'Inca R., Sturniolo G., Cassaro M., di Pace C., Longo G., Callegari I., Rugge M. Prevalence of upper gastrointestinal lesions and *Helicobacter pylori* infection in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(5):988–92. PMID:9590412
- Chiba M., Ono I., Wakamatsu H., Wada I., Suzuki K. Diffuse gastroduodenitis associated with ulcerative colitis: treatment by infliximab. *Dig Endosc.* 2013;25(6):622–25. DOI:10.1111/j.1443-1661.2012.01398.x
- Endo K., Kuroha M., Shiga H., Kakuta Y., Takahashi S., Kinouchi Y., Shimosegawa T. Two cases of diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2012;1–4. DOI:10.1155/2012/396521
- Ikeuchi H., Hori K., Nishigami T., Nakano H., Uchino M., Nakamura M., Kaibe N. et al. Diffuse gastroduodenitis and pouchitis associated with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(36):5913–5. PMID:17007066
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2017;27(4):421. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Ros z gastroenterol hepatol koloproktol.* 2017;27(4):421 (In Rus.).] DOI: 10.22416/138243762017274421
- Stadek M., Jedynak-Wasowicz U., Wedrychowicz A., Kowalska-Duplaga K., Pieczarkowski S., Fyderek K. The low prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed inflammatory bowel disease children and adolescents. *Przegl Lek.* 2007;64 Suppl 3:65–7.
- Buzás G.M., Lotz G., Schneider F., Józán J. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the 9th district of Budapest. A retrospective endoscopic study, 1997–2012. *Orv Hetil.* 2013;154(23):900–7. DOI:10.1556/OH.2013.29630.
- Garza-González E., Pérez-Pérez G.I., Mendoza-Ibarra S.I., Flores-Gutiérrez J.P., Bosques-Padilla F.J. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-eastern Mexican population. *Int J Immunogenet.* 2010;37(5):355–9. DOI:10.1111/j.1744-313X.2010.00932.x
- Väre P.O., Heikius B., Silvennoinen J.A., Karttunen R., Niemelä S.E., Lehtola J.K., Karttunen T.J. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(12):1295–300. PMID: 11761020 DOI: 10.1080/0036 55201317097155
- Mantzaris G.J., Archavlis E., Zografos C., Zavos K., Petraki K., Triadaphyllou G. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulfasalazine. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(10):1900. PMID: 7572928
- Jin X., Chen Y., Chen S., Xiang Z. Association between *Helicobacter Pylori* infection and ulcerative colitis — a case control study from China. *Int J Med Sci.* 2013;10(11):1479–84. PMID: 24046521 DOI: 10.7150/ijms.6934
- Lidar M., Langevitz P., Barzilay O., Ram M., Porat-Katz B.S., Bizzaro N., Tonutti E., Maieron R., Chowers Y., Bar-Meir S., Shoenfeld Y. Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease: insinuations at a true pathogenic role. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:640–8. PMID: 19758210 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04673.x
- Song M.J., Park D.I., Hwang S.J., Kim E.R., Kim Y.H., Jang B.I., Lee S.H., Ji J.S., Shin S.J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients with inflammatory bowel disease, a multicenter study. *Korean J Gastroenterol.* 2009;53(6):341–7. PMID:19556840
- Duggan A.E., Usmani I., Neal K.R., Logan R.F. Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut.* 1998;43(4):494–8. DOI: 10.1136/gut.43.4.494
- Papamichael K., Konstantopoulos P., Mantzaris G.J. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: Is there a link? *World J Gastroenterol.* 2014;20(21):6374–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6374
- Piodi L.P., Bardella M., Rocchia C., Cesana B.M., Baldassarri A., Quatrini M. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):22–5.
- Wagtman M.J., Witte A.M., Taylor D.R., Biemond I., Veenendaal R.A., Verspaget H.W., Lamers C.B., van Hogezaand R.A. Low seroprevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in historical sera of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(7):712–718. DOI:10.3906/sag-1305-39
- Halme L., Rautelin H., Leidenius M., Kosunen T.U. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol.* 1996; 49(1):65–7. PMID: 8666689
- Wu X., Ji H., Yang M., Wu L., Wang F. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4750–6. DOI:10.3748/wjg.v21.i15.4750
- Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Балабаш О.А., Ферман Р.С. Характеристика популяции *Helicobacter pylori* у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013;2:90–6 [Zhebrun A. B., Svarval' A. V., Balabash O. A., Ferman R. S. *Helicobacter pylori* population characteristic in patients with diseases of gastrointestinal tract. *Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol* 2013;2:90–6 (In Rus.).]
- Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди

- населения Москвы. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2010;20(2):25–30 [German S.V., Zyкова I.E., Modestova A.V., Ermakov N.V. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Moscow population. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):25–30 (In Rus.)].
29. Hong C.H., Park D.I., Choi W.H., Park J.H., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K. et al. The clinical usefulness of focally enhanced gastritis in Korean

patients with Crohn's disease. Korean J Gastroenterol. 2009;53(1):23–8.

30. Magalhães-Costa M.H., Reis B.R., Chagas V.L., Nunes T., Souza H.S., Zaltman C. Focal enhanced gastritis and macrophage microaggregates in the gastric mucosa: potential role in the differential diagnosis between Crohn's disease and ulcerative colitis. Arq Gastroenterol. 2014;51(4):276–82. DOI: 10.1590/S0004-28032014000400003

Сведения об авторах

Понкратова Наталья Александровна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: natalyaponkratova@list.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-2576>

Павлов Павел Владимирович — заведующий отделением эндоскопии УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы 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: oleg_shifrin@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Information about the authors

Natalia A. Ponkratova* — Postgraduate Researcher, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: natalyaponkratova@list.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-2576>

Pavel V. Pavlov — Departmental Head, Endoscopy Department, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 29.04.2019 Принята после доработки: 15.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019
Submitted: 29.04.2019 Revised: 15.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Эспумизан®

СИМЕТИКОН

За высокое качество УЗИ!



Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине **рекомендует** использование препарата **Эспумизан®** при проведении подготовки к ультразвуковому исследованию¹



Применение препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ:

- Повышает четкость изображения
- Помогает улучшить диагностику заболеваний органов брюшной полости¹

Схема применения препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ²:



За день до исследования

Утром в день исследования

2 капсулы x 3 раза в день

2 капсулы

1. Митьков В.В. Влияние подготовки пожилого пациента к проведению ультразвукового исследования органов брюшной полости на качество диагностики. // Гастроэнтерология./ приложение Consilium Medicum, №2, 2009г., стр.46-47.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эспумизан®

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: симптомы метеоризма; симптомы избыточного газообразования; кишечные колики; подготовка к диагностическим исследованиям органов брюшной полости и малого таза; отравление тензидами, моющими средствами, содержащими пенообразующие вещества. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, кишечная непроходимость, детский возраст до 6 лет (только для капсул). Побочное действие: побочных эффектов при приеме препарата Эспумизан® не наблюдалось. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению Эспумизан® от 16.12.2015 г. Отпускается без рецепта. RU-ESP-03-2019, 19.03.2019 г.

**x2
ДЕЙСТВИЕ:**

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



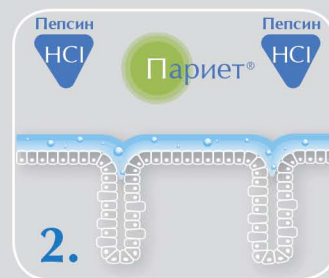
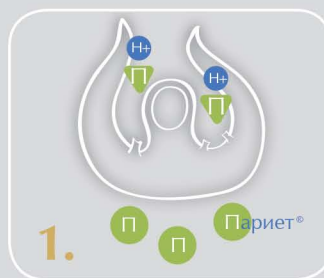
ПАРИЕТ® — ЕДИНСТВЕННЫЙ⁶ ИПП*

С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1, 4, 5, 7}

ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{8, 9}

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹⁰ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний.

При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета¹¹.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Регистрационный номер: П N011880/01. Торговое название: Париет®. Международное непатентованное название: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка, протонного насоса ингибитор. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анатомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Установлено, что во время суток, но не время приема пищи не влияют на активность рабепразола натрия. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Обычно излечение наступает после 6 недель терапии, однако в некоторых случаях длительность лечения может быть увеличена еще на 6 недель. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 2 до 4 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 4 недели. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), или рефлюкс-эзофагита, рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения составляет от 4 до 8 недель. В случае необходимости длительность лечения может быть увеличена еще на 8 недель. При поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Длительность лечения зависит от состояния пациента. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительные исследования пациента. После купирования симптомов для предупреждения их последующего возникновения следует принимать препарат внутрь 1 раз в день по требованию. Для лечения синдрома Золлингера — Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг 2 раза в день. Для эрадикации *H. pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Длительность лечения составляет 7 дней. Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется. Дети: рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Побочные действия: исходя из опыта клинических испытаний, можно сделать вывод, что Париет® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты в целом слабо выраженные или умеренные и носят преходящий характер. При приеме препарата Париет® в ходе клинических исследований отмечались следующие побочные действия: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, повышение уровня печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, буллезные высыпания, крапивница, острые системные аллергические реакции, миалгия, артралгия, гипомегниемия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

* Ингибитор протонного помпы.

¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГГК. 2017. № 4. С. 75–95. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2014. С. 41. ³ Ивашкин В. Т., Труханов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. ПМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. ⁴ Sarosiek I. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (10): 2137–2142. ⁵ Skoczylas T. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (2): 322–328. ⁶ Takuchi H. et al. Effects of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and E 3810 on the gastric mucin (abstract no. 1404 P). 10th World Congress on Gastroenterology. 1994. В ходе исследования на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола цитопротективный эффект был подтвержден у рабепразола. ⁷ По данным обзора литературы (открытые источники PubMed, MedLine) на 12.01.2018. Описание двойного механизма действия: «...Кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами не описаны для других ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, деклассанопразол)». ⁸ McNicholl A. G. et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): Interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin. From guidelines to clinical practice: *H. pylori* session at UEG Week 2016. ⁹ Ponce J. et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig. Dis. Sci. 2004; 49 (6): 931–936. ¹⁰ Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (1): 19–31. ¹¹ Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–80.

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, этаж 3

Тел.: +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58

www.jnj.ru

PHRU/PAR/0118/0002 от 18.01.2018.