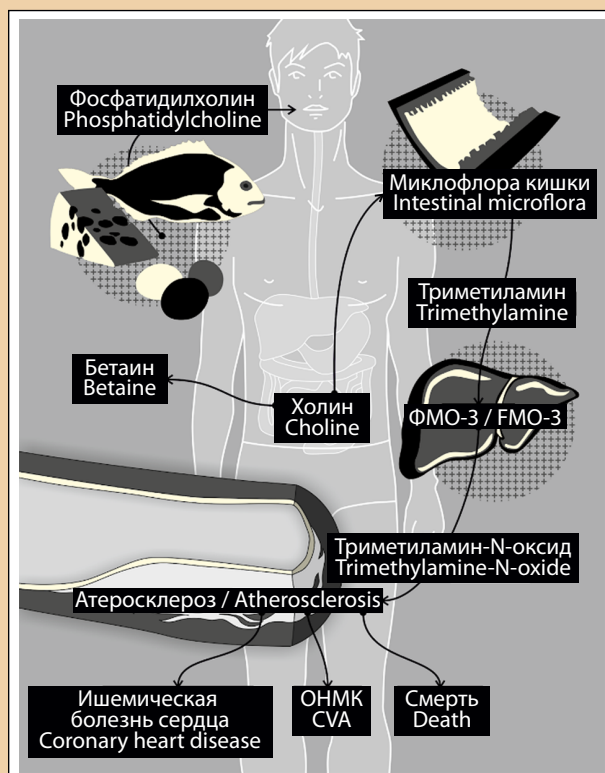




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Механизм возникновения атеросклероза при употреблении пищи, содержащей карнитин и холин. Пояснения на с. 38–49
Carnitine and choline containing foods and the mechanism of the atherosclerosis development. Explanations are given on p. 38–49

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, зав. кафедрой терапии института профессионального образования, 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-исследовательского 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

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, 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, Head of the Department of Internal Diseases, 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. Simanenkova — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

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

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

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

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

Dmitriy V. Cherdantsev — MD, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- Ю.О. Шутьпекова, Г.Г. Бабаева, В.Ю. Русяев*
Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника.....7
- Н.С. Робакидзе, О.Б. Щукина*
Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника.....15

Оригинальные исследования

- Э.В. Каспаров, Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков*
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у школьников Сибири различного возраста..... 22
- Н.В. Корочанская, В.М. Дурлештер, О.В. Ковалевская, С.Н. Серикова, К.И. Попандопуло*
Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам.....30
- Е.А. Кашух, Е.А. Полуэктова, А.В. Кудрявцева, Г.С. Краснов, В.И. Казей, П.Д. Соболев, П.В. Гремякова, В.Т. Ивашкин*
Влияние рифаксимины и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца..... 38
- М.В. Маевская, М.А. Морозова, А.Г. Бениашвили, В.Д. Луньков, В.Т. Ивашкин*
Эффективность физиологически активных нутриентов в лечении астенических расстройств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени..... 50
- Д.В. Вышегородцев, А.М. Кузьминов, С.И. Ачкасов, Е.А. Коган, В.Ю. Королик, Г.Т. Сухих*
Клеточная реконструкция слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки: 12 лет после первого опыта внедрения в клиническую практику..... 60

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- О.П. Алексеева, Д.В. Пикулев*
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимного отягощения?..... 66

Клинические наблюдения

- М.И. Гоник, В.С. Щербача, Е.Ю. Юрьева, И.М. Картавенко, А.С. Тertyчный, П.В. Павлов, А.Е. Леонович, Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин*
Причина диареи у пациентки с селективным дефицитом иммуноглобулина А.....74

Contents

Reviews

- Yuliya O. Shulpekova, Gyulyustan H. Babaeva, Vyacheslav Yu. Rusyaev*
Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome.....7
- Natalia S. Robakidze, Oksana B. Shchukina*
Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Lesions in Inflammatory Gastrointestinal Tract Diseases..... 15

Original articles

- Eduard V. Kasparov, Tamara V. Polivanova, Vitaly A. Vshivkov*
Gastroesophageal Reflux Disease and Erosive-Ulcerative Lesions of the Gastroduodenal Zone
in Schoolchildren of Various Ages in Siberia..... 22
- Natalia V. Korochanskaya, Vladimir M. Durlshter, Olga V. Kovalevskaya,
Svetlana N. Serikova, Konstantin I. Popandopulo*
Indicators Of Morbidity And Mortality From Diseases of the Digestive System
in the Krasnodar Krai and the Quality of Medical Care for Gastroenterological Patients..... 30
- Ekaterina A. Kashukh, Elena A. Poluektova, Anna V. Kudryavtseva, Georgiy S. Krasnov,
Vasily I. Kazey, Pavel D. Sobolev, Polina V. Gremyakova, Vladimir T. Ivashkin*
Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome
and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease.....38
- Marina V. Mayevskaya, Margarita A. Morozova, Alan G. Beniashvili, Valery D. Lunkov, Vladimir T. Ivashkin*
Efficacy of Physiologically Active nutrients in the Treatment of Asthenic Disorders
in Patients with Chronic Diffuse Liver Diseases..... 50
- Dmitry V. Vyshegorodtsev, Alexander M. Kuzminov, Sergey I. Achkasov, Evgenya A. Kogan,
Vyacheslav Yu. Korolik, Gennady T. Sukhikh*
Cellular Reconstruction of the Rectal Mucosa during surgical Treatment of Familial Adenomatosis
of the Colon: 12 Years after the First Experience of Introduction into Clinical Practice.....60

National college of gastroenterology, hepatology

- Olga P. Alekseeva, Dmitry V. Pikulev*
Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a “Mutual Burden” Syndrome?.....66

Clinical cases

- Maxim I. Gonik, Veronika S. Shcherbakha, Elena Yu. Yuryeva, Ilona M. Kartavenko, Alexander S. Tertychny,
Pavel V. Pavlov, Anna E. Leonovich, Tatiana L. Lapina, Vladimir T. Ivashkin*
A Cause of Diarrhea in a Patient with Selective Immunoglobulin A Deficiency.....74



Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова^{1,*}, Г.Г. Бабаева², В.Ю. Русяев¹

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

² Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

Цель обзора: осветить характер изменений кишечной микробиоты при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и представить патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту.

Основные положения. Важным аспектом взаимодействия кишечных бактерий с клетками «хозяина» выступает контакт с паттерн-распознающими рецепторами энтероцитов, рецепторами дендритных клеток, трансцеллюлярный транспорт антигенов в области пейеровых бляшек. Область взаимодействия кишечных бактерий и организма человека не ограничивается кишечником. Кишечные бактерии оказывают значительное гуморальное влияние за счет сигнальных молекул, часть которых проявляет свойства нейромедиаторов. Значительный интерес представляет изучение проблемы «перекрестного питания» бактерий различных видов, под которым подразумевают взаимное использование питательных субстратов, вырабатываемых бактериями различных видов. Развитие воспаления низкой степени активности при СРК отчасти может объясняться усилением взаимодействия флагеллина с соответствующим рецептором, а также поступлением избыточного количества бактерий из тонкой кишки. В большинстве работ при СРК продемонстрировано преобладание кишечных бактерий с провоспалительным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) и недостаток бактерий с выраженной противовоспалительной, антимикробной и ферментативной активностью (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), а также повышенное содержание видов, вызывающих деградацию слизи. Сходные изменения наблюдаются при воспалительных заболеваниях кишечника. Снижение микробного разнообразия повышает восприимчивость к кишечным инфекциям и паразитозам, в том числе вызванным условно-патогенными для взрослого человека простейшими, такими как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia*. С помощью коррекции питания, применения пробиотиков и функциональных продуктов питания, содержащих определенные пробиотические штаммы, растительных волокон (прежде всего псиллиума) и в ряде случаев — невсасывающихся антибиотиков удается достичь положительного эффекта у значительной части пациентов с СРК. Работы последних лет указывают, что клиническое улучшение сопровождается изменением в составе кишечной микробиоты.

Заключение. Для патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника обосновано применение средств немедикаментозного лечения: оптимальной диеты, растительных волокон и пробиотических штаммов бактерий, положительное действие которых в значительной степени обосновывается модификацией состава кишечной микробиоты. Это открывает перспективы дальнейшего более направленного влияния на кишечный микробиом.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пищевые волокна, кишечная микробиота, бифидум-бактерии

Конфликт интересов: публикация поддерживается АО «Данон Россия».

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Бабаева Г.Г., Русяев В.Ю. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-7-14>

Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome

Yuliya O. Shulpeкова^{1,*}, Gyulyustan H. Babaeva², Vyacheslav Yu. Rusyaev¹

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

² Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Aim. This review aims to describe the nature of changes in the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome (IBS) and provide a pathogenetic justification of the feasibility of a therapeutic impact on microbiota.

General findings. An important aspect of the interaction of intestinal bacteria with the “host” cells is their contact with pattern recognition receptors of enterocytes, dendritic cell receptors, as well as a transcellular transport of antigens in the region of Peyer’s patches. The area of interaction of intestinal bacteria and the human body is not limited to the intestines. Intestinal bacteria demonstrate a significant humoral effect due to signalling molecules, some of which exhibit neurotransmitter properties. The study of the bacterial cross-feeding for various species, i.e. mutual use of nutrient substrates produced by bacteria of various species, is of a great interest. The development of a low-activity inflammation in IBS can partly be explained by the increased interaction of flagellin with the corresponding receptor, as well as the influx of excess bacteria from the small intestine. The majority of studies on IBS have demonstrated the predominance of intestinal bacteria with pro-inflammatory potential (*Enterobacteriaceae*) and the lack of bacteria with a pronounced anti-inflammatory, antimicrobial and enzymatic action (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*), as well as increased mucus degradation. Similar changes are observed in inflammatory bowel diseases. Reduced microbial diversity increases susceptibility to intestinal infections and parasitoses, including those caused by protozoa conditionally pathogenic for adults, such as *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia*. With the help of nutrition correction, the use of probiotics and functional foods containing certain probiotic strains, plant fibres (primarily psyllium) and, in some cases, nonabsorbable antibiotics, a positive effect can be achieved in a significant number of IBS patients. Recent works have shown that clinical improvement is accompanied by a change in the composition of the intestinal microbiota.

Conclusion. For the pathogenetic treatment of irritable bowel syndrome, the use of non-drug treatment is justified, such as diet optimization and prescription of plant fibres and probiotic bacterial strains. The positive effect of such an approach is largely determined by modification of the intestinal microbiota composition. This opens up prospects for a further, more targeted impact on the intestinal microbiome.

Keywords: irritable bowel syndrome; alimentary fibre; intestinal microbiota, bifidumbacteria

Conflict of interest: the publication is supported by the JSC Danone Russia.

For citation: Shulpekova Yu.O., Babaeva G.H., Rusyaev V.Yu. Pathogenetic Substantiation of the Therapeutic Impact on Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-7-14>

Вероятная патогенетическая роль кишечной микробиоты при синдроме раздраженного кишечника

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) лежат нарушения взаимодействия по оси «желудочно-кишечный тракт — центральная нервная система (ЦНС)» [1, 2]. В происхождении висцеральной гиперчувствительности и нарушений кишечной моторики важную роль отводят воспалению низкой степени активности, которое отчасти можно объяснить влиянием кишечной микробиоты [2]. Влияние бактерий невозможно адекватно оценивать в отрыве от эпителиального барьера, иммунитета и нервной системы «хозяина». Микроорганизмы обитают в просвете кишечника и в более рыхлом поверхностном слое слизи; постоянный микробный состав представлен биопленками, переходящая фаза — планктонными формами. Важным аспектом взаимодействия кишечных бактерий с клетками «хозяина» выступает контакт с паттерн-распознающими рецепторами энтероцитов — толл-подобными рецепторами (TLR) 1–11-го типов и рецепторами нуклеотидного домена олигомеризации (NOD) 1, 2-го типов, лектиновыми и CD209-рецепторами дендритных клеток, а также перенос антигенов в подслизистый слой через цитоплазму М-клеток в области пейеровых бляшек. TLR расположены на клетках различных органов и тканей, включая головной мозг, а антигенпредставляющие клетки кишечника способны к миграции в другие ткани. Таким образом, область взаимодействия ки-

шечных бактерий и организма человека не ограничивается кишечником [3].

Помимо рецепторного, кишечные бактерии оказывают значительное гуморальное влияние посредством различных метаболитов и сигнальных молекул, часть из которых проявляет свойства нейромедиаторов [3, 4]. Бактерии, проявляющие полезные ферментативные и противовоспалительные свойства, относят к нормальным симбионтам, их штаммы включают в состав пробиотиков (например, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* M-17, *Enterococcus faecium*, *Faecalibacterium prausnitzii*).

У значительной части пациентов с СРК в эпителии толстой кишки повышена экспрессия TLR 4, 5 и 9, взаимодействующих, соответственно, с пептидогликаном и зимозаном бактерий и грибов, липополисахаридом, флагеллином и ДНК бактерий [5]; также обнаруживается аномальная проницаемость межклеточных контактов [6]. Эти особенности способствуют поддержанию кишечного воспаления [1, 2]. Причина «провоспалительной настроенности» эпителиального барьера недостаточно изучена; есть данные, свидетельствующие о врожденной предрасположенности в виде полиморфизма генов TLR и белков межклеточных контактов [7]. В то же время она может объясняться неспецифической реакцией на воздействие факторов внешней среды — в частности, глютенa [8].

Желудочно-кишечный тракт и нервная система находятся в тесном двустороннем взаимодействии [2]. Парасимпатический отдел автономной нервной

системы оказывает нисходящее регулирующее влияние на состояние иммунной системы и ограничивает воспалительный процесс, нарушению его функционального состояния придают большое значение в патогенезе СРК [2, 9, 10]. Сенсорные вагусные волокна воспринимают состав кишечного содержимого и могут служить непосредственными проводниками образующихся сигнальных молекул — моноаминов, желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, гамма-аминомасляной кислоты, интестинальных гормонов, кортикотропин-рилизин-пептида в ЦНС. Эти вещества оказывают существенное влияние на состояние центральной нервной системы, циркадианный ритм, уровень тревоги, поведенческие реакции, аппетит и энергетический обмен [9, 10]. Сенсорные С-волокна в составе блуждающего нерва также находятся в тесной связи с иммунокомпетентными клетками и мастоцитами [9, 10]. Кишечная микробиота занимает особую нишу в этом взаимодействии [11].

Растущий объем научных публикаций не оставляет сомнений, что изменения кишечной микробиоты могут быть ассоциированы с измененной иммунной и нервной реактивностью и с нарушением функций кишечника соответственно. Важную роль бактерий в патогенезе СРК подтверждают и существование «постинфекционного» варианта заболевания, развитие повышенной висцеральной чувствительности у животных в экспериментах с трансплантацией кала от особей, у которых смоделировано функциональное заболевание кишечника, регрессия симптомов СРК при назначении антибиотиков или пробиотиков.

Методы оценки кишечной микробиоты при СРК

На сегодняшний день наиболее точным в оценке микробиоты признан метод секвенирования 16S-участков рибосомальной РНК, строение которых индивидуально для каждого штамма бактерий. Однако есть мнение, что факт выявления рибосомальной РНК того или иного микроорганизма не всегда отражает его высокую функциональную активность. Метод не дает точного представления о взаимодействии бактерий в биопленках, где максимально проявляются их антимикробные и противовоспалительные свойства. По-видимому, подобные ограничения, а также различия в отборе пациентов, типе их питания и состоянии желудочной секреции, разнообразие исследуемого материала (соскоб слизистой, внутрипросветное содержимое, каловые массы) и объясняют противоречивость результатов отдельных работ [12].

Значительный интерес представляет изучение проблемы «перекрестного питания» бактерий различных видов. В процессе жизнедеятельности одни микроорганизмы вырабатывают метаболиты, служащие питанием для других, и наоборот. Например, лактат, вырабатываемый бифидумбактериями, превращается в пропионат пропионобактериями. Даже при достаточном поступлении

пробиотиков оптимальная продукция бутирата его основным продуцентом — *Faecalibacterium prausnitzii* — наблюдается лишь при условии достаточного содержания бифидумбактерий. Водород, вырабатываемый различными бактериями, превращается в метан при участии метаногенов. Существуют метаболические «шунты», в которых происходит превращение ацетата в бутират, и наоборот. Ацетогенная микробиота угнетает продукцию водорода и метана [13, 14]. При изменении физико-химических свойств окружающей среды или потере «микроба-партнера» микроорганизмы-симбионты могут приобретать агрессивные черты «патобионтов» [15].

Изменения состава кишечной микробиоты при СРК

Для характеристики изменений кишечной микробиоты при СРК применяют понятия «снижение микробного разнообразия» (нередко в литературе применяется краткий термин «дисбиоз», отражающий суть этих изменений) и «синдром избыточного бактериального роста» [16, 17]. Дисбиоз характеризуется уменьшением общего микробного разнообразия (так называемого «альфа-разнообразия») и измененным соотношением различных видов («бета-разнообразием»). Заметные различия микробиоты с практически здоровыми лицами выявляются у значительной части больных СРК. В целом для СРК характерно повышенное содержание представителей семейства *Enterobacteriaceae* (включая разнообразные роды и виды с различной степенью патогенности, в частности, *E. coli*). Представители этой микробной популяции, как и грамположительные *Clostridium* кластера XIVa, вырабатывают жгутиковые белки. К последним относится флагеллин, взаимодействующий с TLR-5 и проявляющий провоспалительное действие, а также вызывающий деградацию слизи (при этом возможно появление ее примеси в кале). Предположительно, повышенное содержание флагеллина в кишечнике при СРК может провоцировать развитие воспаления низкой степени активности и нарушение барьерных функций. При СРК обнаружено повышение уровня экспрессии мРНК TLR5 в слизистой оболочке толстой кишки; а при постинфекционном варианте — повышенное содержание сывороточных антител к бактериальному флагеллину [11, 18]. Таким образом, иммунная активация при СРК отчасти может объясняться усилением взаимодействия «TLR5-флагеллин».

Значительное количество работ посвящено изучению количественного соотношения бактерий основных типов — *Firmicutes* (к которому относятся, например, патогенные и симбионтные бактерии рода *Clostridium*, *Bacillus*, а также бактерии-симбионты рода *Lactobacillus*) и *Bacteroidetes* (к которому относятся анаэробные бактерии рода *Bacteroides*, как обладающие патогенным потенциалом, так и выполняющие

важные гомеостатические функции). Результаты этих исследований достаточно противоречивы, что можно объяснить техническими особенностями методов выделения РНК и анализа вариабельных областей 16s, а также различиями в подтипах и тяжести течения СРК.

В большинстве работ показано повышенное содержание бактерий типа *Firmicutes*, как правило, за счет родов *Eubacterium*, *Ruminococcaceae spp* и *Clostridium* кластера XIVa. В одной из наиболее методически выверенных работ I.B. Jeffery и соавт. пациенты с СРК по составу кишечной микробиоты распределились на 3 основные группы:

- с практически неизменным составом микробиоты;
- с повышенным содержанием бактерий типов *Firmicutes* и *Proteobacteria* и пониженным содержанием типа *Bacteroidetes*. В этой же группе наблюдалось 5-кратное увеличение содержания *Akkermansia muciniphila*, вызывающей деградацию слизи;
- с повышенным содержанием бактерий типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* и пониженным содержанием типа *Bacteroidetes* [19].

Повышенное содержание бактерий родов *Ruminococcaceae* и *Clostridium* кластера XIVa (относящихся к типу *Firmicutes*) в условиях высокого потребления углеводов ассоциировано с избыточной выработкой короткоцепочечных жирных кислот. Измененное соотношение короткоцепочечных жирных кислот может провоцировать развитие висцеральной гиперчувствительности и усиленной перистальтики терминального отдела подвздошной кишки [20].

Некоторые виды *Bacteroidetes* (в частности, *Bacteroides fragilis*) подавляют развитие кишечного воспаления за счет увеличения выработки IL-10 и стимуляции дендритных клеток CD103+ продуцируемых ими полисахаридом А. Клетки CD103+ способствуют поддержанию иммунологической толерантности к внутрипросветным антигенам. Поэтому снижение популяции *Bacteroidetes* может способствовать поддержанию кишечного воспаления [19].

Данные о содержании *Lactobacillus* при СРК несколько противоречивы, большинство исследователей указывает на их пониженное содержание. Необходимо отметить, что функциональные свойства одного и того же вида лактобацилл могут значительно варьировать: например, подвижные жгутиковые *Lactobacillus* обладают провоспалительным влиянием, тогда как нежгутиковые — нет. На современном этапе оценивать эти особенности крайне сложно.

Значительное количество работ согласуется в том, что при СРК снижено содержание представителей рода *Bifidobacterium* — важнейших симбионтов — и повышено — грамотрицательных анаэробных кокков рода *Veillonella*, активно вырабатывающих лактат [16, 21].

Таким образом, в большинстве работ при СРК показаны преобладание кишечных бактерий с провоспалительным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) и недостаток бактерий с выраженными противовоспалительной, антимикробной и ферментативной активностью (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), а также повышенное содержание видов, вызывающих деградацию слизи. Сходные изменения наблюдаются и при воспалительных заболеваниях кишечника.

Снижение микробного разнообразия повышает восприимчивость к кишечным инфекциям и паразитозам. Есть мнение, что обострения СРК могут развиваться именно вследствие заселения таких распространенных во внешней среде условно-патогенных для взрослого человека простейших, как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* [22]. Инвазия простейших провоцирует развитие симптомов, весьма сходных с таковыми при СРК; возможно хроническое течение паразитоза. Существуют объективные сложности выявления этих паразитов (необходимость исследования мазка кала со специальным окрашиванием, в частности, раствором Люголя, или проведения полимеразной цепной реакции в кале), поэтому при рутинном обследовании исключить паразитоз не представляется возможным. Особенности клинических проявлений при внедрении *Blastocystis hominis hominis* недостаточно изучены [23].

Другой тип изменений кишечной микробиоты при СРК соответствует *синдрому избыточного бактериального роста (СИБР)*. СИБР традиционно определяется как повышенное содержание бактерий в просвете проксимальных отделов тонкой кишки ($>10^5$ КОЕ/мл) со значительным увеличением доли грамотрицательных энтеробактерий, преимущественно обитающих в анаэробной среде толстой кишки [24]. Вероятными причинами развития СИБР при СРК могут служить расстройство мигрирующего моторного комплекса, обеспечивающего продвижение бактерий в толстую кишку в межпищеварительный период; ускорение пассажа в начальных отделах тонкой кишки с поступлением неподготовленного химуса в нижележащие отделы, нарушение моторики на уровне илеоцекального клапана. В результате чрезмерного накопления бактерий в тонкой кишке происходят процессы брожения углеводов, деконъюгация желчных кислот с превращением их в более токсичные формы, повреждение щеточной каемки энтероцитов; развиваются вздутие живота, диарея, субклиническая мальабсорбция. Есть мнение, что именно поступление избыточного количества бактерий, измененных желчных кислот и продуктов брожения из тонкой кишки в толстую провоцирует развитие воспаления низкой степени активности.

Не все авторы поддерживают точку зрения о важном вкладе СИБР в патогенез заболевания,

ведь по данным водородного дыхательного теста даже у практически здоровых людей СИБР выявляется с частотой порядка 1–40 % против 4–78 % при СРК [25]. Водородный дыхательный тест имеет ограниченную информативность; в частности, при СИБР в дистальной части тонкой кишки тест с глюкозой может быть ложноотрицательным (глюкоза полностью абсорбируется в проксимальном отделе). При ускоренном транзите возможны ложноположительные результаты (появление ранних пиков при отсутствии избыточного содержания бактерий).

Показаны различия состава кишечной микробиоты при различных клинических вариантах СРК, хотя в литературных источниках пока можно встретить немало противоречий. При СРК с запором повышено содержание метаногенных микроорганизмов *Methanomassilia coccaceae*, относящихся к порядку *Archaea*, а также сульфатредуцирующих бактерий. Метан и сульфиды играют существенную роль в подавлении перистальтической активности, по-видимому, играя роль нейромедиаторов [26, 27]. При диарейном и смешанном вариантах СРК содержание метаногенных микроорганизмов снижено.

Характер питания и микробиота

По результатам опроса самих пациентов с СРК частота непереносимости различных видов пищи у них достигает 20–70 %; как правило, это случаи с преобладанием диареи [28]. Значимые изменения микробиоты описаны в условиях нарушенной переносимости низко- и среднемолекулярных углеводов: фруктозы, лактозы, фруктанов и галактанов (эту группу пищевых компонентов обозначают акронимом FODMAP от англ. Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols — «олигосахариды, дисахариды, моносахариды и сахарные спирты — полиолы»). FODMAP перерабатывается микроорганизмами преимущественно типа *Firmicutes*, и повышенный уровень потребления этих углеводов ассоциирован с увеличением выработки короткоцепочечных жирных кислот [20]. Несмотря на возможное повышение общей продукции короткоцепочечных жирных кислот, установлено пониженное содержание бутират-продуцирующих бактерий при СРК с запором (в особенности *Lachnospiraceae*, *Roseburia*) и СРК с диарей (в особенности *Eubacterium rectale*, *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae*).

При повышенном потреблении жира и белков также наблюдаются вторичные изменения микробиоты. В первом случае наблюдается снижение плотности *Bacteroidetes* и повышение — *Firmicutes*, что ассоциируется с повышенной кишечной проницаемостью и развитием воспалительной реакции [29]. Влияние повышенного содержания белка может быть разнонаправленным, в зависимости от аминокислотного состава [30].

Возможности влияния на кишечную микробиоту при СРК

Рацион питания с ограниченным содержанием FODMAP и жиров может способствовать стиханию симптомов СРК, что подтверждается результатами метаанализов. Положительный эффект объясняют снижением осмотической нагрузки низкомолекулярными углеводами, степени их ферментирования бактериями толстой кишки, продукции газа и короткоцепочечных жирных кислот и стимуляции кишечной моторики. В качестве диетических мероприятий первой линии рекомендуют придерживаться здорового питания, в качестве второй линии — диету с пониженным содержанием FODMAP под наблюдением диетолога (во избежание развития дефицита нутриентов) [31].

Применение пробиотиков и пребиотиков при функциональных заболеваниях кишечника патогенетически обосновано и безопасно [1]. Препараты этих классов эффективны в устранении боли в животе, вздутия и лечения запора. Однако сделать выводы об особенной эффективности определенных штаммов пробиотиков затруднительно, хотя можно предполагать, что отчетливый эффект должны оказывать препараты с включением бифидумбактерий и некоторых штаммов лактобацилл [32]. Помимо выраженной сахаролитической и репаративной активности, бифидумбактерии регулируют перистальтику за счет продукции короткоцепочечных жирных кислот, стимулирующих секрецию и моторику, а также за счет влияния компонентов цитоплазмы. Бифидумбактерии также проявляют противовоспалительный эффект [32].

С целью улучшения эвакуаторной функции кишечника, уменьшения вздутия живота и дискомфорта применяют также функциональные продукты питания линии «Активиа», содержащие пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis lactis CNCM I-2494* (коммерческое наименование — *ActiRegularis*). Функциональные продукты питания — специальные пищевые продукты, предназначенные для систематического употребления в составе пищевого рациона во всех возрастных группах здорового населения, обладающие научно обоснованными и подтвержденными свойствами, снижающие риск развития заболеваний, связанных с питанием, предотвращающие дефицит или восполняющие имеющийся в организме человека дефицит питательных веществ, сохраняющие и улучшающие здоровье. Функциональные продукты «Активиа» создают на основе кисломолочных продуктов, заквашенных традиционным способом; после заквашивания продукт обогащают бифидумбактериями штамма *ActiRegularis* (не менее $3,4 \times 10^7$ бактерий/мл). Штамм устойчив к кислой среде желудка и воздействию желчи. У здоровых добровольцев на фоне приема кисломолочного продукта со штаммом *Bifidobacterium animalis*

lactis CNCM I-2494 снижается время транзита в ободочной кишке, особенно в правых отделах [33]. Нежелательных явлений, в том числе развития диареи, не зарегистрировано. Кисломолочный продукт, обогащенный *Bifidobacterium animalis lactis* CNCM I-2494, показал свою бесспорную эффективность в лечении функционального запора у женщин в сравнительном исследовании, где в качестве контроля применялся кисломолочный продукт, содержащий инактивированные бактерии. Уже в первые 1–2 недели от начала употребления продукта, содержащего пробиотический штамм, отмечено учащение дефекации и нормализация консистенции стула [33].

Штамм *ActiRegularis* способствует уменьшению вздутия живота при СРК с запором, что показано в рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах [34]. Вздутие живота оценивалось по субъективным и объективным признакам (методом плетизмографии). При приеме кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis lactis* CNCM I-2494, уменьшилась доля пациентов, которых беспокоило выраженное вздутие живота, а также средний показатель объема живота (на 78 % в группе получавших *ActiRegularis* против 29 % в группе принимавших «контрольный» кисломолочный продукт) [35]. Прием «Активиа» с *Bifidobacterium animalis lactis* CNCM I-2494 способствует уменьшению времени пассажа в верхних отделах пищеварительного тракта — до слепой кишки (на 1,2 ч) и в толстой кишке (на 12,2 ч). По всей видимости, нормализация перистальтики наряду с сахаролитической активностью и лежит в основе уменьшения вздутия живота; этому сопутствуют уменьшение боли в животе и императивных позывов на дефекацию [35]. Эффект уменьшения метеоризма, повышения частоты стула при СРК с запором и общего качества жизни показан и в других работах [36]. Функциональные продукты «Активиа» предназначены для повседневного потребления. В контролируемом исследовании показано, что продукты этой линии способствуют регрессии минимальных дискомфортных ощущений в животе, возникающих у практически здоровых людей на фоне пищевых погрешностей и стрессов [37].

Литература / References

1. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(5):99–103. [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? Ross J gastroenterol hepatol koloproktol 2016;26(5):99–103 (In Rus.).]
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016;19;pii: S0016-5085(16)00223-7.
3. Schroeder B.O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. Nat Med. 2016;22(10):1079–89. DOI: 10.1038/nm.4185
4. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(6):4–13. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Human microbiome, applied to clinical practice. Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(6):4–13 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13
5. Dlugosz A., Zakikhany K., Acevedo N., D'Amato M., Lindberg G. Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. Biomed Res Int. 2017;2017:9624702. DOI: 10.1155/2017/9624702
6. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel

- syndrome. *Pain*. 2009;146(1-2):41–6. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017
7. *Henström M., D'Amato M.* Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):7. DOI: 10.1186/s40348-016-0038-6
 8. *Rej A., Sanders D.S.* Gluten-Free Diet and Its 'Cousins' in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2018;10(11):1727. DOI: 10.3390/nu10111727
 9. *Bonaz B., Bazin T., Pellissier S.* The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049
 10. *Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S.* The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol*. 2017;8:1452. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01452
 11. *Shukla R., Ghoshal U., Ranjan P., Ghoshal U.C.* Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):628–42. DOI: 10.5056/jnm18130
 12. *Poretsky R., Rodriguez-R. L.M., Luo C., Tsementzi D., Konstantinidis K.T.* Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics. *PLoS One*. 2014;9(4):e93827. DOI: 10.1371/journal.pone.0093827
 13. *Rios-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N.* Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185
 14. *Rivière A., Selak M., Lantin D., Leroy F., De Vuyst L.* Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol*. 2016;7:979. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979
 15. *Nickerson K.W., Atkin A.L., Hornby J.M.* Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol and beyond. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(6):3805–13. DOI: 10.1128/AEM.02765-05
 16. *Rodão-Janeiro B.K., Vicario M., Alonso-Cotoner C., Pascua-García R., Santos J.* A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289–310. DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5
 17. *Principi N., Cozzali R., Farinelli E., Brusaferraro A., Esposito S.* Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect*. 2018;76(2):111–20. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.12.013
 18. *Długosz A., Nowak P., D'Amato M., Mohammadian Kermani G., Nyström J., Abdurahman S., Lindberg G.* Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1747–54. DOI: 10.1111/nmo.12670
 19. *Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M., Simrén M.* An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
 20. *Chen B.R., Du L.J., He H.Q., Kim J.J., Zhao Y., Zhang Y.W., Luo L., Dai N.* Fructo-oligosaccharide intensifies visceral hypersensitivity and intestinal inflammation in a stress-induced irritable bowel syndrome mouse model. *World J Gastroenterol*. 2017 21;23(47):8321–33. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8321
 21. *Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N., Petrovska L., Lomer M.C., Brostoff J., Whelan K., Sanderson J.D.* Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(1):31–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
 22. *Shariati A., Fallah F., Pormohammad A., Taghipour A., Safari H., Chirani A.S., Sabour S., Alizadeh-Sani M., Azimi T.* The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8550–69. DOI: 10.1002/jcp.27828
 23. *Stark D., van Hal S., Marriott D., Ellis J., Harkness J.* Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int J Parasitol*. 2007;37(1):11–20.
 24. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2978–90.
 25. *Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11(2):196–208. DOI: 10.5009/gnl16126
 26. *Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M.* Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(1):31–40. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.31
 27. *Chassard C., Dapoigny M., Scott K.P., Crouzet L., Del'homme C., Marquet P., Martin J.C., Pickering G., Ardid D., Eschalier A., Dubray C., Flint H.J., Bernalier-Dondaille A.* Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
 28. *El-Salhy M., Gundersen D.* Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:36. DOI: 10.1186/s12937-015-0022-3
 29. *Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M.* Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):515–20. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000209
 30. *Madsen L., Myrmet L.S., Fjære E., Liaset B., Kristiansen K.* Links between Dietary Protein Sources, the Gut Microbiota, and Obesity. *Front Physiol*. 2017;8:1047. DOI: 10.3389/fphys.2017.01047
 31. *Gibson P.R.* The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:32–5. DOI: 10.1111/jgh.13693
 32. *Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A.* Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(5):306–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35
 33. *Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M.F., Myara A., Bouvier M., Bouley C., Tondy F., Bomme-laer G., Grimaud J.C.* Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):587–93.
 34. *Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol*. 2008;14(40):6237–43.
 35. *Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., Schlumberger A., Jakob S., Whorwell P.J.* Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):104–14.
 36. *Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., Mercier C.H. et al.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:475–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x
 37. *Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C.* Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis*. 2009;10(1):61–70.

38. *Krammer H.J., von Seggern H., Schaumburg J., Neumer F.* Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology*. 2011;33:109–13.
39. *Mazlyn M.M., Nagarajah L.H., Fatimah A., Norimah A.K., Goh K.L.* Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1141–7.
40. *Soldi S., Vasileiadis S., Uggeri F., et al.* Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:309–25. DOI: 10.2147/CEG.S89999
41. *Jalanka J., Major G., Murray K. et al.* The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J MolSci*. 2019;20(2):433. DOI: 10.3390/ijms20020433

Сведения об авторах

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

Бабаева Гюлюстан Гамид кызы — доктор философии по медицине, доцент кафедры терапии (с курсом физиотерапии) Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева. Контактная информация: doctorabu@mail.ru; AZ1012, г. Баку, просп. Тбилиси, д. 3165.

Русяев Вячеслав Юрьевич — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: slava.rusyaev@yandex.ru.

Information about the authors

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University). Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Gyulyustan H. Babaeva — PhD in Medicine, Assoc. Prof., Department of Therapy (with Physiotherapy course), Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev. Contact information: doctorabu@mail.ru; AZ1012, Baku, Tbilisi ave., 3165.

Vyacheslav Yu. Rusyaev — Student, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University). Contact information: slava.rusyaev@yandex.ru.

Поступила: 06.05.2019 Принята после доработки: 10.06.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 06.05.2019 Revised: 10.06.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника

Н.С. Робакидзе^{1,*}, О.Б. Щукина^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, ГKB № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Несмотря на сходство многих патогенетических звеньев поражений желудочно-кишечного тракта и полости рта, остаются нерешенными вопросы, связанные с этиологией и патогенезом стоматологических заболеваний, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Цель обзора: анализ и систематизация литературных данных по проблеме поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника.

Основные положения. Тяжелое рецидивирующее течение воспалительных заболеваний кишечника и тесная взаимосвязь всех уровней пищеварительной трубки создают предпосылки для развития патологических процессов в полости рта. Несмотря на обширную симптоматику оральных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, чаще других заболеваний рассматривается афтозный стоматит. Существуют различные мнения о вовлеченности слизистой оболочки рта в патологический процесс при воспалительных заболеваниях кишечника. Одни авторы рассматривают поражение рта с точки зрения особой локализации болезни Крона, другие видят в этом лишь внекишечные проявления заболевания, наравне с изменениями кожи, суставов и глаз.

Заключение. Представленный анализ публикаций подтверждает морфофункциональное единство различных отделов желудочно-кишечного тракта, которое определяет сложные механизмы развития сочетанных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, рецидивирующий афтозный стоматит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Робакидзе Н.С., Щукина О.Б. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):15–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21>

Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Lesions in Inflammatory Gastrointestinal Tract Diseases

Natalia S. Robakidze^{1,*}, Oksana B. Shchukina^{2,3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City center of diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease, city clinical hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

Despite the similarity of many pathogenetic lesions of the gastrointestinal tract and the oral cavity, there remain unresolved issues related to the etiology and pathogenesis of dental diseases associated with inflammatory bowel diseases.

Aim. Analysis and systematization of literature data on the problem of combined diseases of the oral cavity and the gastrointestinal tract.

Key findings. Severe recurrent inflammatory bowel disease and the close relationship of all levels of the digestive tube create prerequisites for the development of pathological processes in the oral cavity. Despite the extensive symptoms of oral manifestations of inflammatory bowel disease, aphthous stomatitis is considered more often than other diseases. There are different opinions about the involvement of the oral mucosa in the pathological process in

inflammatory bowel disease. Some authors consider the defeat of the mouth in terms of the specific localization of Crohn's disease, others see in it only extraintestinal manifestations of the disease, along with changes in the skin, joints and eyes. Immunohistochemical studies allow you to answer individual questions of pathogenesis.

Conclusion. The presented analysis of publications confirms the morphofunctional unity of various parts of the digestive system, which determines the complex mechanisms of the development of combined diseases.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, recurrent aphthous stomatitis.

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

For citation: Robakidze N.S., Shchukina O.B. Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Lesions in Inflammatory Gastrointestinal Tract Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):15–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21>

Ряд исследователей доказали анатомическую и функциональную связь различных отделов пищеварительного тракта в рамках единой структурно-функциональной системы, определяющей взаимовлияние на разных уровнях регуляции [1–3].

Многие авторы указывают на высокую частоту и разнообразную клиническую картину поражений полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4–7]. Вследствие болезней органов пищеварения изменяется функциональная активность слюнных желез, состав и свойства слюны, что приводит к нарушению динамического равновесия процессов де- и реминерализации, развитию и активному течению кариозного процесса. Установлено повышение содержания муцина, С-реактивного протеина, снижение активности лизоцима в ротовой жидкости, что свидетельствует о нарушении неспецифической резистентности иммунной системы при заболеваниях органов пищеварения.

В настоящее время отмечается неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит [8, 9]. Эта категория заболеваний отличается иммуноопосредованным воспалением стенки кишки. Болезнь Крона (БК) является хроническим рецидивирующим заболеванием, характеризующимся трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением, поражающим различные отделы пищеварительного тракта. Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание, характеризующееся непрерывным, различным по протяженности воспалением слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением прямой кишки.

Проблема развития стоматологических заболеваний при ВЗК изучена мало [10–12]. Тяжелое рецидивирующее течение обоих типов ВЗК и тесная взаимосвязь различных уровней пищеварительной трубки создают предпосылки для развития поражений полости рта [3, 13–16].

Болезнь Крона считают системным хроническим заболеванием с вовлечением любой части пищеварительного тракта. Кишечные симптомы являются преобладающими, однако нередко возникают внекишечные проявления, в том числе и в полости рта [17]. Установлено, что частота стоматологических проявлений больше при воспалении проксималь-

ных отделов ЖКТ и перианальной области, чем при поражении дистальных отделов [18].

В опубликованных исследованиях систематизированы поражения челюстно-лицевой области при БК [19, 20]. Выделены поражения кожи, периоральная эритема, срединная фиссура губы, диффузная припухлость губ, гингивит, стоматит, полипоидные поражения, изъязвления в полости рта в виде афт, локальные зоны гиперплазии слизистой оболочки, напоминающие «булыжную мостовую», лимфаденопатия. Заболевания полости рта чаще наблюдаются у пациентов с длительным анамнезом БК, однако иногда они предшествуют абдоминальным симптомам [17].

Среди поражений полости рта чаще других рассматривается афтозный стоматит. Ассоциация активности ВЗК и афтозного стоматита полностью не ясна. Некоторые авторы связывают кровоточивость десен, сухость и афтозный стоматит с анемией и авитаминозом, развивающимися на фоне дефицита питательных веществ или действия лекарственных препаратов, таких как аminosалицилаты и иммуносупрессоры, однако на сегодняшний день подобные побочные эффекты этих препаратов минимизированы [21, 22].

Согласно современным концепциям, БК и ЯК считаются многофакторными заболеваниями с генетической предрасположенностью, позволяющей реализоваться неизвестным повреждающим факторам [23, 24]. На роль последних претендуют аутоантигены, бактериальные антигены и их токсины. Нарушение микробиоты кишки рассматривается как одно из звеньев патогенеза ВЗК. Дисбиоз кишечника в совокупности с неадекватным иммунным ответом имеет решающее значение в способности оказывать локальное или системное повреждающее действие [25].

На протяжении многих лет повторялись попытки выявить общие и уникальные для этих заболеваний организмы бактериального, вирусного или грибкового происхождения, но большинство исследований оказались отвергнутыми в связи с отсутствием достоверных и воспроизводимых результатов. В последние годы внимание исследователей привлечено к нормальной кишечной микробиоте как к возможному триггеру хронического кишечного воспаления. Установлено, что иммунный ответ на кишечную микробиоту, так называемые

патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, является центральным в патогенезе ВЗК. Обще-признана концепция, согласно которой при ВЗК наблюдается потеря толерантности, а местная иммунная система запускает антимикробный воспалительный ответ, проявляющийся определенным фенотипом ВЗК на клиническом уровне [9].

Изучение микробиоты полости рта при патологии ЖКТ представляет определенный интерес [2]. Предполагают, что количественный и качественный состав микробиоты ротовой полости определяется реактивностью организма. Известно, что микроорганизмы пародонтальных карманов способны вызывать сенсибилизацию. Помимо безусловной роли патогенной микробиоты зубного налета в развитии воспаления пародонта рассматривается влияние системных факторов, приводящих к усугублению структурного поражения тканей. Общность нервной и гуморальной регуляции создает предпосылки для вовлечения пародонта в воспалительный процесс при заболевании органов ЖКТ.

В ряде наблюдений заболевания пародонта рассматриваются как проявления ВЗК в полости рта [26, 27]. Некоторые исследователи связывают развитие указанного патологического состояния с дефицитом железа и анемией, являющейся распространенным осложнением при БК [28], и рекомендуют проводить дополнительное обследование пациентов для исключения системного заболевания [29].

Бактериологические исследования свидетельствуют о большей обсемененности аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами ротовой полости у больных БК и ЯК, чем у пациентов контрольной группы. При обострении ВЗК показатели превышают таковые в стадии ремиссии. Обнаружена связь между тяжестью течения воспалительных заболеваний пародонта и характером патологических изменений в толстой кишке при БК и ЯК. По мнению исследователей, развитие воспалительных заболеваний пародонта у таких больных связано не только с наличием в содержимом карманов пародонтопатогенных бактерий, но и с присутствием возбудителей оппортунистических инфекций [30].

Имеются единичные работы, посвященные роли диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе воспалительных заболеваний ЖКТ и пародонта [31]. Клетки диффузной нейроэндокринной системы находятся во всех органах ЖКТ и регулируют функции пищеварения, процессы трофики, регенерации и пролиферации. Известно, что с этой системой тесно связаны тучные клетки (ТК) полости рта. Интерес исследователей к изучению роли ТК в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта определяется их участием в регуляции воспаления и регенерации тканей. На фоне поражений ЖКТ происходят изменения функциональной активности ТК и показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки рта (СОР),

что свидетельствует о единых механизмах развития воспалительно-дистрофических изменений полости рта и нижележащих отделов. Обнаружено, что степень кишечного дисбиоза при БК и ЯК у больных с пародонтитом зависит от числа апудоцитов толстой кишки, продуцирующих мелатонин. Доказана тесная связь дисбиотических изменений в кишке с нарушением ее нейрогуморальной регуляции, характером поражений толстой кишки и выраженностью воспалительно-дистрофических изменений в пародонте [32].

В настоящее время все чаще высказывается мнение, что при воспалительных и аллергических реакциях, при регенерации и новообразованиях, а также при других патологических процессах значительно меняется фенотип и функции ТК. Доказано, что генерализованный катаральный гингивит возникает и рецидивирует на фоне увеличения числа общей популяции ТК, сопровождается повышением пролиферативной активности при нормальных показателях апоптоза эпителиоцитов маргинальной десны [31].

Роль ТК изучается в связи с различными воспалительными заболеваниями, такими как красный плоский лишай, гингивит, пульпит, периодонтит и пародонтит, а также с такими заболеваниями, как ЯК и БК, доброкачественные и злокачественные новообразования ЖКТ [33, 34].

ТК рассматриваются в качестве инициатора фиброза. Исследование ТК при оральном субмукозном фиброзе показало увеличение их количества в зависимости от стадии заболевания [34]. Хроническое раздражение СОР алкалоидами бетеля, приводящее к непрерывной активации и дегрануляции ТК, сопровождается выбросом большого количества медиаторов в межклеточное пространство. Синтез и секреция медиаторов (триптазы, химазы и катепсина G, гистамина, серотонина, гидролазы, ФНО-α и ИЛ-16) инициирует воспалительный процесс, клинически проявляющийся жжением, стоматитом, глосситом. Предполагают, что гистамин инициирует выработку гиалуроновой кислоты фибробластами, приводя к изменениям соединительной ткани. ТК играют роль не только в инициации, но и в прогрессировании фиброза, ведущего к тризму. Учитывая влияние ТК на метаболизм коллагена при репаративном фиброзе СОР и доказанную склонность слизистой оболочки ЖКТ к фиброзу при БК, требует изучения оценка структурной организации соединительной ткани на разных уровнях пищеварительной системы [35, 36].

Гистологические изменения СОР при БК характеризуются скоплением лимфоцитов с моноцитами в периваскулярном инфильтрате либо наличием эпителиоидных фолликулов с гигантскими клетками Лангханса на уровне собственной пластинки и подслизистого слоя, что позволяет проводить аналогии с изменениями СОР при рецидивирующем афтозном стоматите (РАС), который

рассматривается в качестве внекишечного проявления БК [20].

Этиология и патогенез РАС остаются предметом многочисленных дискуссий [37–40]. Одной из современных теорий является иммунологическая концепция, связывающая возникновение РАС с развитием иммунного конфликта. Представляют интерес результаты исследований СОР, подтверждающие развитие аутоиммунного процесса при РАС. Иммуногистохимическое исследование с антителами к IgA, IgM и IgG, С3с1-фрагменту комплемента, ФНО- α , к лимфоцитам CD4, CD8 и CD16 в неизмененном эпителии и при РАС показало наличие IgA, IgM, IgG, Cid-фрагмента комплемента и CD16 в зоне гидропических изменений и некроза кератиноцитов СОР. Наличие иммуноглобулинов, фрагмента комплемента С3d и натуральных киллеров в одной зоне (шиповатом слое многослойного плоского эпителия), по мнению авторов, свидетельствует об иммунокомплексном и Т-клеточном механизме разрушения кератиноцитов и подтверждает теорию приоритета иммунотоксического процесса при РАС. Обнаружен иммунный дисбаланс в виде снижения соотношения CD4/CD8 при всех формах РАС и повышение содержания ИЛ-8 и ФНО- α при фибринозной и glandулярной формах [41].

Ряд исследований посвящены изучению иммунного статуса больных с сочетанными поражениями ЖКТ и полости рта. Предполагается существование «общих антигенов» в слизистой оболочке пищеварительной системы, запускающих аутоиммунные реакции, приводящие к повреждению тканей полости рта, в ответ на воспаление слизистой оболочки желудка и кишечника [42].

Высокую частоту стоматита объясняют иммунологической реакцией, связанной с уменьшением секреции IgA околоушной слюнной железой у больных БК. Одной из причин афтозного стоматита считают дефицит витаминов группы В, в частности В₁₂, сопровождающийся энтеропатией с дефицитом фолатов и IgA [43]. Как указывают S. Koybasi и соавт. [40], дефицит веществ, повышающих содержание гемоглобина в крови (железо, фолиевая кислота, витамин В₁₂), встречается у пациентов со стоматитом в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Исследователи указывают на схожесть поражений слизистой оболочки полости рта и кишки при БК, характеризующихся отеком, трещинами и линейными язвами. При микроскопическом исследовании наблюдается гиперплазия лимфатических фолликулов, встречаются эпителиоидно-подобные, неказеозные гранулемы [44].

Среди исследователей наблюдается расхождение мнений в отношении специфических проявлений ВЗК в полости рта. Vegetирующий гнойный стоматит (*Pyostomatitis vegetans*) в отдельных публикациях расценивается как специфический маркер ВЗК, в других — не более чем возмож-

ный признак любого хронического заболевания ЖКТ [45].

Для описания оральных поражений, сходных с проявлениями БК по клиническим и гистологическим характеристикам, используется термин «оральный гранулематоз» (ОФГ), характеризующийся утолщением отдельных частей лица: губ, щек, век и лба. С. Girlich и соавт. [6] определяют ОФГ как первичное проявление БК, редкий синдром с хронической припухлостью губ в сочетании с изъязвлением и гиперпластическим гингивитом. Авторы считают гранулематозное поражение полости рта следствием иммунодефицитного состояния, подчеркивая необходимость дополнительного обследования для исключения поражения кишки.

Группа американских ученых обнаружила повышение CD3⁺ и CD4⁺Т-клеток и снижение содержания ИЛ-4 внутри гранулемы, высокое содержание CD4⁺Т-клеток и ЦК (ИФ-g, ИЛ-10, хемокинов) на фоне снижения уровня CD68⁺-макрофагов вне гранулемы. Авторы указывают на Th1-тип иммунного ответа и считают ОФГ болезнью Крона полости рта, подтверждая свое мнение иммунологическими исследованиями других гранулематозных заболеваний [46].

По мнению других авторов, ОФГ и БК являются разными заболеваниями. В крупном исследовании А.Р. Zbar и соавт. [47] обнаружили доминирование Th1 CD4⁺ при БК и Th2 CD4⁺ в биоптатах при ОФГ. При обследовании пациентов с ОФГ в 54 % наблюдений выявлены различные кишечные нарушения, и только у 2 из 19 пациентов обнаружены эндоскопические признаки БК.

Противоречивость мнений исследователей при интерпретации полученных фактов объясняется нерешенными вопросами этиологии и патогенеза ВЗК. Длительное время одни исследователи рассматривали патологические процессы в полости рта с точки зрения особой формы БК, другие авторы видели в этом лишь внекишечные проявления, наравне с внекишечными изменениями других органов [13, 18, 22, 48]. Новые данные о развитии заболеваний позволили определить позицию исследователей во взглядах на оральные проявления БК. В 2016 году первый консенсус Европейской Организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) относительно внекишечных проявлений при ВЗК предложил считать афтозный стоматит особой локализацией БК [49].

Проведенные нами исследования показали, что поражение слизистой оболочки рта при БК имеет ряд признаков, позволяющих считать рецидивирующий афтозный стоматит фенотипическим проявлением БК. В слизистой оболочке рта при БК в 94,4 % наблюдений выявлены очаговые лимфоцитарные инфильтраты, аналогичные воспалительным инфильтратам слизистой оболочки кишечника при данном заболевании. С помощью иммуногистохимических методов при БК доказана общая активация клеточного звена иммунной

системы с вовлечением в воспалительный процесс слизистой оболочки рта, в то время как при язвенном колите воспаление ограничено толстой кишкой [50].

В настоящее время нет четкого понимания, на каком этапе заболевания развивается поражение кишечника с характерной для БК симптоматикой, если первичные проявления наблюдаются в челюстно-лицевой области. Исследователи сообщают о случаях, когда БК не была диагностирована в течение нескольких лет после появления симптомов в полости рта. Н. Williams и соавт. [20] представили данные о 29 пациентах с предполагаемой БК полости рта, находившихся под наблюдением в течение 6 лет. Только у 14 (48 %) из них выявлены поражения БК нижележащих отделов ЖКТ. У 9 (31 %) больных оральные симптомы наблюдались в течение 4 лет до момента постановки диагноза БК. G. Harikishan и соавт. [10] считают, что БК полости рта может быть первым или даже единственным проявлением заболевания.

Имеются различные мнения в отношении зависимости стоматологических заболеваний от активности ВЗК. По одним данным, обострение стома-

тологических заболеваний связано с обострением ВЗК, по другим — не зависит от активности процесса в ЖКТ. Ряд авторов указывают на высокую частоту и умеренную выраженность воспаления СОР при высокой активности БК [12, 22].

Связь патологических процессов в полости рта с заболеваниями внутренних органов, нарушениями обменных процессов и изменениями иммунного статуса не вызывает сомнений. Многообразие стоматологических заболеваний, неясность этиологии и патогенеза отдельных заболеваний ЖКТ, значительное сходство клинических проявлений различных нозологических форм диктуют необходимость комплексного подхода к диагностике указанных патологических состояний для разработки научно обоснованной системы рекомендаций по профилактике и лечению. Изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей поражения СОР при ВЗК необходимо для расширения представлений о патогенезе сочетанных заболеваний, разработки новых подходов к дифференциальной диагностике и повышения эффективности лечения заболеваний полости рта.

Литература / References

1. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011;15(228):14–49. [Grigorieva G.A., Meshalkina N.Yu. On the problem of systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. Farmateka. 2011;15(228): 14–49 (In Rus.)].
2. Маев И.В., Базилян Э.А., Царев В.Н., Лукина Г.И., Мухина Е.В. Микрофлора полости рта с различной pH смешанной слюны у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Медицина критических состояний. 2008;3:31–4. [Maev I.V., Bazikyan E.A., Tsarev V.N., Lukina G.I., Mukhina E.V. Oral microflora with different pH of mixed saliva in patients with acid-related diseases. Critical Medicine. 2008;3:31–4 (In Rus.)].
3. Logan R.M. Links between oral and gastrointestinal health. Curr Opin Support Palliat Care. 2010;4(1):31–5.
4. Jajam M., Bozzolo P., Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. J Clin Exp Dent. 2017;9(10):1242–8.
5. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med. 2010; 42(2):97–114.
6. Girlich C., Bogenrieder T., Palitzsch K.D., Schölmerich J., Lock G. Orophacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(8):873–6.
7. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C., Perillo L., Dell'Ermo A., Cirillo N. Pyostomatitisvegetans: a review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(3):E114–7.
8. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белюсова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. 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. Coloproctology. 2017;2(60):7–29. (In Rus.)].
9. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: Where are we? J Gastroenterol Hepatol. 2015;30 Suppl 1:12–8.
10. Harikishan G., Reddy N.R., Prasad H., Anitha S. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. J Pharm. Bioallied Sci. 2012;4 (Suppl 2):S431–4.
11. Lourenço S.V., Hussein T.P., Bologna S.B., Sipahi A.M., Nico M.M. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(2):204–7.
12. Fatahzadeh M., Schwartz R.A., Kapila R., Rochford C. Orophacial Crohn's disease: an oral enigma. Acta Dermatovenereol Croat. 2009;17(4):289–300.
13. Лебеденко И.Ю., Маев И.В., Муляр Е.А. Проявление неспецифического язвенного колита и болезни Крона в полости рта. Российский стоматологический журнал. 2002;6:42–5. [Lebedenko I.Yu., Maev I.V., Mulyar E.A. Manifestation of nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease in the oral cavity. Russian dental journal. 2002;6:42–5 (In Rus.)].
14. Nakajima S., Iijima H., Egawa S., Shinzaki S., Kondo J., Inoue T., Hayashi Y., Ying J., Mukai A., Akasaka T., Nishida T., Kanto T., Tsujii M., Hayashi N. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. Nutrition. 2011;27(10):1023–8.
15. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. J Cell Biochem. 2003;88(2):387–93.
16. Fang Y., Hu C., Tao X., Wan Y., Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Miner Metab. 2012;30(1):60–8.
17. Galbraith S.S., Drolet B.A., Kugathasan S., Paller A.S., Esterly N.B. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. Pediatrics. 2005;116(3):439–44.
18. Ardizzone S., Puttini P.S., Cassinotti A., Porro G.B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2008;40, Suppl. 2:S253–9.
19. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases 2011. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(4):235–41.

20. Williams H., Walker D., Orchard T.R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):597–605.
21. Mortada I., Leone A., Gerges Geagea A., Mortada R., Matar C., Rizzo M., Hajj Hussein I., Massaad-Massade L., Jurjus A. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(3):817–21.
22. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8571–9.
23. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–51.
24. Adler J., Rangwala S.A., Dwamena B.A., Higgins P.D. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):699–712.
25. Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W., Panaccione R., Ghosh S., Fedorak R.N., Madsen K., Kaplan G.G.; Alberta IBD Consortium. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(3):18–24.
26. Deas D.E., Mackey S.A., McDonnell H.T. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol* 2000. 2003;32:82–104.
27. Singhal S., Dian D., Keshavarzian A., Fogg L., Fields JZ., Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *DigDisSci.* 2011;56(1):170–5.
28. Nagpal S., Acharya A.B., Thakur S.L. Periodontal disease and anemias associated with Crohn's disease. A case report. *N Y State Dent J.* 2012;78(2):47–50.
29. Ojha J., Cohen D.M., Islam N.M., Stewart C.M., Katz J., Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn's disease. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(12):1574–81.
30. Brito F., Zaltman C., Carvalho A.T., Fischer R.G., Persson R., Gustafsson A., Figueredo C.M. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;25(2):239–45.
31. Осинова Ю.Л. Роль нарушений клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;3:449–53. [Osipova Yu. L. The role of violations of cell proliferation and apoptosis in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases in the background of gastroesophageal reflux disease. *Saratov Journal of Medical Scientific*; 2013;3:449–53 (In Rus.).]
32. Лепилин А.В., Осадчук М.А., Карабушина Я.Г. Патогенетические особенности воспалительных заболеваний пародонта при синдроме раздраженного кишечника. Успехи современного естествознания. 2003;8:99. [Lepilin A.V., Osadchuk M.A., Karabushina Ya. G. Pathogenetic features of inflammatory periodontal diseases in irritable bowel syndrome. *Successes of modern science.* 2003;8:99 (In Rus.).]
33. Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L., Martinez C., Casellas F., Saperas E., Malagelada J.R. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56(2):203–9.
34. Pujari R., Vidya N. Mast cell density in oral submucous fibrosis: a possible role in pathogenesis. In: *J Health Sci (Qassim).* 2013;7(1):23–9.
35. Ganganna K., Shetty P., Shroff S.E. Collagen in histologic stages of oral submucous fibrosis: A polarizing microscopic study. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2012;16(2):162–6.
36. Walsh L.J. Mast cell and oral inflammation. *Crit. Rev. Oral Biol Med.* 2003;14(3):188–98.
37. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Панфилова Е.Л., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит — этиология, патогенез (часть I). Стоматология. 2010;1:71–4. [Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Panfilova E.L., Vakhrushina E.V. Recurrent aphthous stomatitis — etiology, pathogenesis (part I). *Dentistry* 2010; 1: 71–74 (In Rus.).]
38. Preeti L., Magesh K., Rajkumar K., Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2011;15(3):252–6.
39. Chavan M., Jain H., Diwan N., Khedkar S., Shete A., Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(8):577–83.
40. Koybasi S., Parlak A.H., Serin E., Yilmaz F., Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(4):229–32.
41. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Ковязин В.А., Вахрушина Е.В. Иммуноморфология рецидивирующего афтозного стоматита. Архив патологии. 2012;2:23–5. [Rabinovich O.F., Babichenko I.I., Rabinovich I.M., Kovyazin V.A., Vakhrushina E.V. Immunomorphology of recurrent aphthous stomatitis. *Pathology Archive* 2012;2:23–5 (In Rus.).]
42. Бушueva Т.В., Ронь Г.И., Чернышева Н.Д. Роль цитокинов в развитии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Уральский медицинский журнал. 2010;8(73):9–10. [Bushueva T.V., Ron' G.I., Chernysheva N.D. The role of cytokines in the development of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Ural Medical Journal.* 2010;8(73):9–10 (In Rus.).]
43. Duerksen D.R., Fallows G., Bernstein C.N. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition.* 2006;22(11–12):1210–3.
44. Lopez-Jornet P., Gomez-Garcia F., Camacho-Alonso F. Pyostomatitis vegetans. Clinical marker of ulcerative colitis. *N.-Y. State Dent J.* 2012;78(2):36–7.
45. Michailidou E., Arvanitidou S., Lombardi T., Kolokotronis A., Antoniadou D., Samson J. Oral lesions leading to the diagnosis of Crohn's disease: report on 5 patients. *Quintessence Int.* 2009;40(7):581–8.
46. Freysdottir J., Zhang S., Tilakaratne W.M., Fortune F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13(4):439–45.
47. Zbar A.P., Ben-Horin S., Beer-Gabel M., Eliakim R. Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis.* 2012;6(2):135–42.
48. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N.-Y.).* 2011;7(4):235–41.
49. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M., Burisch J., De Vos M., De Vries A.M., Dick A.D., Juillerat P., Karlsen T.H., Koutroubakis I., Lakatos P.L., Orchard T., Papay P., Raine T., Reinshagen M., Thaci D., Tilg H., Carbonnel F. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54.
50. Робакидзе Н.С., Барановский А.Ю., Щукина О.Б., Киселева Е.Б. Дифференциально-диагностические критерии болезни Крона и язвенного колита по состоянию слизистой оболочки рта. Институт стоматологии. 2014;3(64):58–9. [Robakidze N. S., Baranovsky A. Yu., Schukina O. B., Kiseleva E. B. Differential diagnostic criteria for Crohn's disease and ulcerative colitis based on the state of the oral mucosa. *Institute of Dentistry.* 2014;3(64):58–59 (In Rus.).]

Сведения об авторах

Робакидзе Наталья Серафимовна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rona24@list.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41.

Щукина Оксана Борисовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, ГКБ № 31.

Контактная информация: burmao@gmail.com;
197110, г. Санкт-Петербург, пр-т. Динамо, д. 3.

Information about the authors

Natalia S. Robakidze* — Dr. Sci.(Med.), Assoc. Prof., Department of orthopedic dentistry, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: rona24@list.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.

Oksana B. Shchukina — Dr. Sci.(Med.), Assoc. Prof., Department of General Practice, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Research supervisor, City Centre of Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease, City Clinical Hospital No. 31.

Contact information: burmao@gmail.com;
197110, Saint Petersburg, Dinamo ave., 3.

Поступила: 13.06.2019 Принята после доработки: 04.07.2019 Опубликовано: 30.08.2019

Submitted: 13.06.2019 Revised: 04.07.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у школьников Сибири различного возраста

Э.В. Каспаров, Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков*

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и их ассоциацию в возрастных группах школьников Сибири.

Материал и методы. Проведено поперечное обследование школьников в населенных пунктах Республики Тыва, Эвенкии и Бурятии в возрасте 7–17 лет методом анкетирования для выявления у них гастроинтестинальных жалоб. Обследовано 1535 школьников (7–11 лет — 855 и 12–17 лет — 680 чел.) в Тыве, 790 (7–11 лет — 333 и 12–17 лет — 457 чел.) в Бурятии и 1369 (7–11 лет — 633 и 12–17 лет — 736 чел.) в Эвенкии. Диагностика ГЭРБ у школьников базировалась на наличии жалоб на изжогу на основании всемирного консенсуса определения ГЭРБ в педиатрической популяции. Методом случайного отбора в возрастных группах школьников с гастроинтестинальными жалобами каждого региона проведена эзофагогастродуоденоскопия (283 детям в Тыве, 110 в Бурятии и 205 — в Эвенкии).

Результаты. Распространенность ГЭРБ среди школьников Сибири составила 6,4 %. При этом клинические признаки ГЭРБ преимущественно отмечали школьники старшей возрастной группы: в возрасте 12–17 лет в 9,4 % случаев, в возрасте 7–11 лет в 3,2 % ($p = 0,01$). Показатели в Республике Тыва были 9,5 %, что выше, чем у школьников Бурятии (4,1 %; $p = 0,01$) и Эвенкии (4,2 %; $p = 0,01$). Заболевание было представлено преимущественно неэрозивной формой. У младших школьников неэрозивная форма ГЭРБ диагностирована значительно реже и только в Тыве (14,0 %). Эрозивный эзофагит диагностирован в 4 случаях (0,7 %), 3 из которых у школьников старшего возраста в Тыве. Эрозивно-язвенные заболевания желудка и ДПК регистрировались в большей степени у старших детей и также наиболее часто в Тыве. Более частое сочетание ГЭРБ и эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны отмечено в Тыве, особенно в старшей возрастной группе.

Заключение. У школьников Сибири установлена ассоциация эрозивно-язвенного поражения слизистой гастродуоденальной зоны с ГЭРБ, выраженность которой имеет возрастные особенности и тесным образом связана с регионом проживания.

Ключевые слова: дети, популяция, распространенность, гастрит с эрозиями, язвенная болезнь, ГЭРБ, эрозивный эзофагит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каспаров Э.В., Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у школьников Сибири различного возраста. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-22-29>

Gastroesophageal Reflux Disease and Erosive-Ulcerative Lesions of the Gastroduodenal Zone in Schoolchildren of Various Ages in Siberia

Eduard V. Kasparov, Tamara V. Polivanova, Vitaly A. Vshivkov*

Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. To study the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and their association among various age groups of Siberian schoolchildren.

Material and methods. In order to identify gastrointestinal complaints, a cross-sectional survey of schoolchildren

at the age of 7–17 years in the settlements of the Republic of Tyva, Evenkia and Buryatia was conducted. In total, 1535 schoolchildren were examined (7–11 years old — 855 and 12–17 years old — 680 people) in Tyva, 790 (7–11 years old — 333 and 12–17 years old — 457 people) in Buryatia and 1369 (7–11 years old — 633 and 12–17 years old — 736 people) in Evenkia. GERD diagnosis in schoolchildren was based on the presence of heartburn complaints following the worldwide consensus on the GERD definition among the pediatric population. An esophagogastroduodenoscopy (283 children in Tyva, 110 in Buryatia and 205 in Evenkia) was performed by random selection in the age groups of schoolchildren with gastrointestinal complaints in each region.

Results. The GERD prevalence among schoolchildren in Siberia was 6.4 %. At the same time, the clinical signs of GERD were mainly noted in schoolchildren of the older age group: at the age of 12–17 years old in 9.4 % of cases, at the age of 7–11 years old in 3.2 % ($p = 0.01$) of cases. The indicators in the Republic of Tyva were 9.5 %, which is higher than those for schoolchildren in Buryatia (4.1 %; $p = 0.01$) and Evenkia (4.2 %; $p = 0.01$). The disease was represented mainly by a non-erosive form. In younger schoolchildren, the non-erosive form of GERD is diagnosed much less frequently and only in Tyva (14.0 %). Erosive esophagitis was diagnosed in 4 cases (0.7 %), 3 of which were in older schoolchildren in Tyva. Erosive-ulcerative diseases of the stomach and duodenum were recorded, to a greater extent, in older children, and largely in Tyva. A more frequent combination of GERD and erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone was noted in Tyva, particularly in the older age group.

Conclusion. In Siberian schoolchildren, an association of erosive and ulcerative lesions of the mucosa of the gastroduodenal zone with GERD was established, the severity of which has age-related features and is closely related to the region of residence.

Keywords: children, population, prevalence, erosive gastritis, peptic ulcer, GERD, erosive esophagitis

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

For citation: Kasparov E.V., Polivanova T.V., Vshivkov V.A. Gastroesophageal Reflux Disease and Erosive-Ulcerative Lesions of the Gastroduodenal Zone in Schoolchildren of Various Ages in Siberia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-22-29>

Проблема патологии гастродуоденальной зоны весьма актуальна в детском возрасте. С одной стороны, это обусловлено высокой распространенностью заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей [1–3], с другой стороны, отсутствием положительной динамики эпидемиологических показателей. Как негативный факт следует отметить сохранение уровня распространенности язвенной болезни среди детей [4, 5]. Кроме того, в последние годы в детских популяциях стала более острой проблема заболеваний пищевода, в структуре которых отмечается увеличение эрозивного эзофагита, являющегося наиболее тяжелой формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей [6, 7]. Формирование и прогрессирование ГЭРБ и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в значительной мере связано с агрессивной содержимого желудка, обусловленной высокой кислотной продукцией [8, 9], что объясняет увеличение сочетания поражения пищевода и гастродуоденальной зоны у взрослых пациентов [10]. Основным патогенетическим звеном является нарушение равновесия агрессивных и защитных факторов желудка с мультифакториальным генозом [11–13]. Актуальным является вопрос о взаимосвязи ГЭРБ и эрозивно-язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в подростковом и особенно в детском возрасте, для которого физиологически характерен более низкий уровень кислотообразования в желудке [14]. Несмотря на то что взрослые имеют большую распространенность и выраженность патологических изменений верхних отделов желудочно-кишечного

тракта [15], детский возраст — это время, когда формируются патологические процессы, затем проявляющиеся у большинства взрослых, что требует особого внимания. Именно в детских популяциях должна быть создана эффективная система профилактики формирования и прогрессирования заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. С этих позиций важными являются данные о распространенности ГЭРБ, эрозивно-язвенных заболеваний и их ассоциации в возрастных группах детского и подросткового населения. У детей Сибири данный вопрос мало изучен.

Цель исследования. Изучить распространенность ГЭРБ и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и их ассоциацию в возрастных группах школьников Сибири.

Материал и методы

Среди школьников Сибири в возрасте 7–17 лет проведено поперечное анкетное обследование по сбору данных о наличии гастроинтестинальных жалоб. Работа проводилась экспедиционным способом в населенных пунктах, идентичных по своему социально-экономическому уровню в различных регионах Сибири: в Республике Тыва (1535 детей: 7–11 лет — 855 и 12–17 лет — 680 чел.), Бурятии (790 детей: 7–11 лет — 333 и 12–17 лет — 457 чел.), Эвенкии (1369 детей: 7–11 лет — 633 и 12–17 лет — 736 чел.).

Все дети старше 16 лет и родители детей младшего возраста, вовлеченные в исследование, давали письменную форму информированного согласия на участие в эксперименте согласно

Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Затем в каждом регионе методом случайного отбора школьникам с гастроэнтерологическими жалобами была проведена эзофагогастродуоденоскопия. Всего инструментальное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта в Тыве проведено 283 детям (7–11 лет — 86 и 12–17 лет — 197 чел.), в Бурятии — 110 детям (7–11 лет — 30 и 12–17 лет — 80 чел.), в Эвенкии 205 детям (7–11 лет — 71 и 12–17 лет — 134 чел.). Было использовано разделение школьников по возрастным группам: 7–11 лет (младшая возрастная группа) и 12–17 лет (старшая возрастная группа). Половой состав анализируемых возрастных групп школьников этих территорий был идентичен.

Критерии включения детей в исследование с использованием эзофагогастродуоденоскопии: 1. Возраст 7–17 лет; 2. Отсутствие у детей острых воспалительных заболеваний; 3. Отсутствие хронических заболеваний других систем организма в стадии обострения; 4. Отсутствие функциональной недостаточности органов и систем организма; 5. Наличие гастроэнтерологических жалоб.

Диагностика ГЭРБ у детей осуществлялась в соответствии со всемирным консенсусом определения этого заболевания в педиатрии [16]. При скрининге в качестве критерия диагностики ГЭРБ принимали наличие у обследуемых еженедельной изжоги. Под изжогой понимали чувство жжения в ретростеральной области. По результатам инструментального исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта выделяли два клинических варианта ГЭРБ: неэрозивная (НЭРБ), базирующаяся на наличии у ребенка еженедельной изжоги в отсутствие эрозивно-язвенных изменений слизистой пищевода, и эрозивная форма, диагностируемая при наличии эрозивного эзофагита.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия с поправкой Йетса при наличии признака в группе менее 10, а менее 5 — двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$ [17].

Результаты и их обсуждение

Распространенность ГЭРБ у школьников Сибири составила 6,4 %. При этом клинические признаки ГЭРБ преимущественно отмечали школьники старшей возрастной группы: в возрасте 12–17 лет в 9,4 % случаев, в возрасте 7–11 лет в 3,2 % ($p = 0,01$). Показатели отличались и в региональных группах. В Республике Тыва ГЭРБ выявлена у 9,5 % школьников, что более чем в два раза чаще, чем в Бурятии (4,1 %; $p = 0,01$) и Эвенкии (4,2 %;

$p = 0,01$). Возрастные закономерности в распространенности ГЭРБ прослеживались во всех региональных популяциях школьников. В Республике Тыва показатели среди детей составили в возрастной группе 7–11 лет — 4,7 % в сравнении с 15,6 % ($p = 0,01$) в возрасте 12–17 лет; в Бурятии, соответственно, 1,2 и 6,1 % ($p = 0,01$); в Эвенкии — 2,4 и 5,7 % ($p = 0,01$). С одной стороны, результат может являться следствием того, что младшие дети не могут дифференцировать жалобы на изжогу, являющуюся кардинальным клиническим признаком в диагностике ГЭРБ. С другой стороны, заболевание относится к разряду кислотозависимых, а желудочное содержимое с физиологически более низким уровнем кислотности у детей младшего возраста не столь агрессивно по своему воздействию на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта и вряд ли способно привести к возникновению жалоб на изжогу.

Сопоставление клиничко-эндоскопических результатов обследования школьников Сибири с гастроинтестинальными жалобами показало доминирование неэрозивной формы ГЭРБ (13,2 %) (табл. 1). Данные инструментального обследования детей также свидетельствовали о большем неблагополучии по ГЭРБ в Республике Тыва, где показатели распространенности заболевания были выше в обеих возрастных группах школьников, чем в Эвенкии и Бурятии. Важно, что в Тыве дети младшей группы жаловались на еженедельную изжогу уже достаточно часто (14 %), тогда как в Бурятии и Эвенкии обследованные школьники с гастроэнтерологическими клиническими проявлениями в данном возрасте вообще не предъявляли жалоб на систематическую изжогу. Результат подчеркивает региональные особенности возраста формирования ГЭРБ у школьников, что, в определенной степени, может являться предопределяющим моментом в увеличении заболеваемости раком пищевода среди взрослого населения в Республике Тыва. Здесь же у старших школьников в соответствии с предъявляемыми ими жалобами отмечена наиболее высокая распространенность ГЭРБ (23,9 %), что сопоставимо с приводимыми в научной литературе эпидемиологическими показателями ГЭРБ среди взрослого населения [18, 19].

Эрозивная форма ГЭРБ (эрозивный эзофагит) среди всех обследованных диагностирована в 0,7 % случаев. При этом 3 случая эрозивного эзофагита из всех диагностированных (всего — 4 случая) выявлены в Тыве, у школьников старшей возрастной группы.

При проведении эндоскопического обследования отобранного контингента школьников у части детей (10,7 %) деструктивный процесс в виде эрозий и язв определялся также в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (табл. 2). У школьников Тывы показатели их распространенности были наиболее высокими (у 15,5 % обследованных по сравнению

Таблица 1. Частота и формы ГЭРБ у школьников различного возраста с гастроэнтерологическими жалобами

Table 1. GERD prevalence and forms among schoolchildren of different ages with gastrointestinal complaints

Популяция Population		n	Эрозивная ГЭРБ Erosive GERD		Неэрозивная ГЭРБ Non-erosive GERD	
			абс. abs.	%	абс. abs.	%
Тыва Tuva	7–11 лет 7–11 years	86	0	0	12	14,0
	12–17 лет 12–17 years	197	3	1,5	47	23,9
Бурятия Buryatia	7–11 лет 7–11 years	30	0	0	0	0
	12–17 лет 12–17 years	80	0	0	9	11,3
Эвенкия Evenkia	7–11 лет 7–11 years	71	1	1,4	0	0
	12–17 лет 12–17 years	134	0	0	11	8,2
p			$p_{1-2} = 0,24$ $p_{3-6} = 0,16$ $p_{1-5} = 0,26$ $p_{2-4} = 0,26$ $p_{2-6} = 0,15$		$p_{1-2} = 0,06$ $p_{3-4} = 0,06$ $p_{5-6} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-5} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{2-6} = 0,01$	

Таблица 2. Частота и структура эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у школьников Сибири с гастроэнтерологическими жалобами

Table 2. Prevalence and structure of erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum in Siberian schoolchildren with gastrointestinal complaints

Заболевания Disease	Тыва Tuva (n = 283)		Бурятия Buryatia (n = 110)		Эвенкия Evenkia (n = 205)		p
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК Erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum	44	15,5	8	7,3	12	5,9	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,62$
Эрозивный гастрит Erosive gastritis	25	8,8	6	5,5	8	3,9	$p_{1-2} = 0,26$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,52$
Эрозивный дуоденит Erosive duodenitis	17	6,0	1	0,9	6	2,9	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,11$ $p_{2-3} = 0,24$
ЯБ, всего Ulcer disease, total	9	3,2	2	1,8	2	1,0	$p_{1-2} = 0,46$ $p_{1-3} = 0,11$ $p_{2-3} = 0,52$
ЯБ желудка Stomach ulcer	4	1,4	0	0	0	0	$p_{1-2} = 0,21$ $p_{1-3} = 0,09$
ЯБ ДПК Peptic ulcer	8	2,8	2	1,8	2	1,0	$p_{1-2} = 0,56$ $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,52$

с 7,3 % ($p = 0,03$) у детей в Бурятии и 5,9 % ($p = 0,01$) в Эвенкии). В структуре эрозивно-язвенных поражений у школьников Сибири доминировал эрозивный гастрит; реже — эрозивный дуоденит. При этом у школьников в Тыве чаще, чем в Эвенкии, определялся эрозивный гастрит ($p = 0,03$) и чаще, чем в Бурятии, эрозивный дуоденит ($p = 0,03$). Распространенность язвенной болезни среди обследованного контингента школьников Тывы, Эвенкии и Бурятии составила 2,2 %. Наиболее высокие показатели отмечены у школьников в Республике Тыва, они были выше в 1,75 раза, чем у детей Бурятии, и 3,2 раза, чем у школьников Эвенкии, хотя значимых различий не получено. Объяснение этому мы видим в относительно не очень высокой распространенности заболевания среди детей, в этой связи для получения значимых различий показателей между популяциями необходим больший объем выборки обследованных школьников. В структуре язвенной болезни у школьников всех регионов преобладала язвенная болезнь ДПК, для данной локализации язвы наиболее характерно начало в молодом возрасте, в том числе детском и подростковом. Следует особо отметить, что язвенная болезнь желудка во всех случаях (4 случая) была диагностирована у школьников в Республике Тыва, из которых в 3 случаях имелось сочетанное язвенное поражение слизистой оболочки желудка и ДПК.

Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и ДПК определялись у школьников сибирского региона в обеих возрастных группах (табл. 3), но чаще в подростковом возрасте (в 12,9 % в сравнении с 5,9 % у детей 7–11 лет; $p = 0,01$). Показатели частоты заболеваний, входящих в структуру эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, были увеличены у старших школьников практически в два раза. При этом школьники обеих возрастных групп (в том числе уже в младшем школьном возрасте) в Тыве чаще имели эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной зоны.

В результатах распространенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны прослеживается аналогия с распределением ГЭРБ в возрастных группах в популяциях школьников Сибири. Это, очевидно, обусловлено общностью ведущих патогенетических механизмов их формирования, которые, в свою очередь, объясняют тот факт, что у детей с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК увеличивается сочетанное поражение пищевода, причем в обеих возрастных группах школьников (табл. 4). Однако имеются определенные территориальные особенности ассоциации данных заболеваний у школьников в возрастных группах. Наиболее тесная ассоциативная связь между ГЭРБ и эрозивно-язвенным процессом в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны

Таблица 3. Частота и структура эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у школьников Сибири различного возраста с гастроэнтерологическими жалобами

Table 3. Prevalence and structure of erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum in Siberian schoolchildren of different ages with gastrointestinal complaints

Популяция Population		n	Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК Erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum		Эрозивный гастрит Erosive gastritis		Эрозивный дуоденит Erosive duodenitis		ЯБ желудка Stomach ulcer		ЯБ ДПК Peptic ulcer	
			абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Тыва Tyva	7–11 лет 7–11 years	86	10	11,6	6	7,0	4	4,7	1	1,2	1	1,2
	12–17 лет 12–17 years	197	34	17,3	19	9,6	13	6,6	3	1,5	7	3,6
Бурятия Buryatia	7–11 лет 7–11 years	30	1	3,3	1	3,3	0	0	0	0	0	0
	12–17 лет 12–17 years	80	7	8,8	5	6,3	1	1,3	0	0	2	2,5
Эвенкия Evenkia	7–11 лет 7–11 years	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12–17 лет 12–17 years	134	12	9,0	8	6,0	6	4,5	0	0	2	1,5
<i>p</i>			$p_{1-2} = 0,23$ $p_{3-4} = 0,33$ $p_{5-6} = 0,01$ $p_{1-5} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,07$ $p_{2-6} = 0,03$		$p_{1-2} = 0,47$ $p_{3-4} = 0,54$ $p_{5-6} = 0,04$ $p_{1-5} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,36$ $p_{2-6} = 0,93$		$p_{1-2} = 0,52$ $p_{3-4} = 0,53$ $p_{5-6} = 0,07$ $p_{1-5} = 0,07$ $p_{2-4} = 0,07$ $p_{2-6} = 0,79$		$p_{1-2} = 0,81$ $p_{1-5} = 0,36$ $p_{2-4} = 0,27$ $p_{2-6} = 0,27$		$p_{1-2} = 0,26$ $p_{3-4} = 0,38$ $p_{5-6} = 0,30$ $p_{1-5} = 0,36$ $p_{2-4} = 0,65$ $p_{2-6} = 0,65$	

Таблица 4. Ассоциация эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и ГЭРБ у школьников Сибири в зависимости от возраста

Table 4. Association of erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa and GERD in Siberian schoolchildren of different ages

Популяция		Наличие эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК Presence of erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum	<i>n</i>	ГЭРБ GERD	
				абс. abs.	%
Тыва Tuva	7–11 лет 7–11 years	Есть Yes	10	3	30,0
		Нет No	76	9	11,8
	12–17 лет 12–17 years	Есть Yes	34	13	38,2
		Нет No	163	37	22,7
Бурятия Buryat	7–11 лет 7–11 years	Есть Yes	1	0	0
		Нет No	29	0	0
	12–17 лет 12–17 years	Есть Yes	7	1	14,3
		Нет No	73	8	10,9
Эвенкия Evenkia	7–11 лет 7–11 years	Есть Yes	0	0	0
		Нет No	71	1	1,4
	12–17 лет 12–17 years	Есть Yes	12	1	8,3
		Нет No	122	10	8,2
Все обследованные All surveyed patients	7–11 лет 7–11 years	Есть Yes	11	3	27,3
		Нет No	176	10	5,7
	12–17 лет 12–17 years	Есть Yes	53	15	28,3
		Нет No	358	55	15,4
p_{2-4}				0,04	
p_{3-4}				0,052	
p_{2-6}				0,053	
p_{2-10}				0,01	
p_{3-11}				0,053	
p_{4-8}				0,04	
p_{4-12}				0,001	
p_{13-14}				0,01	
p_{15-16}				0,02	
p_{14-16}				0,01	

отмечена у школьников в Тыве (в 36,4 % в сравнении с 19,2 % у детей без деструктивного процесса; $p = 0,01$). В регионе наблюдается выраженная тенденция к увеличению сочетания поражения пищевода у школьников с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и ДПК в старшей возрастной группе (в 38,2 % в сравнении с 22,7 % у детей без эрозивно-язвенных заболеваний; $p = 0,052$). У детей младшего школьного возраста с эрозивно-язвенными заболеваниями в Тыве также увеличивалось сочетанное поражение пищевода, но тенденция была не столь значима (30,0 % школьников с деструктивными процессами в слизистой оболочке желудка и ДПК имели клинические признаки ГЭРБ в сравнении с 11,8 % у детей при их отсутствии; $p = 0,12$).

В Бурятии и Эвенкии ассоциации ГЭРБ и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у школьников нами не установлена, в том числе в возрастных группах. Возможно, что ограничения нашего исследования (необходим больший объем выборки для обследования) и данный результат не отражают истинную ситуацию в связи с не столь широкой распространенностью эрозивно-язвенных заболеваний и ГЭРБ.

Заключение

Таким образом, у детей Сибири установлена ассоциация эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с клиническими проявлениями ГЭРБ, что, очевидно, является следствием единых патологических механизмов их формирования, в частности, влияния «кислотно-го» фактора. При наличии деструктивного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК увели-

чивается частота изжоги независимо от возраста школьников. Выраженность ассоциативной связи между этими двумя патологическими процессами, в том числе и в возрастных группах школьников, имеет популяционные особенности, которые в значительной степени связаны с регионом их проживания. В Республике Тыва отмечено увеличение сочетания поражения пищевода у школьников с деструктивными процессами в слизистой оболочке желудка и ДПК в сравнении с результатами в Бурятии и Эвенкии и в большей степени у старших детей. Следует подчеркнуть, что в целом у школьников Тывы отмечена большая распространенность ГЭРБ и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, сопряженная с увеличением у них сочетания этих процессов. Результат свидетельствует о наличии региональных факторов риска в Тыве с выраженным негативным влиянием на формирование данных патологических процессов: не исключается большая продолжительность поступления рефлюктата из желудка в пищевод в условиях проживания в высокогорье и большее нарушение пищеводажного клиренса; факторы, обусловленные национальными традициями питания, в частности употреблением очень горячего соленого чая; региональный выраженный дефицит йода и т. д. Установление и профилактика факторов риска, несомненно, нуждаются в дальнейшем глубоком, всестороннем изучении. В Республике Тыва имеется большее неблагополучие по распространенности ГЭРБ, эрозивно-язвенным заболеваниям гастродуоденальной зоны и их сочетанию уже в школьном возрасте. Полученный результат может быть ассоциирован с неблагополучием по раку пищевода и желудка среди взрослого населения в регионе.

Литература / References

1. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Богомаз Л.В., Юдина Т.М. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016;6(10):8 [Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Haritonova L.A., Bogomaz L.V., Yudina T.M. Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. 2016;6(10):8 (In Russ.)].
2. Турдыева Ш.Т. Выявление групп риска хронической гастродуоденальной патологии среди детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015;13(6):18–22 [Turdyeva Sh.T. Detection of risk groups of chronic gastroduodenal pathology among children and adolescents. Questions of Children's Dietology. 2015;13(6):18–22 (In Russ.)].
3. Клименко А.А. Гастродуоденальная патология у детей дошкольного и школьного возраста. Medicus. 2015;5(5):52–4 [Klimenko A.A. Gastro-duodenal abnormality at preschool and schoolchildren Medicus. 2015;5(5):52–4 (In Russ.)].
4. Reveiz L., Guerrero-Lozano R., Camacho A., Yara L., Mosquera P.A. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. Pediatr. Crit. Care Med. 2010;11(1):124–32. DOI: 10.1097 / PCC.0b013e3181b80e70
5. Tang Z., Shi J., Ji M., Shi P., Huang Z., Huang Y. The characteristics of 83 giant peptic ulcers in Chinese children: Evaluation and follow-up. Saudi J Gastroenterol. 2018;24(6):360–4. DOI: 10.4103/sjg.SJG_147_18
6. Mousa H., Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. Pediatr. Clin. North Am. 2017;64(3):487–505. DOI: 10.1016 / j.pcl.2017.01.003
7. Ristic N., Milovanovic I., Radusinovic M., Stevic M., et al. The comparative analyses of different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children. PLoS One. 2017;12(11):e0187081. DOI: 10.1371 / journal.pone.0187081
8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(6):40–54 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Kalinin A.V., Tkachev A.V. Clinical guidelines of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(6):40–54 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол

- гепатол колопроктол 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russ J Gastroenterol hepatol koloproktol* 2017;27(4):75–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382437620172747595
10. Jonaitis L., Kiudelis G., Kupcinskas L. Gastroesophageal reflux disease after *Helicobacter pylori* eradication in gastric ulcer patients: a one-year follow-up study. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(3):211–5.
 11. Graham D.Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5191–204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
 12. Shimozato A., Sasaki M., Ogasawara N. Risk Factors for Delayed Ulcer Healing after Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplasms. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2017;26(4):363–8. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.kas
 13. Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277–88. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.047
 14. Броева М.И., Сурков А.Н., Черников В.В. Современные проблемы диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(6):527–34 [Broeva M.I., Surkov A.N., Chernikov V.V. Current Issues of Diagnosis and Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(6):527–34 (In Russ.)].
 15. Bontems P., Aksoy E., Burette A., Segers V., et al. NF-κB activation and severity of gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children and adults. *Helicobacter*. 2014;19(3):157–67. DOI: 10.1111/hel.12118
 16. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., et al. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1278–95. DOI: 10.1038/ajg.2009.129
 17. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;4:36–40 [Rebrova O.Yu. Description of Statistical Analysis of Data in Original Articles. Typical Errors. Medical technology. Evaluation and selection. 2011;4:36–40 (In Russ.)].
 18. Bor S., Kitapcioglu G., Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):525–32. DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.525
 19. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045

Сведения об авторах

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.
Контактная информация: imprn@imprn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Поливанова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.
Контактная информация: tamara-polivanova@yandex.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Вшивков Виталий Алексеевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.
Контактная информация: vitali1983@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Information about the authors

Eduard V. Kasparov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: imprn@imprn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.

Tamara V. Polivanova — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: tamara-polivanova@yandex.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.

Vitaly A. Vshivkov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.
Contact information: vitali1983@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.

Поступила: 21.03.2019 Принята после доработки: 22.04.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 21.03.2019 Revised: 22.04.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам

Н.В. Корочанская^{1,2,*}, В.М. Дурлештер^{1,2}, О.В. Ковалевская², С.Н. Серикова^{1,2}, К.И. Попандопуло¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

² ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Цель исследования: проанализировать динамику заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения, а также качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам в Краснодарском крае.

Материал и методы. Анализ проводился по данным формы С 51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю за период с 2006 по 2018 год, а также на основании изучения базы данных блока «Демография» системы управления здравоохранением Краснодарского края программного продукта «Парус» в течение 6 месяцев 2019 года. Рецензированию подверглись 1341 медицинская карта пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и истории болезни лиц, умерших от болезней органов пищеварения в 2017–2019 годах.

Результаты. В структуре общей заболеваемости населения Краснодарского края болезни органов пищеварения занимают четвертое место (7,1 %). За изучаемый период (13 лет) структура смертности населения края от БОП существенно не изменилась: на долю болезней печени приходится около 70 % причин смерти от БОП лиц трудоспособного возраста, на втором месте — патология поджелудочной железы (13,5 %), и практически равные доли имеют язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и «прочие болезни органов пищеварения» (8,8 и 7,7 % соответственно). В этиологической структуре циррозов печени лидируют вирусные (39 %) и алкогольные (36 %) заболевания печени, причем частота вирусных поражений печени имеет тенденцию к снижению, а удельный вес циррозов печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) прогрессивно увеличивается, достигнув в 2017–2018 годах 7 %. В группе больных с воспалительными заболеваниями поджелудочной железы преобладают мужчины (66,9 %), нередко злоупотребляющие алкогольными напитками. Третьей по значению причиной смертности от БОП в Краснодарском крае являются патологические состояния, возникшие в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки с кровотечением, прободением), у лиц старших возрастных групп, принимающих дезагреганты и нестероидные противовоспалительные препараты (71,8 %).

Выводы. Основными причинами смерти населения Краснодарского края от болезней органов пищеварения в молодом возрасте являются употребление алкоголя с вредными для здоровья последствиями, у лиц старших возрастных групп — отсутствие профилактики язвообразования и неадекватная эрадикация *Helicobacter pylori* у лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты и дезагреганты.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, заболевания органов пищеварения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Ковалевская О.В., Серикова С.Н., Попандопуло К.И. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37>

Indicators Of Morbidity And Mortality From Diseases of the Digestive System in the Krasnodar Krai and the Quality of Medical Care for Gastroenterological Patients

Natalia V. Korochanskaya^{1,2,*}, Vladimir M. Durlleshter^{1,2}, Olga V. Kovalevskaya², Svetlana N. Serikova^{1,2}, Konstantin I. Popandopulo¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar Krai, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai, Russian Federation

Aim. To analyse the dynamics of morbidity and mortality from diseases of the digestive system, as well as the quality of medical care for gastroenterological patients in the Krasnodar Krai.

Materials and methods. The analysis was carried out according to C 51 "Distribution of deaths by gender, age groups and causes of death" form of the Territorial Authority of the Federal State Statistics Service for the Krasnodar Krai for the period from 2006 to 2018, as well as on the basis of the "Demography" block database of the Parus software of the healthcare management system of the Krasnodar Krai for 6 months of 2019. 1341 medical records of patients receiving outpatient medical care and the medical records of people who had died from digestive diseases in 2017–2019 were reviewed.

Results. Digestive diseases (DD) occupy the fourth place (7.1 %) in the structure of the general morbidity of the population in the Krasnodar Krai. Over the study period (13 years), the structure of mortality from DD has not changed significantly among the region's population. About 70% of the causes of death from DD among people of working age account for liver diseases. The pathology of the pancreas takes the second place (13.5 %). The peptic ulcer of the stomach, duodenum and "other diseases of the digestive system" (8.8 % and 7.7 %, respectively) are represented in almost equal shares. In the etiological structure of liver cirrhosis, viral (39 %) and alcoholic (36 %) liver diseases are leading. The frequency of viral liver lesions tends to decrease, while the proportion of liver cirrhosis in the outcome of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progressively increase, having reached 7 % in 2017–2018. In the group of patients with inflammatory diseases of the pancreas, men prevail (66.9 %), often those abusing alcohol. The third leading cause of mortality from DD in the Krasnodar Territory is pathological conditions that occurred in the upper gastrointestinal tract (acute stomach ulcer, duodenal ulcer with bleeding, perforation) in older age groups taking antiplatelet agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs (71.8 %).

Conclusions. The main causes of death among the population of the Krasnodar Krai from diseases of the digestive system at a young age are alcohol consumption with unhealthy consequences. At the same time, people of older age groups die from a lack of prevention of ulceration and inadequate eradication of *Helicobacter pylori* in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet agents.

Keywords: morbidity, mortality, digestive diseases

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

For citation: Korochanskaya N.V., Durlleshter V.M., Kovalevskaya O.V., Serikova S.N., Popandopulo K.I. Indicators Of Morbidity And Mortality From Diseases of the Digestive System in the Krasnodar Krai and the Quality of Medical Care for Gastroenterological Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37>

Болезни органов пищеварения (БОП) входят в перечень предотвратимых причин смертности в трудоспособном возрасте [1], в связи с чем клиническая и социальная значимость гастроэнтерологических заболеваний весьма велика. Согласно данным Росстата [2] смертность от болезней органов пищеварения в Российской Федерации в последнее десятилетие стабильна и варьирует от 65,4 до 67,2 на 100 000 населения. Стабильна и заболеваемость БОП в РФ — 4841 в 2010 году и 4986 в 2017 году. В структуре общей заболеваемости населения БОП удерживают стабильное 5–6-е место (7,1–7,7 %).

Для Краснодарского края актуальной задачей является снижение заболеваемости и смертности от БОП. Краснодарский край — крупнейший по численности населения регион России после Москвы и Московской области с населением на 1 января 2019 года 5648,2 тысяч человек, в том числе 3116,4 тысячи человек (55,2 %) — городские жители и 2531,8 тысячи человек (44,8 %) — жите-

ли сельской местности. Прирост населения в крае в 2018 году, по сравнению с 2017, составил 44,9 тысячи человек [3]. Заболеваемость БОП в крае стабильна и в 2018 году составила 93,1 на 100 000 населения (в 2014 году — 96,1 на 100 000 населения). В структуре общей заболеваемости всего населения БОП занимают четвертое место (7,1 %). В 2018 году, по сравнению с 2014 годом, показатели смертности от БОП в Краснодарском крае снизились на 22,3 %. Удельный вес БОП в общей структуре смертности Краснодарского края составляет 4,8–5,3 %. В 2018 году на 17,1 % снизилась смертность от БОП в Краснодарском крае и у лиц трудоспособного возраста (в 2014 году — 46,1 на 100 000 населения, в 2018 году — 38,2 на 100 000 населения).

В крае сформирована система контроля качества медицинской деятельности, объединяющая государственный, ведомственный и внутренний контроль, ведется мониторинг мероприятий по снижению смертности от БОП, осуществляются

выезды в медицинские организации муниципальных образований Краснодарского края с целью оказания организационно-методической помощи.

Цель исследования: проанализировать динамику заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения, а также качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим больным в Краснодарском крае.

Материал и методы. Анализ проводился по данным формы С 51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю за период с 2006 по 2018 год, а также на основании изучения базы данных блока «Демография» системы управления здравоохранением Краснодарского края программного продукта «Парус» в течение 6 месяцев 2018 года. Рецензированию подверглись 1341 медицинская карта пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и истории болезни пациентов, умерших от БОП в 2017–2019 гг. Проанализированы результаты мониторинга качества оказания медицинской помощи пациентам с БОП, который ведется в Краснодарском крае в 2015–2019 гг.

Результаты исследования и обсуждение. Причины смерти от болезней органов пищеварения среди населения Краснодарского края с учетом прежде всего лиц трудоспособного возраста можно разделить условно на четыре основные (значимые) группы:

I группа — болезни печени, прежде всего циррозы печени и острый алкогольный гепатит;

II группа — доброкачественные воспалительные заболевания поджелудочной железы, в первую очередь, острый панкреатит;

III группа — осложнения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, гастропатии, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и дезагрегантов;

IV группа — смерть как результат различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, группа «Прочие болезни органов пищеварения». В эту группу входят заболевания пищевода, двенадцатиперстной кишки (кроме язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), тонкой и толстой кишок, прямой кишки, в том числе гастроэзофагеальная язва с кровотечением, прободением, непроходимость двенадцатиперстной кишки, свищ желудка и двенадцатиперстной кишки, острые, хронические сосудистые болезни кишечника, дивертикулярная болезнь кишечника с различными осложнениями (прободением, кровотечением) и т. д.

За изучаемый период (13 лет) структура смертности населения Краснодарского края от БОП существенно не изменилась: на долю болезней печени приходится около 70 % причин смерти от БОП лиц трудоспособного возраста, на втором месте — заболевания поджелудочной железы (13,5 %),

и практически равные доли имеют язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и «прочие болезни органов пищеварения» (8,8 и 7,7 % соответственно).

Патология печени как первоначальная причина смерти у мужчин трудоспособного возраста представлена алкогольным и токсическим поражением, фиброзом и циррозом печени с интенсивностью 28,4 случая на 100 000 общего населения, максимальных значений коэффициент смертности на протяжении 13 лет достиг в 2010 году и составил 32,3%. В возрастном аспекте пик смертности приходится на период от 40 до 60 лет.

По данным медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и историй болезней нами была проанализирована этиологическая структура циррозов печени (ЦП) (см. рис. 1).

В этиологической структуре лидировали вирусные (39 %) и алкогольные (36 %) ЦП. Актуальность этой проблемы весьма велика. Во всем мире ЦП занимает 9-е место среди регистрируемых причин смерти, в России — 6-е место, опережая в структуре смертности такие грозные заболевания, как рак желудка, рак толстой кишки, инфекционные болезни [4]. Полученные нами данные совпадают с мнением ведущих гастроэнтерологов страны, согласно которому самым значимым этиологическим фактором ЦП остается хроническая алкогольная интоксикация [5–7]. По данным М.В. Маевской и соавт. (2016), причиной смерти от заболеваний органов пищеварения в 50–80 % случаев послужили циррозы печени, преимущественно алкогольной и вирусной этиологии [7].

В Краснодарском крае отмечена тенденция к снижению удельного веса циррозов печени в ис-

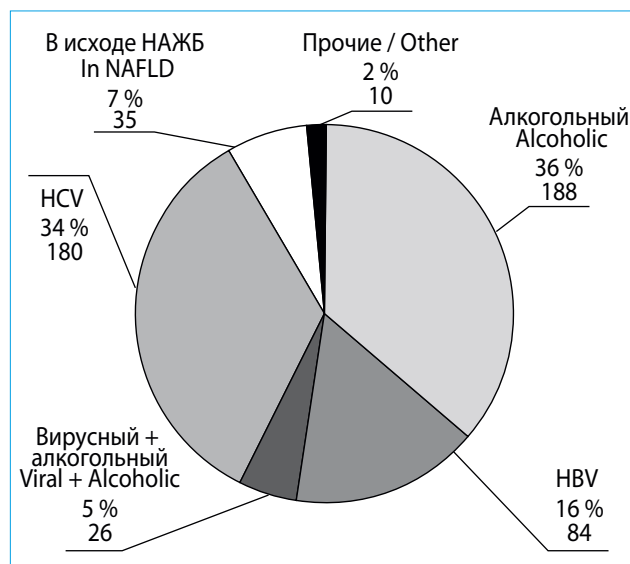


Рис. 1. Этиологическая структура циррозов печени в Краснодарском крае ($n = 523$)

Fig.1. Etiological structure of liver cirrhosis in the Krasnodar Krai ($n = 523$)

ходе хронических вирусных гепатитов, что связано с внедрением новых методов противовирусной терапии. В структуре хронических вирусных гепатитов на территории края на долю хронического гепатита С приходится 81,6 % случаев; в 2018 году отмечено снижение заболеваемости на 2,42 %. Показатель заболеваемости в 2018 году составил 29,81 на 100 тыс. населения (1646 случаев) против 30,55 на 100 тыс. населения (1676 случаев) в 2017 году [3].

Вместе с тем, согласно нашим данным, в этиологической структуре ЦП прогрессивно увеличивается удельный вес неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), патогенетически тесно связанной с ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома, который к 2017–2018 годам в Краснодарском крае достиг 7 %. На схожие тенденции в РФ указывают В.Т. Ивашкин и соавторы [8, 9]. По данным этой группы исследователей, в Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27,0 %, а в 2014 г. — 37,1 % (прирост более 10 %), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени — 71,6 % [9].

С целью оценки адекватности оказания медицинской помощи этой группе больных нами были проанализированы 523 истории болезни и медицинские карты пациентов, умерших с диагнозом «цирроз печени». Проведенный анализ показал, что 176 (33,7 %) пациентов с ЦП умерли на дому, 347 (66,3 %) — в стационаре. Обращала на себя внимание поздняя диагностика заболевания — у 178 (34,0 %) больных диагноз цирроза печени был поставлен в течение года, предшествовавшего летальному исходу. С целью своевременного

выявления осложнений портальной гипертензии, в частности, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), 201 пациент (38,4 %) регулярно проходил эзофагогастродуоденоскопию, у 47 (8,9 %) человек проводилось профилактическое лигирование ВРВП. Непосредственными причинами смерти пациентов в стационаре явились: продолжающееся (рецидивирующее) кровотечение из ВРВП — у 35 (6,7 %) человек, рецидивирующее язвенное кровотечение — у 14 (2,7 %) пациентов, прогрессирование полиорганной недостаточности — у 124 (23,7 %), печеночной энцефалопатии — у 305 (58,3 %) человек, гепаторенальный синдром — у 43 (8,2 %) пациентов, тромбоэмболия легочной артерии — у 2 (0,4 %) человек.

Вторыми по значимости в структуре смертности БОП являются воспалительные заболевания поджелудочной железы. У мужчин, страдающих патологией поджелудочной железы (сюда включен и алкогольный панкреатит), вероятность умереть в сравнении с больными I группы в 5 раз меньше, так как средняя интенсивность возникновения данной причины смерти составила за 13 лет 5,93‰. В этой группе преобладают мужчины — 66,9 %. Согласно мировой статистике, заболеваемость острым панкреатитом (ОП) во всем мире варьирует от 4,9 до 73,4 случаев на 100 000 населения [10, 11]. Исследователи отмечают, что при снижающихся показателях летальности удельный вес этого заболевания в структуре смертности остается стабильно высоким [11].

Третьей по значению причиной смертности от БОП в Краснодарском крае являются патоло-

Таблица 1. Заболеваемость вирусными гепатитами в Краснодарском крае за 2014–2018 гг. [3]

Table 1. Viral hepatitis morbidity in the Krasnodar Krai in 2014–2018 [3]

Заболевания Disease	2014		2015		2016		2017		2018	
	всего чел. total pers.	на 100 тыс. нас. per 100 thousand pop.	всего чел. total pers.	на 100 тыс. нас. per 100 thousand pop.	всего чел. total pers.	на 100 тыс. нас. per 100 thousand pop.	всего чел. total pers.	на 100 тыс. нас. per 100 thousand pop.	всего чел. total pers.	на 100 тыс. нас. per 100 thousand pop.
Острый вирусный гепатит, в т. ч. Acute viral hepatitis, incl.	232	4,41	143	2,69	167	3,07	307	5,60	177	3,21
А	151	2,87	38	0,72	61	1,12	167	3,04	69	1,25
В	36	0,68	35	0,66	29	0,53	47	0,86	22	0,40
С	41	0,78	68	1,28	76	1,40	91	1,66	83	1,5
Е	1	0,02	—	—	—	—	—	—	—	—
Хронический вирусный гепатит, в т. ч. Chronic viral hepatitis, incl.	1948	37,1	1949	36,69	1640	30,16	2000	36,46	2019	36,56
В	348	6,61	361	6,8	301	5,54	323	5,89	371	6,72
С	1597	30,35	1584	29,82	1339	24,62	1676	30,55	1646	29,81
Носители HBsAg HBsAg carriers	329	6,25	277	5,21	198	3,64	168	3,06	150	2,72

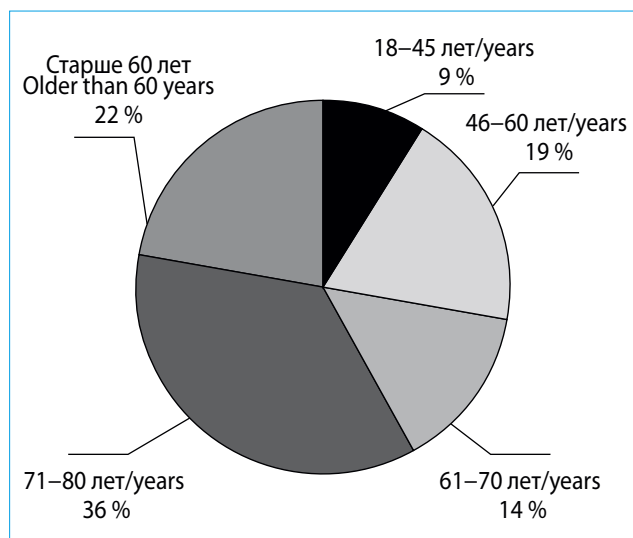


Рис. 2. Возрастной состав лиц, умерших с диагнозом «язва желудка и двенадцатиперстной кишки» (K25–K28) в 2017–2018 гг. (818 чел.)

Fig. 2. The age of patients having died of stomach and duodenum ulcer (K25–K28) in 2017–2018 (818 persons)

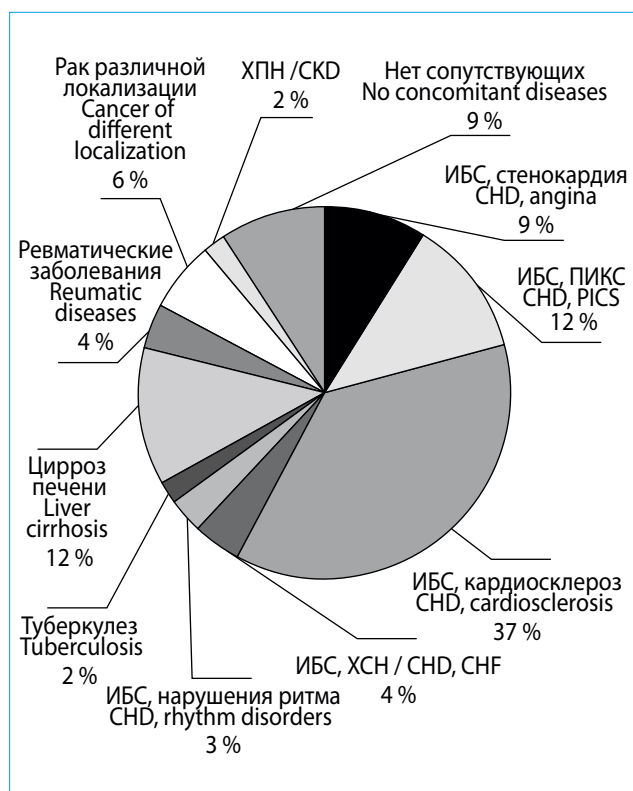


Рис. 3. Структура сопутствующих заболеваний у больных, умерших с диагнозом «язва желудка и двенадцатиперстной кишки» в 2017–18 гг. (K25–K28)

Fig. 3. The structure of concomitant diseases in patients having died of stomach and duodenum ulcer (K25–K28) in 2017–2018

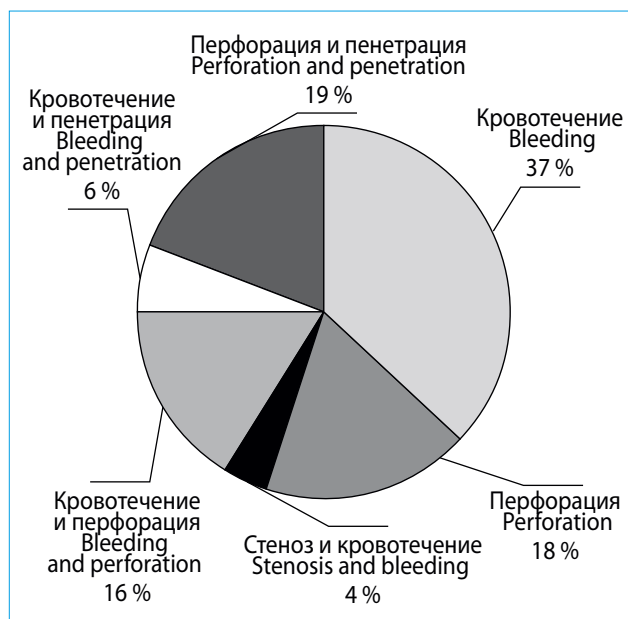


Рис. 4. Структура осложнений у лиц, умерших с диагнозом «язва желудка и двенадцатиперстной кишки» в 2017–18 гг. (K25–K28)

Fig. 4. The structure of complications in patients having died of stomach and duodenum ulcer (K25–K28) in 2017–2018

гические состояния, возникшие в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки с кровотечением, прободением), требующие неотложной медицинской помощи.

Нами были проанализированы медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и истории болезни больных, умерших в Краснодарском крае с диагнозом «язва желудка и двенадцатиперстной кишки» (K25–K28) в 2017–2018 годах ($n = 818$) (рис. 2, 3).

При анализе медицинской документации обращало на себя внимание, что 589 (72 %) человек были старше трудоспособного возраста, причем из них 180 (22 %) человек были старше 80 лет (рис. 2). Согласно рис. 3, только 9 % умерших не имели сопутствующих заболеваний, у остальных в качестве конкурирующих заболеваний преобладали различные формы ишемической болезни сердца (65 %), у лиц молодого возраста — ревматические заболевания (4 %) и цирроз печени (12 %). Превалировали острые осложнения язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки: кровотечения (37 %), перфорации (19 %), сочетания кровотечения и перфорации (16 %) (рис. 4). Согласно медицинской документации, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и дезагрегантов отмечен в анамнезе у 587 (71,8 %) умерших.

Анализ медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и историй болезни умерших продемонстри-

ровал, что в ряде случаев при назначении НПВП и дезагрегантов не учитывались факторы риска повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, своевременно не проводилось тестирование на *Helicobacter pylori*, эрадикационная и антисекреторная терапия.

Анализ диагнозов пациентов, умерших в результате различных заболеваний пищевода, кишечника (IV группа), свидетельствовал о том, что в трудоспособном возрасте их было немного — 8,3 % случаев, при этом мужчины составляли 65 %, женщины — 35 %. Вместе с тем, проведенное исследование свидетельствует, что после 60 лет формируется устойчивая тенденция к интенсивному росту случаев смерти в этой группе. Причина кроется в увеличении частоты острой сосудистой патологии кишечника. Доля сосудистой патологии кишечника, включающая в основном острую сосудистую патологию, у лиц трудоспособного возраста составляет 3,7 %, после 60 лет увеличивается до 63,6 %. Это совпадает с данными литературы, согласно которым [12] острая мезентериальная ишемия является следствием атеросклероза, ревматических пороков сердца, гипертонической болезни и нарушений сердечного ритма.

Анализ структуры смертности у женщин трудоспособного возраста позволяет говорить о том, что они при аналогичных клинических ситуациях умирают в 4 раза реже, чем мужчины, средняя интенсивность той или иной причины смерти от патологии органов пищеварения у мужчин составила $42,16 \pm 2,2$ ‰, у женщин — $11,48 \pm 0,71$ ‰.

Выводы

1. Болезни органов пищеварения являются клинически и социально значимыми заболеваниями. Основными причинами смерти населения Краснодарского края от болезней органов пищеварения в молодом возрасте являются употребление алкоголя с вредными для здоровья последствиями, у лиц старших возрастных групп — отсутствие профилактики язвообразования и неадекватная эрадикация *Helicobacter pylori* у лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты и дезагреганты, ишемический колит.

2. В Краснодарском крае женщины от причин, связанных с патологией органов пищеварения, умирают в 4 раза реже, чем мужчины. Основная масса случаев смерти приходится на пенсионный возраст за исключением патологии печени, когда фиброз, цирроз печени приводят к смерти в трудоспособном возрасте как среди женщин, так и среди мужчин.

3. Для совершенствования качества оказания медицинской помощи этой группе больных необ-

ходимо регулярно проводить анализ сложившейся демографической ситуации, анализировать допущенные ошибки и на основе проведенного анализа вырабатывать организационные решения, направленные на оптимизацию оказания медицинской помощи. На необходимость проведения такого анализа неоднократно указывал главный внештатный гастроэнтеролог министерства здравоохранения РФ академик В.Т. Ивашкин. Представленный анализ демографической ситуации в регионах (в том числе и в Краснодарском крае) обсуждался на объединенных заседаниях профильной комиссии Минздрава и главных гастроэнтерологов субъектов РФ в рамках XXIII и XXIV Российских гастроэнтерологических недель (2017, 2018 гг., Москва, Россия).

4. В крае разработан и внедряется комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию качества оказания медицинской помощи пациентам с гастроэнтерологической патологией. Экспертиза историй болезни и медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, умерших от БОП, проведена в 100 % случаев. При выявлении грубых ошибок при оказании медицинской помощи этой группе пациентов проводятся выездные лечебно-контрольные комиссии в медицинских организациях муниципальных образований края с разбором ошибок в тактике ведения пациентов с социально и клинически значимыми БОП.

5. Краевыми клиническими больницами осуществляется ежедневный мониторинг в курируемых медицинских организациях тяжело больных с БОП с активным выходом на телемедицинские консультации. Количество телеконсультаций больных с БОП увеличилось со 112 (в 2017 году) до 421 (2018 год).

6. Внедрены в работу медицинских организаций муниципальных образований методические рекомендации по лечению пациентов с социально и клинически значимыми заболеваниями (язвенная болезнь, циррозы печени, ишемический колит) с постоянным контролем их наличия на рабочих местах их применением. Регулярно проводятся научно-практические конференции по вопросам оказания медицинской помощи пациентам с БОП совместно с врачами других специальностей (хирурги, эндоскописты, наркологи, неврологи, кардиологи), учитывая полиморбидность пациентов. Осуществляется проведение вебинаров, включающих практические рекомендации по тактике ведения пациентов с клинически и социально значимыми заболеваниями (в 2017 году — 6 вебинаров, в 2018 году — 11 вебинаров, в 1-м полугодии 2019 года — 4).

Литература / References

1. *Nolte E., McKee M.* Measuring the health of the nations: analysis of mortality amenable to health care. *BMJ*. 2003;327:1129. DOI: 10.1136/bmj.327.7424.1129
2. *Здравоохранение в России. 2015. Статистический сборник. М: Росстат, 2015. С. 174.* [Healthcare in Russia. 2015. Stat. Issue / Russtat. M., 2015. 174 p. (In Russ.)].
3. Администрация Краснодарского края, Министерство здравоохранения Краснодарского края; под общ. ред. Е.Ф. Филиппова. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Краснодарского края по итогам 2018 года: государственный доклад. Краснодар: ГБУЗМИАЦ, 2019. С. 162. [Population health and health care organization in Krasnodar Region in 2018 year: state report / Administration of Krasnodar Region, Ministry of health care of Krasnodar Region; edited by E.F. Filippov. Krasnodar: SBIHSMIAC. 162 p. (In Russ.)].
4. <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/archive/mortality-database-updated>
5. *Хазанов А.И.* Из полувекowego опыта наблюдения за больными циррозом печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 1998;8(2):50–60. [Khazanov A.I. 50-years monitoring of patients with hepatic cirrhosis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 1998;8(2):50–60 (In Russ.)].
6. *Плюснин С.В., Ивашкин К.В., Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснина И.В.* Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2015;25(3):42–8. [Plyusnin S.V., Ivashkin K.V., Bobrov A.N., Belyakin S.A., Plyusnina I.V. Alcohol-induced liver disease: primary and secondary prevention. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2015;25(3):42–8 (In Russ.)].
7. *Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люцина Е.О., Луньков В.Д.* Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(4):24–35. [Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Y.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(4):24–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35
8. *Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Шульпекова Ю.О.* Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации. М.: М-Вести, 2009. С. 20. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O. Diagnostics and treatment of non-alcoholic steatosis liver disease: Method. recommendation. Moscow: M-Vesti, 2009. 20 p. (In Russ.)].
9. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драккина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(2):24–42 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
10. *Fagenholz P.J., Castillo C.F., Harris N.S. et al.* Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17:491–7.
11. *Yadav D., Lowenfels A.B.* Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas* 2006;33:323–30.
12. *Brandt L., Fuerstadt P., Longstreth P., Boley S.* ACG Clinical Guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:18–44.

Сведения об авторах

Корочанская Наталья Всеволодовна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: durleshter59@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.

Ковалевская Ольга Витальевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной и организационно-методической работе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: kovalevskaya.bms@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.

Information about the authors

Natalia V. Korochanskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgical Department No. 3, Kuban State Medical University; Head, Gastroenterological Centre, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.

Vladimir M. Durleshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Surgical Department No.3, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician on Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: durleshter59@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.

Olga V. Kovalevskaya — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician on Clinical-Expert and Organizational-Methodological Work, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: kovalevskaya.bms@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2.

Серикова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: serikovasn@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kip.kip59@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.

Svetlana N. Serikova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Surgical Department No.3, Kuban State Medical University; Head, Gastroenterological Centre, Regional Clinical Hospital No. 2. Contact information: serikovasn@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Faculty Surgery with an Anesthesiology and Reanimatology Course, Kuban State Medical University. Contact information: kip.kip59@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.

Поступила: 09.07.2019 Принята после доработки: 25.07.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 09.07.2019 Revised: 25.07.2019 Published: 30.08.2019



Влияние рифаксими́на и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца

Е.А. Кашух^{1,*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², Г.С. Краснов², В.И. Казей³, П.Д. Соболев³, П.В. Гремякова³, В.Т. Ивашкин¹

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

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

³ Лаборатория «Экзактэ Лабс», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние рифаксими́на и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование, проводившееся с 2016 по 2019 год, было включено 120 человек в возрасте старше 50 лет, разделенных на 3 группы. Группа 1 — пациенты с ИБС, получающие стандартное лечение; группа 2 — пациенты с ИБС, получающие в дополнение пробиотик (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ) в течение 28 дней; группа 3 — пациенты с ИБС, получающие в дополнение к основному лечению рифаксими́н курсом 7 дней, а затем мультиштаммовый пробиотик в течение 21 дня. Группу 4 составили здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу с участниками исследования с ИБС. В группе 4 анализы кривой и кала выполнялись однократно для сравнения с группой 1. Определение концентрации ТМАО выполнено с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Для изучения состава фекальной микрофлоры использовалось 16S-секвенирование с последующим графическим представлением результатов. Анализ результатов производился с помощью программы обработки статистических данных IBM SPSS 22.0.

Результаты. Дополнительный прием пробиотика (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ) не повлиял на липидный профиль, скорость агрегации тромбоцитов. Терапия рифаксими́ном повлияла на снижение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов ($p < 0,05$) и не оказала влияние на уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Отмечалась тенденция к снижению ТМАО во всех группах, статистически незначимая ($p > 0,05$).

В составе фекальной микробиоты по завершению приема пробиотика отмечены тенденции к повышению доли бактерий семейств *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae*, снижению доли семейства *Ruminococcaceae* ($p > 0,05$). После терапии рифаксими́ном отмечена тенденция к снижению долей бактерий семейства *Clostridiaceae* ($p < 0,05$), *Peptostreptococcaceae* ($p < 0,05$), тенденция к снижению *Enterobacteriaceae* ($p > 0,05$), уменьшение количества бактерий родов *Clostridium* и *Escherichia/Shigella* ($p > 0,05$). Применение пробиотика после курса лечения рифаксими́ном не оказало существенного влияния на состав микрофлоры.

В целом высокая вариабельность фекальной микробиоты между различными пациентами (значительно превосходящая межгрупповые отличия) не позволяет сделать однозначных выводов.

Выводы. Применение мультиштаммового пробиотика в качестве дополнительной терапии у пациентов с ИБС в течение 28 дней не оказало значимого влияния на обмен липидов, уровень ТМАО и состав фекальной микрофлоры. Последовательное применение рифаксими́на и пробиотика оказало благоприятное воздействие на такие факторы, как обмен липидов (снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов), однако не повлияло на концентрацию ТМАО и состав кишечной микрофлоры у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, микробиом, пробиотик, рифаксими́н, триметиламин, L-карнитин, ТМАО.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кашух Е.А., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Казей В.И., Соболев П.Д., Гремякова П.В., Ивашкин В.Т. Влияние рифаксими́на и мультиштаммового пробиотика на кишечный микробиом и показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49>

Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease

Ekaterina A. Kashukh^{1,*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva², Georgiy S. Krasnov², Vasily I. Kazey³, Pavel D. Sobolev³, Polina V. Gremyakova³, Vladimir T. Ivashkin¹

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

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

³ Laboratory Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

Aim. To assess the effect of rifaximin and a multi-strain probiotic on the intestinal microbiome and the indicators of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. A study conducted during the 2016–2019 period included 120 people over 50 years old divided into 3 groups. Group 1 comprised patients with coronary heart disease receiving standard treatment. Group 2 comprised patients with coronary heart disease receiving additionally a probiotic (*Bifidobacterium bifidum* no less than 1×10^9 CFU; *Bifidobacterium longum* no less than 1×10^9 CFU; *Bifidobacterium infantis* no less than 1×10^9 CFU; *Lactobacillus rhamnosus* no less than 1×10^9 CFU) within 28 days. Group 3 comprised CHD patients receiving rifaximin for 7 days followed by addition of the multi-strain probiotic under test for 21 days. Group 4 consisted of healthy individuals, comparable in age and sex with the examined CHD patients. In group 4, blood and stool tests were performed once to provide a comparison with group 1. TMAO concentration was determined using liquid chromatography–mass spectrometry. To study the composition of fecal microflora, 16S sequencing was used followed by a graphical representation of the results. The results were analysed using the IBM SPSS 22.0 statistical data processing software.

Results. An additional administration of the probiotic (*Bifidobacterium bifidum* no less than 1×10^9 CFU; *Bifidobacterium longum* no less than 1×10^9 CFU; *Bifidobacterium infantis* no less than 1×10^9 CFU; *Lactobacillus rhamnosus* no less than 1×10^9 CFU) is found to have no effect on the lipid profile and the platelet aggregation rate. Rifaximin therapy reduced the amount of total cholesterol, low density lipoproteins (LDL), very low density (VLDL) lipoproteins and triglycerides ($p < 0.05$), although not affecting the level of high density lipoproteins (HDL). TMAO showed a statistically insignificant ($p > 0.05$) downward trend in all groups. The composition of the fecal microbiota, at the end of administration of the probiotic, showed an increase in the proportion of bacteria of the *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* families and a decrease in the *Ruminococcaceae* family ($p > 0.05$). After rifaximin therapy, a decrease in the proportion of bacteria of the *Clostridiaceae* ($p < 0.05$) and *Peptostreptococcaceae* ($p < 0.05$) families, a decrease in *Enterobacteriaceae* ($p > 0.05$) family and a decrease in the *Clostridium* and *Escherichia/Shigella* ($p > 0.05$) genera was observed. The use of the probiotic after a course of treatment with rifaximin did not have a significant effect on the composition of the microflora. In general, the high variability of fecal microbiota between different patients (significantly superior to intergroup differences) does not allow us to draw unambiguous conclusions.

Conclusions. The use of a multi-strain probiotic as an additional therapy in patients with coronary heart disease within 28 days did not have a significant effect on lipid metabolism, TMAO level and the composition of fecal microflora. The consecutive use of rifaximin and the probiotic had a beneficial effect on such factors as lipid metabolism (decrease in the level of total cholesterol, LDL, VLDL, triglycerides), but did not affect the concentration of TMAO and the composition of the intestinal microflora in patients with coronary heart disease.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, microbiome, probiotic, rifaximin, trimethylamine, L-carnitine, TMAO

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

For citation: Kashukh E.A., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Kazey V.I., Sobolev P.D., Gremyakova P.V., Ivashkin V.T. Effect of Rifaximin and a Multi-Strain Probiotic on the Intestinal Microbiome and Cardiovascular Risk Indicators in Patients with Coronary Heart Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):38–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-38-49>

Атеросклероз представляет собой хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, сопровождающееся сложным комплексом реакций с участием холестерина, макрофагов и других факторов, приводящих последовательно к формированию атеросклеротической бляшки с последующей возможностью нарушения стабильности ее существования. Прогрессирование атеросклеротического поражения артерий приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), нарушению мозгового кровообращения, поражению сосудов конечностей.

Длительное время среди множества гипотез развития атеросклероза ведущей служила липидная теория, связывающая развитие данного заболева-

ния с нарушением обмена холестерина. Тем не менее в настоящее время очевидно, что атеросклероз представляет собой заболевание, в развитии и прогрессировании которого могут участвовать много различных факторов. Среди них наиболее распространены курение, дислипидемия, метаболический синдром, ожирение [1].

Поиск неизвестных факторов риска развития атеросклероза и способов воздействия на них продолжается. С появлением возможностей углубленного изучения состава и метаболизма микроорганизмов открылись новые перспективы в оценке влияния тех или иных веществ на сердечно-сосудистый риск. Забытая на многие годы инфекционно-воспалительная теория атеросклероза приобрела

новое значение [1]. Так, в недавнем исследовании A. Fialho и соавт. было продемонстрировано, что наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) может служить независимым фактором риска развития ИБС [2].

В 2011 г. Z. Wang и соавт. выявили существенное и статистически значимое повышение уровня триметиламин-N-оксида (ТМАО) в крови у пациентов с ИБС и последующими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Связь с повышением уровня ТМАО

при сосудистых осложнениях сохранялась также при устранении влияния других факторов риска [3].

ТМАО представляет собой продукт окисления триметиламина (ТМА), образующегося, в свою очередь, из фосфатидилхолина и L-карнитина при участии кишечной микробиоты. Превращение ТМА в ТМАО происходит в печени с помощью фермента печеночная флавин-монооксигеназа-3 (рис. 1) [4]. Бактерии, ответственные за продукцию ТМАО у человека, до сих пор не до конца изучены. Предположительно, в метаболизме фосфатидилхолина и L-карнитина участвуют микроор-

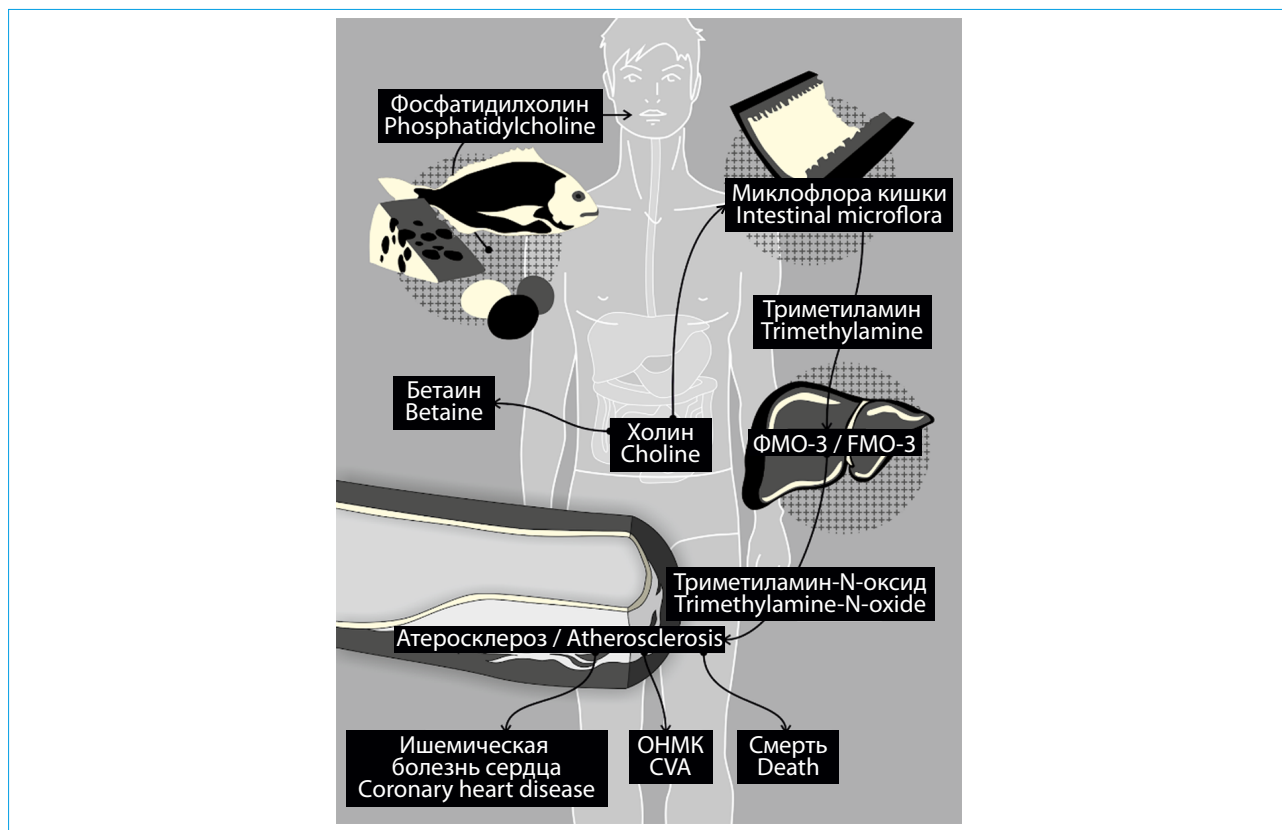


Рис. 1. Механизм возникновения атеросклероза при употреблении пищи, содержащей карнитин и холин. При поступлении в организм продуктов, содержащих L-карнитин (красное мясо) и фосфатидилхолин (яйца, морепродукты, брокколи, бобовые) под воздействием кишечной микрофлоры происходит метаболическое превращение «Фосфатидилхолин — Холин — Бетаин-ТМА» и «L-карнитин — Карнитин-ТМА» в просвете кишки и «ТМА — ТМАО» в печени с участием ферментов из группы ФМО. ТМАО способствует нарушению равновесия прямого и обратного транспорта холестерина на множестве уровней: изменяя активность рецепторов в энтероцитах, гепатоцитах, макрофагах, воздействуя на продукцию желчных кислот. В результате таких изменений происходит ускоренное отложение холестерина в стенках артерий, что ведет к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид, ФМО — флавинмонооксигеназы, ФМО-3 — флавинмонооксигеназа-3, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Fig.1. Carnitine and choline containing foods and the mechanism of the atherosclerosis development. When products containing L-carnitine (red meat) and phosphatidylcholine (eggs, seafood, broccoli, legumes) are transformed by intestinal microflora, the metabolic conversions “phosphatidylcholine-choline-betaine-TMA” and “L-carnitine-carnitine-TMA” occur in the lumen of the intestine and “TMA — TMAO” in the liver with the participation of enzymes from the FMO group. TMAO contributes to the imbalance in the direct and reverse cholesterol transport at many levels: by changing the activity of receptors in enterocytes, hepatocytes and macrophages, affecting the production of bile acids. Such changes result in an accelerated deposition of cholesterol on the walls of the arteries, which leads to the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. TMA — trimethylamine, TMAO-trimethylamine-N-oxide, FMO - Flavin-containing monooxygenase, FMO-3 — Flavin-containing Monooxygenase-3, CVA - acute cerebrovascular accident.

ганизмы, относящиеся к семействам *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae*, типам *Verrucomicrobiaceae*, *Streptococcaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Veillonellaceae* [5].

Проведенные W.H. Tang и соавт. эксперименты с участием ApoE^{-/-} мышей продемонстрировали, что добавление животным в корм избыточного количества фосфатидилхолина и L-карнитина приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения артерий без существенного изменения со стороны липидного и углеводного обмена. При этом добавление в корм животным антибиотиков широкого спектра действия позволило редуцировать изменения в сосудах и перитонеальных макрофагах. На основании полученных данных учеными была предложена гипотеза, согласно которой ТМАО способен влиять на замедление обратного и ускорение прямого транспорта холестерина, что приводит к ускоренному его накоплению в периферических тканях [5].

Более поздние эксперименты с участием ApoE^{-/-} мышей, у которых был сохранен переносчик эфиров холестерина CETP, а также скорректировано количество L-карнитина в диете животных, выявили противоположные результаты, согласно которым наблюдалась обратная связь между увеличением концентрации ТМАО и площадью атеросклеротического поражения аорты [6].

Неоднозначные данные получены и в исследованиях с участием людей. Так, прием антибиотика широкого спектра действия здоровыми добровольцами ($n = 40$) привел к выраженному подавлению концентрации ТМАО с последующим восстановлением через некоторый промежуток времени [5]. Применение антибиотиков сопряжено с множеством побочных эффектов, а также с возрастающей резистентностью многих бактерий к ним. Ввиду этих причин рутинное применение антибиотиков, вероятно, не может быть рассмотрено в качестве способа воздействия на сердечно-сосудистый риск.

Другим потенциальным способом модулирования микрофлоры кишечника служит прием пробиотиков [7]. Эксперименты на мышах продемонстрировали положительные результаты в отношении снижения уровня ТМАО при добавлении к корму животных пробиотического штамма *Enterobacter aerogenes* ZDY01 [8]. Однако применение *Lactobacillus casei* Shirota у здоровых добровольцев, так же как и мультиштаммового пробиотика VSL#3 (*Streptococcus thermophiles* DSM24731, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus plantarum* DSM24730, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Bifidobacterium breve* DSM24732) у пациентов с метаболическим синдромом, не привело к изменению продукции ТМАО и состава фекальной микробиоты [9, 10].

За основу настоящего исследования взята гипотеза о возможности влияния на факторы сердечно-сосудистого риска при ИБС посредством модулирования кишечного микробиома пациентов с помощью антибиотика рифаксимины и мультиштаммового пробиотика Флорасан Д. Оценивали как традиционные факторы риска: дислипидемия, ожирение, нарушение агрегации тромбоцитов, так и новые, потенциально связанные с прогрессированием ИБС, наличие СИБР, повышение уровня ТМАО.

Материалы и методы исследования

На базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Сеченовского университета было проведено проспективное контролируемое исследование с участием пациентов с ИБС обоих полов ($n = 119$).

Подтверждением наличия ИБС служили данные анамнеза, результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий. Пациенты, получавшие за месяц до исследования пробиотики, антибиотики, страдающие сахарным диабетом 2 типа или любым другим хроническим заболеванием в стадии декомпенсации, а также при выявлении онкологического заболевания, исключались из исследования.

Все пациенты с ИБС получали антигипертензивную терапию, аспирин, статины, нитраты длительного действия, в то время как участники из группы сравнения не принимали препараты.

После рандомизации пациенты получали: стандартное лечение (группа 1, $n = 29$), дополнительно к стандартному лечению мультиштаммовый пробиотик Флорасан Д в течение 28 дней (группа 2, $n = 30$) или рифаксимин в течение 7 дней, затем пробиотик Флорасан Д в течение 21 дня (группа 3, $n = 30$). Участники из группы сравнения (группа 4, $n = 30$) не получали никаких препаратов за время исследования.

Определение концентрации ТМАО в крови

Накануне исследования из диеты участников исключались продукты с высоким содержанием фосфатидилхолина и L-карнитина. За 12 ч до взятия образцов крови пациенты принимали 800 мг холина для стандартизации результатов, после этого следовал период голодания и забор крови натощак. Забор крови для определения концентрации ТМАО осуществляли в 0, 7 и 28-й дни исследования. После центрифугирования цельной венозной крови аликваты сыворотки крови распределялись в пробирки эппендорф 1 мл с последующим хранением в морозильной камере при температуре -80°C .

Анализ образцов крови выполнен на жидкостном хромато-масс-спектрометре с тройным квадруполом Shimadzu 8050 (Япония) с электрораспылительной ионизацией. Хроматографическое

разделение компонентов проводили методом гидрофильной хроматографии на диольной стационарной фазе в изократическом режиме элюирования.

Анализ фекальной микрофлоры

Сбор анализов кала для определения состава фекальной микрофлоры осуществляли в 0, 7 и 28-й дни исследования, для чего накануне пациентам выдавали стерильные контейнеры. Пациенты были проинструктированы относительно правил сбора анализа кала. После получения образца от пациента его сохраняли в морозильной камере при температуре -80°C до последующего анализа.

Для выделения ДНК после разморозки образцы массой 10 мкг подвергали гомогенизации, центрифугированию при 14 000 об./мин в течение 10 мин с последующим выделением нуклеиновых кислот.

Первый раунд амплификации вариabельных участков V3-V4 гена 16S рНК осуществляли с использованием прямого праймера CCTACGGGNGGCWGCAG и обратного GACTACHVGGGTATCTAATCC (ампикон 440–460 нуклеотидов) и обратного праймеров. Программа амплификации Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, США). Вторым раунд амплификации образцов выполняли с участием комбинации специфических праймеров и амплификатора Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, США). Очистка ПЦР-продуктов проводилась с помощью шариков Agencourt AM Pure XP. Подготовку 16S метагеномных библиотек осуществляли в соответствии с протоколом 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США). Концентрацию полученных библиотек 16S определяли с помощью флуориметра Qubit® 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT™ dsDNA High-Sensitivity Assay Kit.

Обработку данных проводили в среде R с использованием пакета DADA2 (включая коррекцию ошибок секвенирования, удаление химер и выделе-

ние RSV) после склеивания прямого и обратного ридов при помощи MeFiT. Аннотацию полученных последовательностей RSV осуществляли с использованием базы RDP алгоритмами DADA2. Оценка бета-разнообразия, т.е. меры сходства между различными образцами, проводилась с использованием метрики расстояний Брея — Кёртиса. На основе этой метрики проведена иерархическая кластеризация образцов.

Статистический анализ

Анализ исследуемых показателей выполняли с применением стандартных методов статистической обработки данных в программе IBM SPSS 22.0. Оценку различий количественных признаков между группами участников производили с использованием критерия Манна — Уитни, позволяющего выявить различия в малых выборках. Для сопоставления показателей в одной и той же выборке испытуемых был рассчитан непараметрический критерий Уилкоксона. Для анализа отличий в структуре фекальной микрофлоры, а именно представленности различных родов, семейств бактерий, использовался критерий Вилкоксона, t -тест Стьюдента.

Результаты

У пациентов, страдающих ИБС 2–3 функционального класса, средний возраст составил $65,0 \pm 3,7$ года, средний ИМТ = $29,99 \pm 2,10$ кг/м². У участников из группы сравнения средний возраст составлял $59,83 \pm 3,15$ года, средний ИМТ = $25,30 \pm 1,90$ кг/м². Основные характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Липидный профиль на фоне применения антибиотика и мультиштаммового пробиотика

Изменений липидного профиля на фоне дополнительной терапии мультиштаммовым пробиотиком не отмечено. Прием рифаксимина в течение 7 дней способствовал незначительному, но стати-

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Baseline characteristics of the study participants

Показатели Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	p
Возраст Age	$65,90 \pm 4,00$	$64,90 \pm 3,54$	$64,53 \pm 3,84$	$59,83 \pm 3,15$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$
Рост Height	$167,03 \pm 4,83$	$168,20 \pm 6,26$	$169,40 \pm 6,77$	$170,70 \pm 6,31$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$
Вес Weight	$84,31 \pm 6,93$	$84,33 \pm 6,94$	$87,40 \pm 7,07$	$73,83 \pm 8,67$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,001$
ИМТ BMI	$29,97 \pm 1,90$	$29,93 \pm 1,91$	$30,07 \pm 2,75$	$25,30 \pm 1,47$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,001$

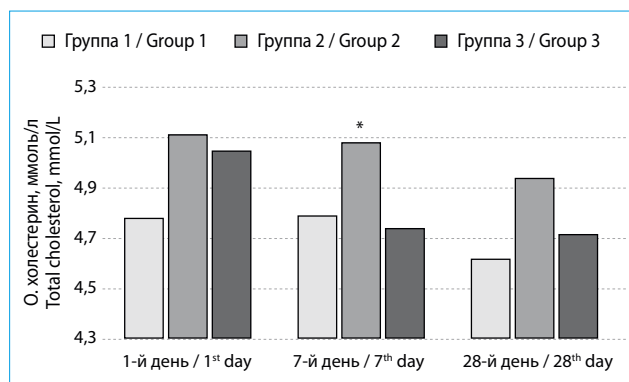


Рис. 2а. Изменение концентрации общего холестерина в липидном профиле пациентов с ИБС.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Fig. 2a. Changes in the total cholesterol concentration in the lipid profile of CHD patients.

Note: * — $p < 0.05$.

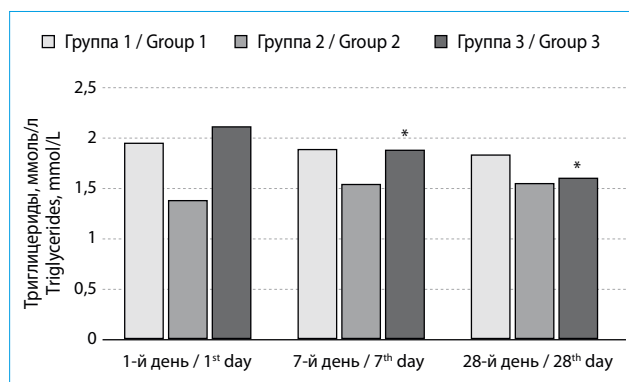


Рис. 2б. Изменение концентрации триглицеридов в липидном профиле пациентов с ИБС.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Fig. 2b. Changes in the triglyceride concentration in the lipid profile of CHD patients.

Note: * — $p < 0.05$.

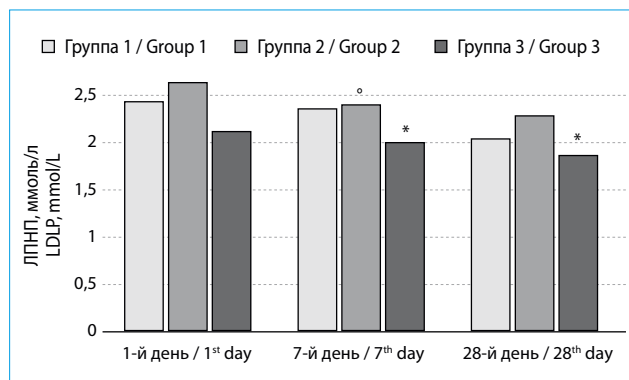


Рис. 2с. Изменение концентрации липопротеидов низкой плотности в липидном профиле пациентов с ИБС.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Fig. 2c. Changes in the low-density lipoprotein concentration in the lipid profile of CHD patients.

Note: * — $p < 0.05$.

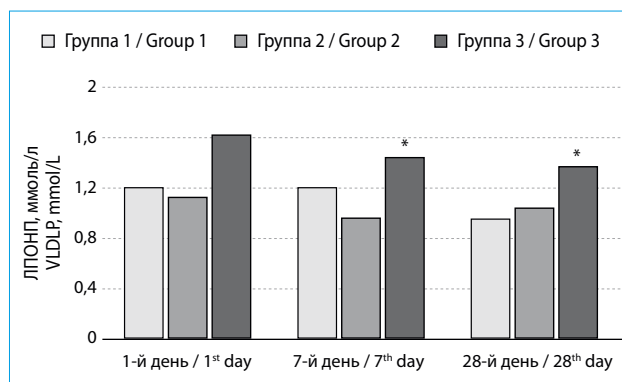


Рис. 2д. Изменение концентрации липопротеидов очень низкой плотности в липидном профиле пациентов с ИБС.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Fig. 2d. Changes in the very low-density lipoprotein concentration in the lipid profile of CHD patients.

Note: * — $p < 0.05$.

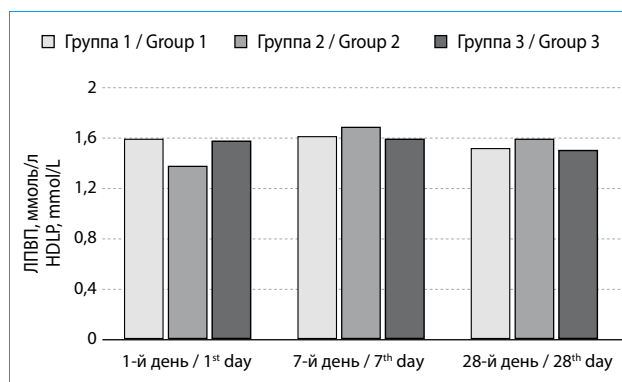


Рис. 2е. Изменение концентрации липопротеидов высокой плотности в липидном профиле пациентов с ИБС.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Fig. 2e. Changes in the high-density lipoprotein concentration in the lipid profile of the CHD patients.

Note: * — $p < 0.05$.

стически достоверному изменению показателей липидного профиля пациентов с ИБС — снижению уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов ($p < 0,05$).

Уровень агрегации тромбоцитов оставался в пределах нормальных значений у всех участников исследования, изменений при добавлении к терапии рифаксимины или Флорасана Д не продемонстрировано (рис. 2).

Агрегация тромбоцитов на фоне применения антибиотика и мультиштаммового пробиотика

Между пациентами с ИБС и относительно здоровыми людьми — участниками исследования не было отмечено различий в скорости агрегации тромбоцитов ($50,28 \pm 14,74$ vs $54,83 \pm 12,22$, $p > 0,05$) (рис. 3).

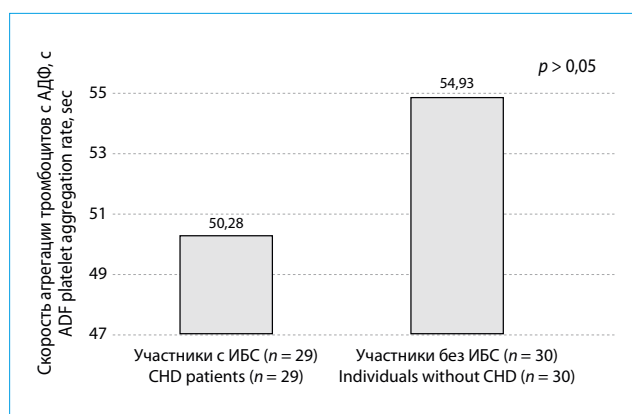


Рис. 3. Сравнение скорости агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС и здоровых лиц, $p > 0,05$

Fig. 3. Comparison of the platelet aggregation rate in CHD patients and healthy persons, $p > 0.05$

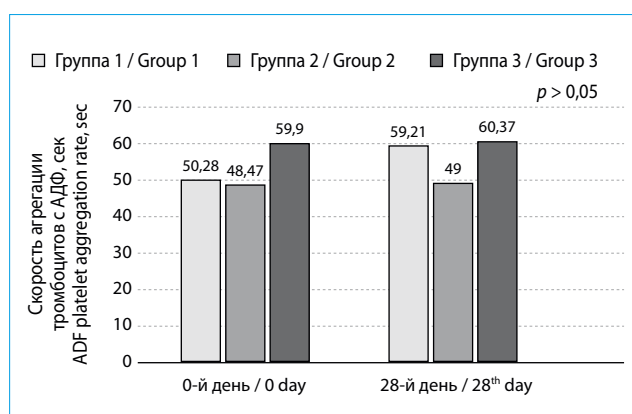


Рис. 4. Изменение скорости агрегации тромбоцитов среди пациентов с ИБС в динамике, $p > 0,05$

Fig. 4. Dynamic change in the platelet aggregation rate in CHD patients, $p > 0.05$

Также не выявлено различий в динамике скорости агрегации тромбоцитов между пациентами с ИБС, получавшими стандартную терапию, дополнительное лечение антибиотиком и пробиотиком ($p > 0,05$ для всех групп) (рис. 4).

Концентрация ТМАО на фоне применения антибиотика и мультиштаммового пробиотика

Одним из наиболее значимых в настоящем исследовании был анализ изменений концентрации метаболита кишечной микрофлоры ТМАО у пациентов с ИБС в сравнении с относительно здоровыми участниками, а также в динамике среди пациентов с ИБС при добавлении в схему лечения антибиотика и пробиотика.

При сравнении концентраций ТМАО пациентов с ИБС и участников исследования без ИБС выявлено 3-кратное повышение ТМАО в группе 1. Так, средняя концентрация ТМАО участников с ИБС составила $1036,39 \pm 748,22$ нг/мл, в то вре-

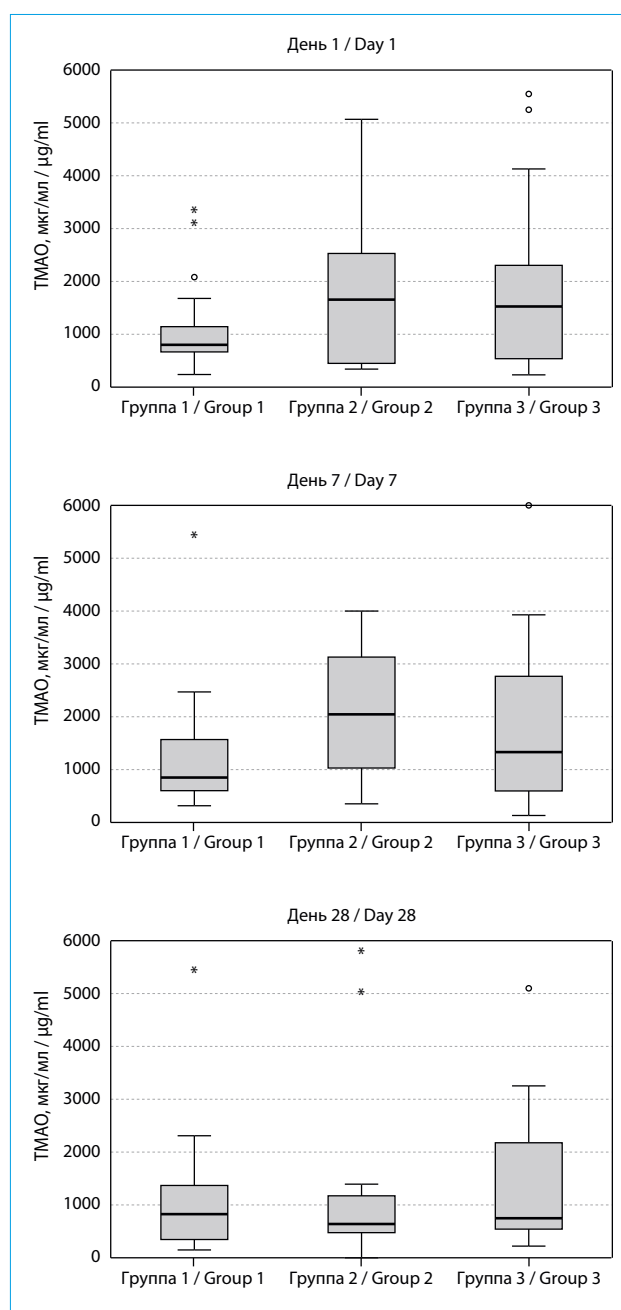


Рис. 5. Концентрация ТМАО в динамике у пациентов с ИБС

Fig. 5. Dynamics of the TMAO concentration in CHD patients

мя как в группе сравнения $376,53 \pm 147,95$ нг/мл ($p = 0,0001$).

При изучении изменения концентрации ТМАО в динамике у пациентов с ИБС выявлена тенденция к его снижению во всех группах в завершающей точке исследования ($p > 0,05$). Прием рифаксимины и Флорасана Д незначительно повлиял на концентрацию ТМАО ($p = 0,066$ для группы 2 и для $p = 0,558$ группы 3 на 28-й день соответственно) (рис. 5).

Изменения фекальной микрофлоры при лечении антибиотиком и пробиотиком

Изучение фекальной микрофлоры проведено у пациентов с ИБС и относительно здоровых лиц аналогичного возраста и пола, а также между группами с ИБС, принимающими различную терапию. Анализ был выполнен на уровне таких таксономических единиц, как семейство, род.

При сравнении микрофлоры пациентов с ИБС с участниками исследования без ИБС на уровне семейств определялось в среднем многократное повышение *Verrucomicrobiaceae* ($p < 0,05$) и *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$), снижение *Ruminococcaceae* вдвое ($p = 0,065$). В отношении бактерий семейств *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* имелась лишь возможная тенденция к росту их относительной численности ($p > 0,05$). Тем не менее высокая вариабельность фекальной микробиоты между различными пациентами (значительно превосходящая межгрупповые отличия) не позволяет сделать однозначных выводов.

При анализе родов микроорганизмов у пациентов с ИБС отмечалось относительное увеличение долей *Escherichia/Shigella* ($p < 0,05$), тенденция к увеличению относительного количества бактерий *Clostridium XIV* (a и b) ($p = 0,98$ и $p = 0,2$ соответственно). Роды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* также сохранили статистически не подтвержденную тенденцию к увеличению их численности у пациентов с ИБС ($p = 0,18$ и $p = 0,28$ соответственно).

При изучении изменений фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию, в динамике не отмечено статистически значимых отличий в структуре бактерий на уровне семейств (рис. 6). На уровне родов микроорганизмов имелась незначимая тенденция к увеличению количества представителей *Streptococcus* ($p = 0,5$), *Escherichia/Shigella* ($p = 0,76$), снижению *Bifidobacterium* ($p = 0,53$).

У пациентов с ИБС, получавших дополнительную терапию пробиотиком Флорасан Д в течение 28 дней, также не выявлено статистически значимых согласованных между различными индивидуумами изменений на уровне семейств и родов бактерий в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию ($p > 0,05$), тем не менее имелась определенная тенденция к повышению количества *Streptococcaceae* ($p = 0,083$), *Lactobacillaceae* ($p = 0,19$), *Enterobacteriaceae*, снижению *Ruminococcaceae* ($p = 0,23$) (рис. 7).

Добавление к терапии рифаксимины обнаружало тенденцию в среднем к 2-кратному снижению относительного количества потенциально проатерогенных бактерий семейств *Clostridiaceae 1* ($p < 0,05$), *Peptostreptococcaceae* ($p < 0,05$; главным образом рода *Clostridium sensu stricto*). Общая численность бактериальных единиц в образцах фекальной микрофлоры после приема антибиотика также имела тенденцию к уменьшению (рис. 8). Тем не менее малый размер сравниваемых групп (4 против 4) не позволяет сделать достоверных выводов. При анализе родов микроорганизмов

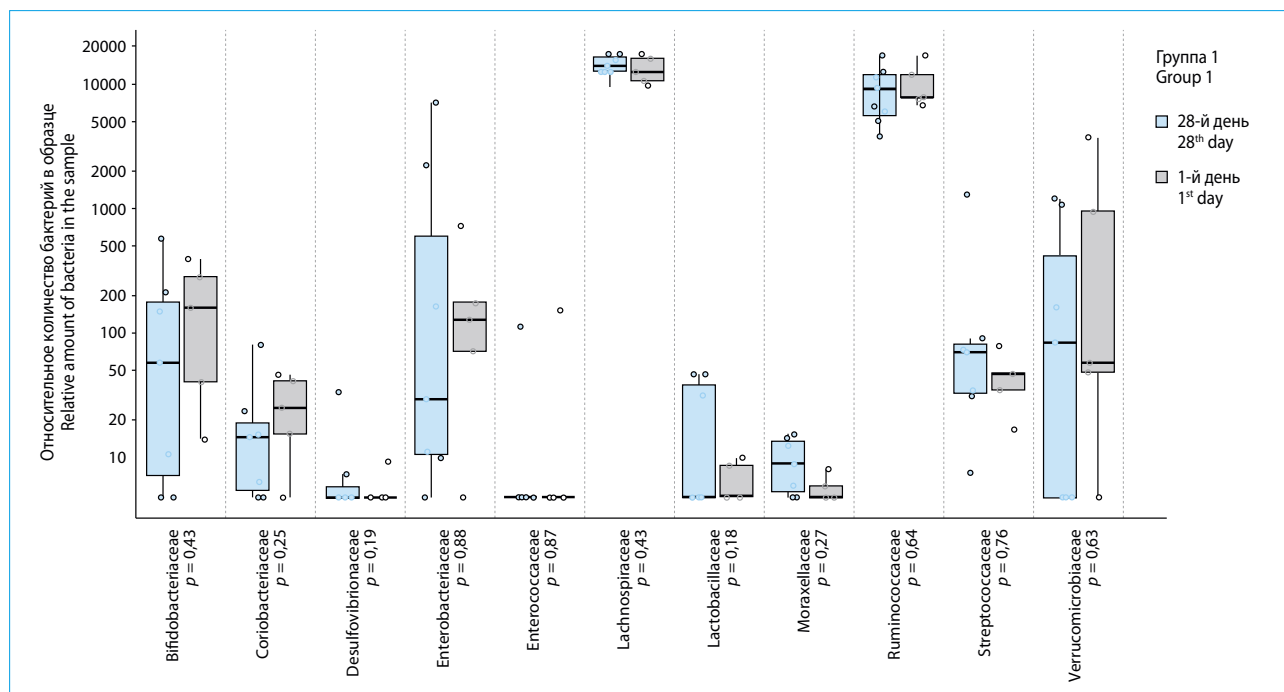


Рис. 6. Сравнение фекальной микрофлоры пациентов с ИБС в динамике, уровень семейств

Fig. 6. Dynamic comparison of the fecal microflora of CHD patients, familial level

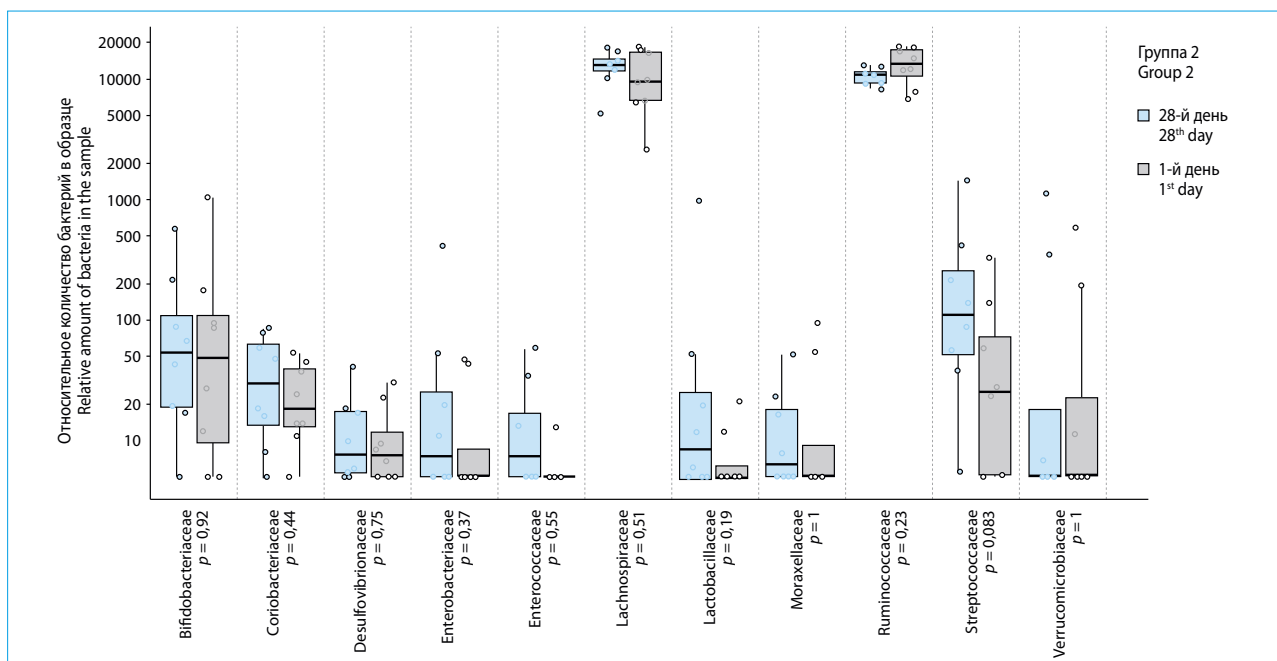


Рис. 7. Сравнение фекальной микрофлоры пациентов с ИБС, получавших пробиотик Флорасан Д, в динамике

Fig. 7. Dynamic comparison of the fecal microflora of CHD patients receiving the Florasan D probiotic

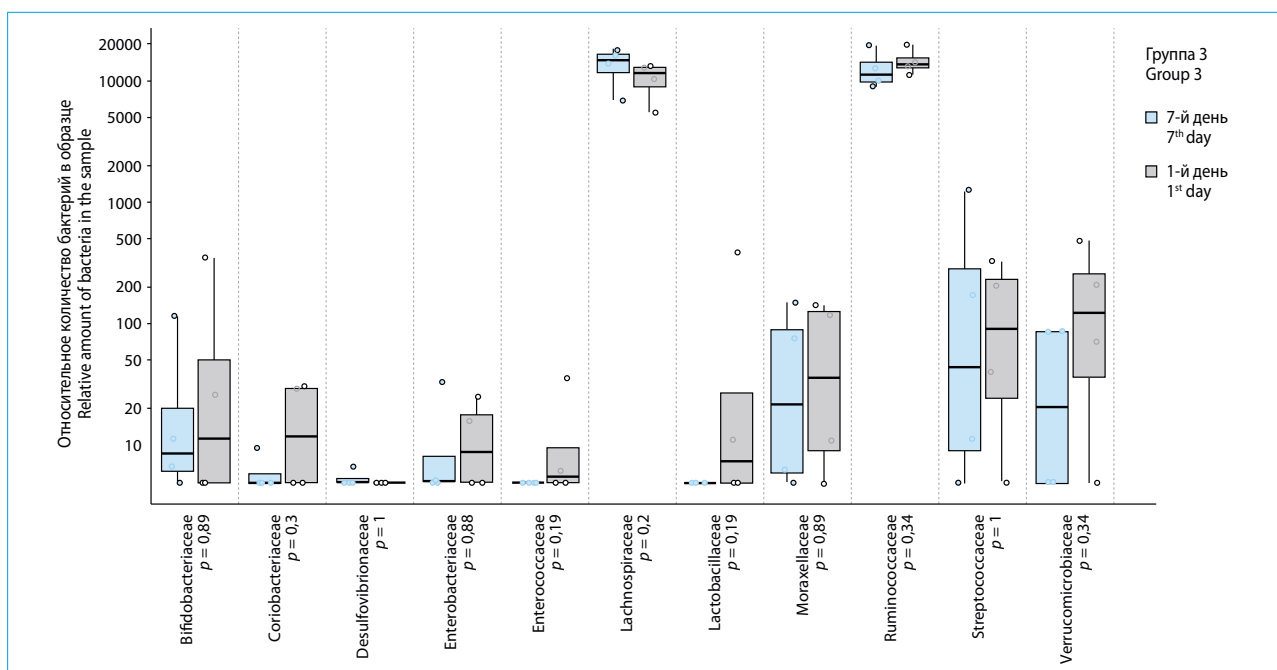


Рис. 8. Сравнение фекальной микрофлоры пациентов с ИБС, получавших рифаксимин, в динамике

Fig. 8. Dynamic comparison of the fecal microflora of CHD patients receiving rifaximin

обнаружена тенденция к снижению бактерий-анаэробов *Clostridium sensu stricto*, *Clostridium XI* ($p = 0,05$), отмечалась тенденция к уменьшению количества *Lactobacillus* ($p = 0,2$) и *Bifidobacterium* ($p = 0,49$).

Последующее применение мультиштаммового пробиотика Флорасан Д в течение 21 дня

статистически значимо не повлияло на изменение состава фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС. Отмечено уменьшение количества в образцах продуцирующих ТМАО бактерий из семейств *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*, наряду с этим снижение количества *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов

Опубликованный ранее фрагмент исследования, проведенного на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, позволил выявить различия в питании у пациентов с ИБС в сравнении со здоровыми людьми. У больных ИБС было отмечено употребление большего количества продуктов - предшественников ТМАО, что согласовалось с увеличением численности микробов — продуцентов триметиламина в образцах фекалий [11].

Настоящее исследование служит продолжением изучения особенностей микробиома пациентов с ИБС и возможностей его коррекции для улучшения прогноза заболевания. Воздействие использованных в исследовании препаратов для изменения состава и метаболизма тонкой и толстокишечной микрофлоры демонстрирует противоречивые результаты.

С учетом данных, полученных ранее, в качестве терапевтических агентов в настоящем исследовании были выбраны рифаксимин и мультиштаммовый пробиотик Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ). В отличие от других антибиотиков, рифаксимин практически не подлещит резорбции и накапливается в высокой концентрации в просвете кишечника, что позволяет минимизировать побочные эффекты терапии. Кроме того, полученные данные относительно изменения микрофлоры кишечника на фоне терапии рифаксимином свидетельствуют об увеличении количества лакто- и бифидобактерий, что позволяет рассматривать указанный препарат в качестве эубиотика [12, 13].

До настоящего времени мультиштаммовый пробиотик Флорасан Д не был изучен с точки зрения возможности снижения сердечно-сосудистого риска, тем не менее существует ряд исследований, подтверждающих благоприятное влияние отдельных бактерий, входящих в его состав, на липидный обмен [14, 15].

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии достоверного эффекта мультиштаммового пробиотика на изменение концентрации ТМАО и состав микрофлоры кишечника, что согласуется с полученными ранее данными в других исследованиях.

При последовательном добавлении к терапии рифаксимины и пробиотика Флорасан Д отмечены благоприятные изменения липидного профиля: уменьшение уровня общего холестерина, проатерогенных ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов. При этом влияния на уровень ЛПВП и агрегацию тромбоцитов не обнаружено. В группе с дополнительной терапией пробиотиком и антибиотиком наблюдалась тенденция к снижению уровня ТМАО, что открывает перспективы для исследований с большим ко-

личеством участников и, вероятно, более длительным применением указанных средств.

Было отмечено изменение фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС в сравнении с относительно здоровыми людьми, что выражается в увеличении количества бактерий — продуцентов триметиламина. Возможно, это обусловлено употреблением указанной группой пациентов большего количества продуктов, содержащих L-карнитин и холин. Соблюдение определенного рациона в течение длительного времени приводит к изменению состава кишечной микрофлоры соответственно потребностям организма, что в данном случае может отражаться в увеличении доли бактерий ТМА-продуцентов.

При попытке терапевтического воздействия на кишечный микробиом наблюдавшиеся изменения в составе фекальной микрофлоры были наиболее выражены после применения рифаксимины. Положительная динамика в виде снижения количества бактерий, потенциально продуцирующих ТМА (*Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Lactobacillaceae*) тем не менее нивелировалась в конечной точке исследования. Ограниченный размер выборки не позволяет сделать однозначных выводов.

Настоящее исследование явилось пилотным и имеет ряд ограничений, например, небольшой объем выборки, отсутствие стандартизации диеты участников, не выполнялась оценка состава пристеночной микробиоты тонкой и толстой кишки ввиду. К ограничениям работы возможно отнести небольшую длительность приема рифаксимины и пробиотика Флорасан Д, можно предположить, что увеличение времени дополнительной терапии сможет повлиять на метаболизм кишечной микрофлоры. Также необходимо учесть, что продукцию триметиламина в кишечнике определяет не столько состав микробиома, сколько наличие у бактерий генов CutC/CutD, способствующих превращению холина и L-карнитина в данный метаболит. Изучение наличия указанных генов у бактерий в рамках настоящего исследования не выполнялось.

Таким образом, применение в качестве дополнительной терапии антибиотика рифаксимин и пробиотика Флорасан Д оказало умеренное положительное влияние на факторы риска прогрессирования атеросклероза и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, такие как уменьшение выраженности дислипидемии, однако не наблюдалось эффекта в отношении влияния на агрегацию тромбоцитов, существенного изменения метаболизма и состава кишечной микрофлоры у пациентов с ИБС.

Ввиду сложности метаболических процессов в среде кишечной микробиоты необходимы эксперименты с регулированием состава и дозы пробиотических штаммов для оценки возможного влияния их на продукцию ТМАО у пациентов с клинически значимым атеросклерозом. Также увеличение длительности приема рифаксимины, возможно, будет способствовать изменению уровня ТМАО.

Литература / References

1. Wilson D.P., Gidding S.S. Atherosclerosis: Is a cure in sight? *J Clin Lipidol*. 2015;9(5 Suppl):S1–4. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.06.010
2. Fialho A., Kochhar G., Schenone A.L., Thota P., McCullough A.J., Shen B. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):412–21. DOI: 10.1007/s10620-017-4828-z
3. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57–63.
4. Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio*. 2015;6(2):e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14
5. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New Eng J Med*. 2013;368:1575–84.
6. Collins H.L., Drazul-Schrader D., Sulpizio A.C., Koster P.D., Williamson Y., Adelman S.J., Owen K., Sanli T., Bellamine A. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(-/-) transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis*. 2016;244:29–37
7. Каших Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(1):8–14. [Kashikh Y.A., Ivashkin V.T. Probiotics, metabolism and the functional condition of cardiovascular system. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(1):8–14 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-8-14
8. Qiu L., Yang D., Tao X., Yu J., Xiong H., Wei H. Enterobacter aerogenes ZDY01 Attenuates Choline-Induced Trimethylamine N-Oxide Levels by Remodeling Gut Microbiota in Mice. *J Microbiol Biotechnol*. 2017;27(8):1491–9. DOI: 10.4014/jmb.1703.03039
9. Tripolt N.J., Leber B., Triebl A., Köfeler H., Stadlbauer V., Sourij H. Effect of Lactobacillus casei Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: An open-label, randomized study. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):141–4.
10. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M., Hulver M.W., Davy K.P. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(12):2357–63.
11. Ивашкин В.Т., Каших Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вопр. питания*. 2019; 88(4): 25–33. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10038 [Ivashkin V.T., Kashikh Ye.A. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 25–33. (In Russ.)]. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10038
12. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491–9. DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4491
13. Масленников Р.В., Друга А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланиян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(3):45–56. [Maslennikov R.V., Driga A.A., Ivashkin K.V., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Arslanyan M.G., Musina N.B., Berezhina Y.N., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(3):45–56 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56
14. Rerksupphaphol S., Rerksupphaphol L.A. Randomized Double-blind Controlled Trial of Lactobacillus acidophilus Plus Bifidobacterium bifidum versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):KC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11867.5728
15. Tomaro-Duchesneau C., Jones M.L., Shah D., Jain P., Saha S., Prakash S. Cholesterol assimilation by Lactobacillus probiotic bacteria: an in vitro investigation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:380316. DOI: 10.1155/2014/380316

Сведения об авторах

Кашух Екатерина Андреевна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: katrin1.10@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1244-0201>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук».
Контактная информация: risamoeba@rambler.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук».
Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, директор лаборатории «Экзакт Лабс».
Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2.

Соболев Павел Дмитриевич — сотрудник лаборатории «Экзакт Лабс».
Контактная информация: pavel.sobolev@exactelabs.com;
117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2.

Гремякова Полина Владиславовна — сотрудник лаборатории «Экзакт Лабс».
Контактная информация: polina.gremyakova@exactelabs.com;
117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kont087@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Ekaterina A. Kashukh* — Post-graduate student, Propae-
deutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: katrin1.10@mail.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: polouektova@rambler.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Anna V. Kudryavtseva — Cand. Sci. (Med.), Laboratory Head, Laboratory of Molecular Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.

Georgiy S. Krasnov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Director, Exacte Labs.
Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, Moscow, Nauchny Proezd, 20, building 2.

Pavel D. Sobolev — Employee, Exacte Labs.
Contact information: pavel.sobolev@exactelabs.com;
117246, Moscow, Nauchny Proezd, 20, building 2.

Polina V. Gremyakova — Employee, Exacte Labs.
Contact information: polina.gremyakova@exactelabs.com;
117246, Moscow, Nauchny Proezd, 20, building 2.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propae-
deutics of Internal Diseases Department, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont087@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Поступила: 25.04.2019 Принята после доработки: 25.05.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 25.04.2019 Revised: 25.05.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Эффективность физиологически активных нутриентов в лечении астенических расстройств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

М.В. Маевская^{1,*}, М.А. Морозова², А.Г. Бениашвили², В.Д. Луньков¹, В.Т. Ивашкин¹

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

² ФГБНУ «Национальный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

В период после обострения хронических заболеваний печени у пациентов часто сохраняются общие симптомы (слабость или утомляемость, плохое настроение, расстройство сна, вегетативные нарушения — астенический синдром). Большой интерес в аспекте профилактики и лечения данной симптоматики в последние годы привлечен к нутрицевтическим продуктам, т.е. продуктам питания или обогащенным пищевым продуктам, оформленным в виде таблеток, саше и т. п.

Цель исследования: изучить эффективность нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Сمارт» в лечении астенического синдрома у амбулаторных пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени с компенсированной функцией и функциональными нарушениями желчного пузыря в период после обострения.

Материалы и методы. Включено 50 пациентов, выполнил программу 41 пациент. Нутрицевтический продукт (куркумин, пиперин, таншонион IIA, холин; стандартизован по куркумину и холину) назначали по 1 табл. 3 раза в день во время еды на 4 недели. Для объективизации общих симптомов использованы опросник D-FIS (Daily Fatigue Scale), четырехмерная шкала оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ), опросник оценки качества жизни SF-36.

Результаты. Через 4 недели курса нутрицевтического препарата «ГЕПАТО Смарт» отмечено статистически значимое снижение усталости по шкале D-FIS ($p = 0,003$), уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4DSQ ($p = 0,005$; $p = 0,006$; $p = 0,003$; $p = 0,003$ соответственно). Качество жизни пациентов по опроснику SF36 также улучшилось за счет как физического, так и психологического компонентов ($p = 0,003$). 16 пациентов продолжили прием препарата еще в течение 8 недель, чтобы сохранить достигнутый результат. В качестве дополнительного эффекта отмечено исчезновение боли в области правого подреберья в тех случаях, когда на момент включения в наблюдательную программу пациенты предъявляли эту жалобу. Профиль безопасности был хорошим, 1/3 пациентов отмечали появление изжоги, которая устранялась при приеме продукта вместе с едой.

Заключение. Нутрицевтический продукт «ГЕПАТО Смарт» у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и функциональными нарушениями желчного пузыря приводит к улучшению общего состояния пациентов за счет достоверного уменьшения усталости и тревоги и повышает качество жизни за счет физического и психического компонентов здоровья.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, астенический синдром, качество жизни, нутрицевтический продукт

Конфликт интересов: наблюдательная программа проведена при поддержке ООО «РМЛ-ИНВЕСТ».

Для цитирования: Маевская М.В., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Луньков В.Д., Ивашкин В.Т. Эффективность физиологически активных нутриентов в лечении астенических расстройств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-50-59>



- Алкогольная нагрузка
- Регулярное нарушение диеты
- Избыточный вес
- Лекарственная нагрузка



Куркумин (из куркумы) — обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, гепатопротективными свойствами, благоприятно влияет на эмоциональный фон

Пиперин (из чёрного перца) — в 2000 раз повышает усвоение куркумина организмом, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами

Таншинон Па (из шалфея многокорневого) — препятствует образованию фиброза печени, обладает антиоксидантным действием

Холин (холина битарtrat) — оказывает прокогнитивный эффект, улучшает функциональное состояние печени

По всем вопросам пишите нам на info@standartzdorovia.ru

www.standartzdorovia.ru



Российское общество по изучению печени



РОПИП®

Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Efficacy of Physiologically Active nutrients in the Treatment of Asthenic Disorders in Patients with Chronic Diffuse Liver Diseases

Marina V. Mayevskaya^{1,*}, Margarita A. Morozova², Alan G. Beniashvili², Valery D. Lunkov¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Over the period after an exacerbation of chronic liver diseases, patients often retain common symptoms (weakness or fatigue, bad mood, sleep disorder, vegetative disorders — asthenic syndrome). In the context of prevention and treatment of these symptoms, such nutraceutical products as enriched foods in the form of tablets, sachets, etc, have been increasingly attracting research attention.

Aim. To study the efficacy of the “Hepato Smart” nutraceutical product for the treatment of asthenic syndrome in outpatients suffering from chronic diffuse liver diseases with compensated function and functional disorders of the gallbladder over the period after exacerbation.

Materials and methods. The study included 50 patients, with 41 of them having completed the program. The nutraceutical product (curcumin, piperine, tanshinone IIA, choline; standardized for curcumin and choline) was assigned 1 pill 3 times a day with meals for 4 weeks. To objectify common symptoms, we used a D-FIS questionnaire (Daily Fatigue Impact Scale), a 4DSQ Four-Dimensional Symptom Questionnaire for assessing distress, depression, anxiety and somatization, and a SF-36 questionnaire for assessing the quality of life.

Results. Following 4 weeks of the “Hepato Smart” course, a statistically significant decrease in fatigue was noted by D-FIS scores ($p = 0.003$), as well as a decrease in the level of distress, depression, anxiety and somatization by 4DSQ scores ($p = 0.005$; $p = 0.006$; $p = 0.003$; $p = 0.003$, respectively). The quality of patients’ life according to the SF36 questionnaire also improved due to both physical and psychological components ($p = 0.003$). 16 patients continued taking the preparation for another 8 weeks to maintain the achieved result. As an additional effect, the disappearance of pain in the right hypochondrium was noted in those cases when patients presented this complaint at the time of inclusion in the observation program. The safety profile was good, 1/3 of the patients noted the appearance of heart-burn, which was eliminated when taking the product with food.

Conclusion. The “Hepato Smart” nutraceutical product improves the general condition of patients with chronic diffuse liver diseases and functional disorders of the gallbladder due to a significant reduction in fatigue and anxiety. It also improves the quality of patients’ life due to the physical and mental components of health.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, asthenic syndrome, quality of life, nutraceutical product

Conflict of interest: the observational program was conducted under the support of RML-INVEST, LLC.

For citation: Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Beniashvili A.G., Lunkov V.D., Ivashkin V.T. Efficacy of Physiologically Active nutrients in the Treatment of Asthenic Disorders in Patients with Chronic Diffuse Liver Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-50-59>

Порядок ведения пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в период обострения и/или декомпенсации хорошо отработан и отражен в российских и международных клинических рекомендациях, которые создаются с учетом этиологии патологического процесса, развития определенных осложнений и т. п. С рекомендациями по ведению пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, осложнениями цирроза печени, хроническими вирусными гепатитами и другими можно ознакомиться на сайтах www.gastro-j.ru, www.rsls.ru. В период после обострения заболевания, когда пациента беспокоят симптомы общего характера, такие как слабость (утомляемость), плохое настроение, расстройство сна, вегетативные нарушения, которые укладываются в понятие «астенический синдром», тактика дальнейшего ведения не столь очевидна для врача, а объективная оценка астенического синдрома и способы его коррекции не систематизированы и не внедрены в широкую клиническую практику. В этот период болезни пациент, как правило, находится в амбулаторных условиях, что также обуславливает определенные особенности ведения.

Астенический синдром всегда нарушает качество жизни и опосредованно может приводить к рецидиву заболевания. Например, чтобы улучшить настроение и общее состояние, пациент с алкогольной болезнью печени в период выздоровления с намерением придерживаться строгой абстиненции может вернуться к приему алкоголя, что спровоцирует обострение заболевания печени, приведет к повторной госпитализации и увеличит бремя экономических затрат государства.

Оптимальной представляется ситуация, при которой амбулаторного пациента регулярно наблюдает врач, оказывая ему не только медицинскую помощь, но и психологическую поддержку. Астенический синдром также целесообразно держать в фокусе внимания. Как правило, при заболеваниях печени он имеет сложное происхождение и включает в себя как органическую (связанную с системным и локальным воспалением), так и функциональную (нарушение оси взаимодействия «печень-мозг») составляющие.

Для уменьшения астенического синдрома назначают общеукрепляющие меры (полноценный сон, прогулки, занятия фитнесом), а также медикаменты

с антиоксидантным/метаболическим действием (например максар, адеметионин и др.) [1–3].

Возможность назначения нутрицевтических продуктов для профилактики и лечения астенических симптомов привлекает большое внимание. Само слово «нутрицевтический» означает комбинацию двух слов: «питание» и «фармацевтика». Нутрицевтический продукт — это продукт питания или обогащенный пищевой продукт, оформленный в виде таблеток, саше и т. п., который не только дополняет диету, но также помогает в лечении или профилактике заболеваний [4]. Многие исследования привели к пониманию потенциальных механизмов действия фармацевтически активных компонентов, содержащихся в пище, способных улучшить здоровье и снизить риск патологических состояний при одновременном улучшении общего самочувствия. Тем не менее не хватает клинических данных с оценкой эффективности и безопасности нутрицевтических продуктов, четкого их определения и единых правил регистрации [5].

Все эти положения послужили основанием для изучения результатов применения в повседневной клинической практике нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Сمارт».

«ГЕПАТО Смарт» в своем составе имеет следующие ингредиенты: куркумин, пиперин, таншинон ПА, холин. Стандартизован по куркумину и холину [6]. Каждый ингредиент нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» имеет долгую и интересную историю применения человечеством. Куркумин обладает выраженным противовоспалительным действием. Антиоксидантные свойства куркумина многообразны: он связывает свободные радикалы и стимулирует синтез антиоксидантных ферментов. Куркумин благоприятно влияет на эмоциональное состояние, уменьшая тревогу и напряжение [7, 8]. Для повышения биологической доступности куркумина в состав «ГЕПАТО Смарт» входит пиперин. Сам пиперин улучшает всасывание многих веществ, в том числе и куркумина, в связи с чем его называют биологическим энхансером (усилителем). В присутствии пиперина доступность куркумина для организма увеличивается на 2000 % [9]. Таншинон Па (действующее начало *Salvia miltiorrhiza*, или красный шалфей) обладает антифибротическими и антиоксидантными свойствами, препятствуя формированию активных форм кислорода [10]. Холин входит в состав ацетилхолина — важнейшего химического агента, который осуществляет передачу электрических сигналов в нервной системе в целом и в мозге в частности. Холин улучшает способность к концентрации внимания, облегчает процессы извлечения из памяти нужной информации в нужное время, а также способствует процессам запоминания нового материала. Печень — это орган, в котором метаболические пути холина и других донаторов метильных групп (метилфолат, метионин и S-адеметионин) наиболее активны, она очень

чувствительна к ограничению их поступления с пищей. Дефицит холина, поступающего с продуктами питания, влияет на сигнальные пути воспаления и способствует эпигенетическим изменениям, модулируя экспрессию генов, участвующих в регуляции стеатоза, фиброза и канцерогенеза [11].

Неинтервенционная наблюдательная программа «Изучение опыта применения нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» в рутинной практике врача у амбулаторных пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени с ее компенсированной функцией и функциональными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта/желчного пузыря на стадии реконвалесценции после обострения» была организована Российским обществом по изучению печени (РОПИП) в партнерстве с лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Цель: изучить эффективность нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» в лечении астенического синдрома у амбулаторных пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени с компенсированной функцией и функциональными нарушениями желчного пузыря в период после обострения.

Задачи:

1. Определить частоту астенического синдрома с применением следующих опросников:

- шкала оценки симптома усталости D-FIS [12];
- четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ [13, 14].

2. Определить качество жизни с применением шкалы оценки качества жизни SF-36 [15].

3. Изучить влияние нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» на проявления астенического синдрома и качество жизни у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Дизайн программы представлен на рисунке 1.

Материалы и методы

В программу включены 50 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и функциональными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта или желчного пузыря, амбулаторно наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета при участии сотрудников лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Центр психического здоровья».

Клинический диагноз пациентам устанавливали на основании существующих рекомендаций. Нутрицевтический продукт «ГЕПАТО Смарт» назначали пациентам с компенсированной функцией печени на амбулаторном этапе их лечения и наблюдения в режиме по 1 табл. 3 раза в день во время еды.

Для объективизации субъективных ощущений пациента (признаков астенического синдрома)

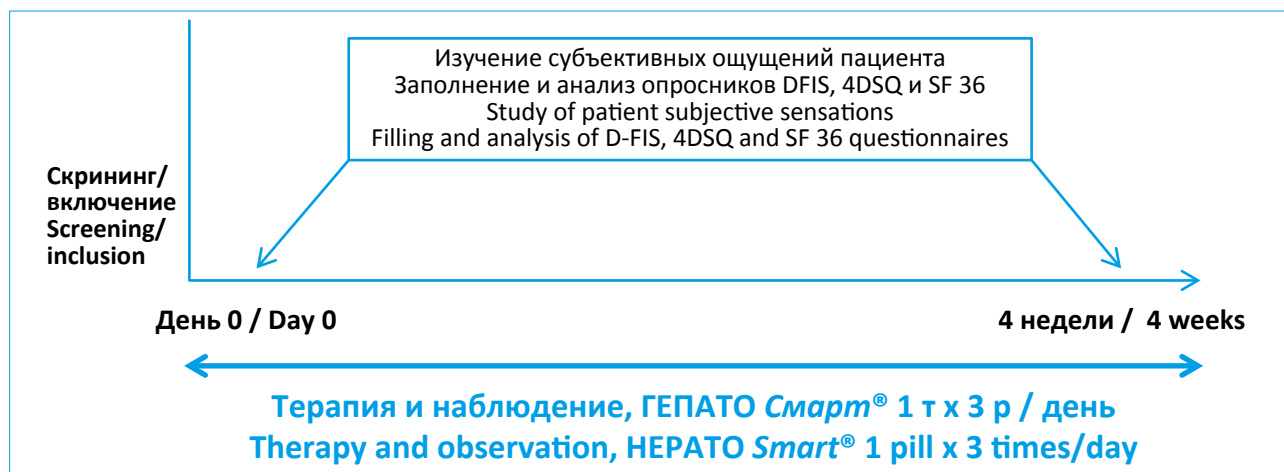


Рис. 1. Дизайн наблюдательной программы

Fig. 1. Survey design

и оценки качества жизни использовали следующие опросники:

- шкала D-FIS (Daily Fatigue Scale) [12],
- четырехмерная шкала оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ) [13, 14],
- шкала оценки качества жизни SF-36 [15].

Заполнение опросников выполняли врачи, которые не задавали наводящих вопросов, не делали подсказок. Через 4 недели после начала лечения в очной или дистанционной форме (посредством телефонного разговора) врач проводил повторную оценку субъективного состояния пациента с помощью данных опросников.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS, версия 25.0. Анализ выборки на нормальность был проведен с использованием критерия Колмогорова — Смирнова, получено ненормальное распределение, в связи с чем для дальнейшего анализа использовали непараметрические статистические критерии. Номинальные переменные представлены в отчете в виде общего количества (n) и процентного соотношения (%) в группе/подгруппе. Количественные переменные представлены в виде медианы (M) и межквартильного интервала (МКИ) или значений минимума и максимума (мин.-макс.).

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика пациентов, включенных в программу. Из 50 включенных пациентов 46 завершили участие в исследовании согласно плану и вошли в окончательную статистическую обработку. Средний возраст пациентов составил 45 (42–55) лет, соотношение мужчин и женщин было 1,2:1. Большинство включенных пациентов наблюдались по поводу неалкогольной жировой болезни печени (18 человек), алкогольной болезни печени (7 человек), нарушения сократительной функции желчного пузыря (9 че-

ловек) и цирроза печени (класс А по Child-Pugh) (5 человек).

19 пациентов (46,3 %) получали медикаментозную терапию. Чаще всего это были препараты урсодезоксихолевой кислоты и ингибиторы протонной помпы (12,1 и 12,1 % соответственно), по показаниям — гипотензивные средства (селективные бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензопревращающего фермента и ангиотензиновых рецепторов, метформин).

Анализ исходных данных, которые описывают субъективные ощущения пациентов, включенных в программу, свидетельствует о том, что все они предъявляли различные жалобы. Медиана ощущения слабости по шкале D-FIS составила 9 (МКИ: 7–11). Особенность шкалы D-FIS в том, что здоровый человек отрицательно отвечает на ее вопросы, поскольку она предоставляет возможность различить ощущение физиологической усталости после напряженного дня от болезненного ощущения слабости. По окончании четырехнедельного курса «ГЕПАТО Смарт» слабость у пациентов статистически значимо уменьшилась ($p = 0,003$).

Опросник 4DSQ позволяет детализировать жалобы пациента и выявить дистресс (стресс, который оказывает негативное влияние на организм), депрессию (часто сочетается с хроническими заболеваниями в целом и с заболеваниями печени и билиарного тракта в частности), тревогу и соматизацию (уход в болезнь или подмену психологического страдания физическими негативными ощущениями).

Согласно полученным результатам тестирования с опросником 4DSQ все пациенты испытывали дистресс, его медиана составила 9 (МКИ: 6–14) баллов. О клинически значимом дистрессе можно говорить в ситуациях, когда пациент набирает 10 баллов и более. Средняя величина в изучаемой нами группе близка к этому значению, при этом верхняя граница МКИ составляла 14 (часть пациентов испытывала выраженный дистресс).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в наблюдательную программу ($n = 46$)
 Table 1. The characteristics of patients included in the survey ($n = 46$)

Параметр Parameter	Характеристика Characteristic
Пол, м/ж: соотношение Sex, m/f: ratio	1,2:1
Возраст, лет: Ме (МКИ) Age, years: Me (IQR)	45 (42–55)
Нозологическая форма Nosological form	
Неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз печени) Non-alcoholic fatty liver disease (hepatic steatosis)	18
Неалкогольная жировая болезнь печени в сочетании с хроническим гепатитом С, успешно леченным безинтерфероновой комбинированной противовирусной схемой Non-alcoholic fatty liver disease combined with chronic hepatitis C, successfully treated with combined antiviral scheme without interferon	1
Алкогольная болезнь печени (стеатоз и стеатогепатит без признаков нарушения функции печени) Alcoholic fatty liver disease (steatosis and steatohepatitis without the signs of liver function violation)	7
Цирроз печени компенсированный (класс А по Child-Pugh) Compensated hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A)	5
- алкогольный - alcoholic	2
- алкогольно-вирусный (вирус гепатита С) - alcoholic-viral (hepatitis C virus)	1
- криптогенный - cryptogenic	1
- вирусный (вирусы В и Дельта, отсутствие репликации) в сочетании с врожденной мальформацией воротной вены и наложением портокавального шунта - viral (B and Delta viruses, no replication) combined with congenital malformation of the portal vein and portacaval shunting	1
ЖКБ: билиарный сладж Gallstone disease: biliary sludge	1
Нарушение сократительной функции желчного пузыря Impaired gallbladder contractile function	9
Сопутствующая терапия ($n, \%$) Concomitant therapy ($n, \%$)	19 (46,3)
УДХК UDCA	5 (12,1)
Селективные бета-адреноблокаторы Selective beta blockers	2 (4,8)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	2 (4,8)
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов Angiotensin receptor blockers	3 (7,3)
Метформин Metformin	2 (4,8)
Ингибиторы протонной помпы Proton pump inhibitors	5 (12,1 %)
Шкала DFIS, Ме (МКИ) D-FIS scores, Me (IQR)	9 (7–11)
4 DSQ: Ме (МКИ) 4 DSQ: Me (IQR)	
- Дистресс - Distress	9 (6–14)
- Депрессия - Depression	2 (1–2)
- Тревога - Anxiety	6 (4–8)
- Соматизация - Somatization	11 (9–15)

Продолжение таблицы 1

Параметр Parameter	Характеристика Characteristic
SF-36: Me (МКИ) SF-36: Me (IQR)	
- Физический компонент здоровья - Physical health	32,86 (30,12–36,40)
- Психологический компонент здоровья - Mental health	41,24 (39,18–42,82)

Примечание: Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал, n — абсолютное количество, м — мужчины, ж — женщины.

Note: Me — median, IQR — Interquartile Range, n — absolute number, m — male, f — female.

Через месяц лечения медиана дистресса уменьшилась до 4 баллов, а значения МКИ перестали выходить за границы 10 и составили 1–8 баллов. Эта разница оказалась статистически значимой ($p = 0,005$). Депрессия наблюдалась у трети включенных в исследование пациентов и была выражена незначительно, медиана составила 2 балла, МКИ 1–2. Этот показатель согласно 4DSQ находится на границе клинически значимого: депрессия расценивается как клинически значимая, если пациент набирает более 2 баллов. Через месяц приема «ГЕПАТО Смарта» медиана для депрессии составила 0, результат клинически значим. Хороший эффект получен при анализе результата воздействия нутрицевтического продукта на такие составляющие 4DSQ, как тревога и соматизация: медиана 6 и 11 соответственно в начале программы; 2 и 5 соответственно через 4 недели лечения, $p = 0,020$ и 0,026 соответственно.

Качество жизни пациентов улучшилось через 4 недели лечения «ГЕПАТО Смарта» со-

гласно опроснику SF36 как по физическому, так и по психологическому компоненту. Исходно медиана физического компонента составила 32,86 (МКИ: 30,12–36,40), через 4 недели лечения — 39,73 (МКИ: 35,21–43,61), $p = 0,003$; для психологического компонента исходно медиана составила 41,24 (МКИ: 39,18–42,82), после лечения — 51,36 (48,88–53,94), $p = 0,003$ (таблица 2).

Таким образом, применение нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарта» в течение 4 недель по 1 табл. 3 раза в день во время еды приводит к уменьшению астенического синдрома благодаря значимому уменьшению слабости (усталости), дистресса, депрессии, тревоги и соматизации, а также к улучшению качества жизни согласно результатам тестирования по опроснику SF36.

В рамках расширения наблюдательной программы мы проанализировали результаты применения «ГЕПАТО Смарта» через 8 и 12 недель у 16 пациентов, которые решили продолжить прием продукта

Таблица 2. Результаты применения нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарта» в течение 4 недель ($n = 46$)

Table 2. The results of “Hepato Smart” nutraceutical product application during 4 weeks ($n = 46$)

Показатель Indicator	До начала лечения Before treatment	4 недели 4 weeks	Значение p p value
D-FIS	9 (7–11)	3 (2–5)	0,003
4DSQ:			
- Дистресс, М (МКИ)	9 (6–14)	4 (1–8)	0,005
- Distress, Me (IQR)			
- Депрессия, М (МКИ)	2 (1–2)	0 (0–1)	0,006
- Depression, Me (IQR)			
- Тревога, М (МКИ)	6 (4–8)	2 (0–4)	0,003
- Anxiety, Me (IQR)			
- Соматизация, М (МКИ)	11 (9–15)	5 (1–8)	0,003
- Somatization, Me (IQR)			
SF-36:			
- Физический компонент здоровья, М (МКИ)	32,86 (30,12–36,40)	39,73 (35,21–43,61)	0,003
- Physical health			
- Психологический компонент здоровья, М (МКИ)	41,24 (39,18–42,82)	51,36 (48,88–53,94)	0,003
- Mental health			

Примечание: Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал, n — абсолютное количество, критерий Краскела — Уоллиса.

Note: Me — median, IQR — Interquartile Range, n — absolute number, Kruskal–Wallis test.

Таблица 3. Результаты применения нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Сمارт» в интервалах 0–4, 4–8, 8–12 недель лечения

Table 3. The results of “Hepato Smart” nutraceutical product application during 0–4, 4–8, 8–12 weeks

D-FIS 0–4 нед (<i>n</i> = 41) D-FIS 0–4 weeks (<i>n</i> = 41) <i>p</i> = 0,003	D-FIS 4–8 нед (<i>n</i> = 16) D-FIS 4–8 weeks (<i>n</i> = 16) <i>p</i> = 0,140	D-FIS 8–12 нед (<i>n</i> = 16) D-FIS 8–12 weeks (<i>n</i> = 16) <i>p</i> = 0,077	D-FIS 0–12 нед (<i>n</i> = 16) D-FIS 0–12 weeks (<i>n</i> = 16) <i>p</i> = 0,003
Дистресс 1–4 нед Distress 1–4 weeks <i>p</i> = 0,005	Дистресс 4–8 нед Distress 4–8 weeks <i>p</i> = 0,010	Дистресс 8–12 нед Distress 8–12 weeks <i>p</i> = 0,180	Дистресс 0–12 нед Distress 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
Депрессия 1–4 нед Depression 1–4 weeks <i>p</i> = 0,006	Депрессия 4–8 нед Depression 4–8 weeks <i>p</i> = 0,083	Депрессия 8–12 нед Depression 8–12 weeks <i>p</i> = 1,0	Депрессия 0–12 нед Depression 0–12 weeks <i>p</i> = 0,006
Тревога 1–4 нед Anxiety 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	Тревога 4–8 нед Anxiety 4–8 weeks <i>p</i> = 0,020	Тревога 8–12 нед Anxiety 8–12 weeks <i>p</i> = 0,063	Тревога 0–12 нед Anxiety 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
Соматизация 1–4 нед Somatization 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	Соматизация 4–8 нед Somatization 4–8 weeks <i>p</i> = 0,026	Соматизация 8–12 нед Somatization 8–12 weeks <i>p</i> = 0,038	Соматизация 0–12 нед Somatization 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
SF36: ФКЗ 1–4 нед SF36:PH 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ФКЗ 4–8 нед SF36:PH 4–8 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ФКЗ 8–12 нед SF36:PH 8–12 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ФКЗ 0–12 нед SF36:PH 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
SF36: ПКЗ 1–4 нед SF36:MH 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ПКЗ 4–8 нед SF36:MH 4–8 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ПКЗ 8–12 нед SF36:MH 8–12 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ПКЗ 0–12 нед SF36:MH 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003

Примечание: ФКЗ — физический компонент здоровья, ПКЗ — психологический компонент здоровья.

Note: PH — Physical health, MH — Mental health.

в связи с его хорошим субъективным эффектом (таблица 3).

Полученные результаты показали, что клинический эффект «ГЕПАТО Смарт» достигается к 4-й неделе применения и поддерживается в дальнейшем на фоне продолжения его приема, что обеспечивает пациентам хорошее качество жизни. В дополнение к этим результатам следует отметить, что все пациенты отмечали уменьшение или исчезновение боли в верхних отделах живота и/или правом подреберье на фоне приема нутрицевтического продукта. В задачи наблюдательной программы не входила систематизированная оценка этого симптома.

Профиль безопасности был хорошим, 1/3 пациентов отмечала появление изжоги, которая устранялась при приеме продукта вместе с едой. Один пациент из-за изжоги вышел из программы. Восемь пациентов были не доступны для контрольного опроса через 4 недели участия в программе и исключены из анализа данных.

Обсуждение полученных результатов

В течение последних лет увеличилась продолжительность жизни людей, обозначились новые медицинские проблемы. Одна из них — это более высокие требования к качеству жизни, которое тесно связано с общими симптомами, часть которых можно объединить термином «астенический синдром». Мы понимаем этот термин как совокупность

симптомов общего характера: слабость (усталость), расстройства настроения (тревога, депрессия, нарушения сна), дистресс. В гастроэнтерологии астенический синдром подробно исследован при синдроме раздраженного кишечника, показано как существенно психоэмоциональный статус влияет на течение заболевания, что требует коррекции ведения таких пациентов [16].

Для объективной оценки общих симптомов или компонентов астенического синдрома применяются различные опросники. Шкала D-FIS проста в использовании и позволяет оценивать степень выраженности слабости (усталости) в течение каждого дня, дает исходное описание симптома и эффективно оценивает результаты воздействия на него. Четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ) был разработан группой голландских ученых для разграничения этих состояний и апробирован в условиях первичного звена здравоохранения. Опросник состоит из 50 пунктов, позволяющих оценивать выраженность симптомов в течение последних 7 дней по четырем доменам: дистресс, депрессия, тревога и соматизация. Заполнение опросника требует всего 10 минут [13]. Данный опросник дает врачу любой специальности возможность провести скрининг психоэмоциональных нарушений у своих пациентов и оптимизировать оказываемые им меры помощи. Русскоязычная версия была валидизирована согласно существующим стандартам [14].

Шкала D-FIS и опросник 4DSQ представляют нам более информативными в оценке астенического синдрома у пациентов с хроническими заболеваниями в сравнении с визуально-аналоговыми шкалами, которые применялись в большом количестве исследований по оценке усталости (слабости) и эффективности мер воздействия на нее при хронических диффузных заболеваниях печени [2, 3]. Именно их применение мы оцениваем как наиболее обоснованное у участников наблюдательной программы.

На амбулаторном этапе после обострения хронического заболевания пациент нуждается в продолжении медицинского наблюдения, психологической поддержке и адаптации к обычной жизни. В этом периоде хронического заболевания на первый план клинической картины выходят неспецифические процессы, свидетельствующие о физиологическом дисбалансе, требующим восстановительного лечения, которое принципиально отличается от терапевтических стратегий в остром периоде болезни. Основное отличие в отсутствии четкой мишени в виде явного повреждения органа или системы. В эту фазу заболевания нужна помощь организму в целом, восстановление ресурсов компенсации и адаптации. Реабилитационные мероприятия можно поделить на поведенческие (образ жизни) и терапевтические (питание, нутрицевтические продукты). В этом аспекте применение стандартизованных нутрицевтических продуктов становится особенно актуальным, по сути их можно отнести к категории активных ингредиентов пищи. Целью восстановительной терапии, как уже было сказано, служит коррекция базовых физиологических процессов, например восстановление баланса оксидант-антиоксидантной системы, уменьшение системного воспаления, укрепление иммунной системы, что в клинической картине проявляет себя снижением выраженности таких симптомов, как общая слабость (усталость), снижение работоспособности, неустойчивое настроение, низкая стрессоустойчивость.

Таким образом, терапия в реабилитационном периоде предполагает воздействие на несколько мишеней и требует веществ, обладающих плеiotропным действием. Примером такого продукта служит «ГЕПАТО Сمارт». В его составе присутствуют куркума и черный перец. Издавна специи применяются не только для обогащения вкусовых качеств приготовленных блюд, их целебные свойства общеизвестны. В частности, куркума (куркумин) обладает сильными антиоксидантными свойствами, обеспечивает защиту ДНК и матричной РНК от повреждения свободными радикалами, ингибирует провоспалительные цитокины, активирует глутатионтрансферазу [17, 18]. Черный перец (пиперин) служит природным биологическим эн-

хансером, он способен усиливать позитивные эффекты куркумина и других соединений. Сам пиперин показал в эксперименте свою антиоксидантную активность [19]. Отдельную роль в композиции играет холин, или витамин В₄, — предшественник ацетилхолина, одного из основных нейромедиаторов, обеспечивающих нашу эффективную когнитивную функцию — интерес к жизни и познанию. Шалфей (таншинон ПА) подавляет синтез оксида азота и стимулирует экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота [20], снижает продукцию свободных радикалов и активного кислорода [21]. Состав «ГЕПАТО Смарт» предполагает у него системный антиоксидантный эффект. Опосредовано этот эффект может реализоваться через улучшение общего самочувствия — уменьшение астенического синдрома. В нашей работе продемонстрированы статистически значимые уменьшение слабости (усталости) по шкале D-FIS и уменьшение дистресса, депрессии, тревоги и соматизации согласно вопроснику 4DSQ. Этот эффект наступает быстро — уже через 4 недели. Продолжение терапии частью пациентов было продиктовано их желанием сохранить достигнутый эффект, что подтверждено в исследовании. Мы не можем сейчас объективно оценить продолжительность последствия «ГЕПАТО Смарт» — насколько долго сохраняется достигнутый результат после окончания приема нутрицевтического продукта. Это планируется сделать в последующих работах. Целесообразно провести корреляцию между улучшением субъективного самочувствия пациентов и их лабораторными данными, как это было сделано в наблюдательной программе изучения свойств природного антиоксиданта, лекарственного препарата МАКСАР [1]. Изучение лечебных свойств активных ингредиентов пищи представляется перспективным.

Заключение

По результатам выполненной нами работы можно сделать заключение о том, что нутрицевтический продукт «ГЕПАТО Смарт» у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и функциональными нарушениями желчного пузыря приводит к улучшению общего состояния пациентов за счет достоверного уменьшения усталости и тревоги и повышает качество жизни за счет физического и психического компонентов здоровья.

Разработка принципов ведения амбулаторных пациентов с хроническими заболеваниями печени после обострения, изучение роли поведенческой и нутрицевтической поддержки, а также влияния нутрицевтических продуктов на системное воспаление и роль кишечной микробиоты в этом процессе должны стать объектами дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Луньков В.Д., Крыжановский С.П., Пирогова И.Ю., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Бениашвили А.Г., Морозова М.А. Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «MAXAR»). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(5):77–97. [Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Lunkov V.D., Kryzhanovskiy S.P., Pirogova I.Y., Pavlov C.S., Zharkova M.S., Beniashvili A.G., Morozova M.A. Antioxidants in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases (the Results of the “MAXAR” Observational Program). Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(5):77–97 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-77-97]
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Kobalava Z.D., Uspenskiy Y.P., Fominih J.A., Rozanov A.V. et al. Open-label study of ademetonine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018;64(3):208–19. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
3. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. J Indian Med Assoc. 2013;111(12):856–9.
4. DeFelice S.L. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. Trends Food Sci Technol 1995;6(2):59–61.
5. Santini A., Cammarata S.M., Capone G. et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(4):659–672. DOI: 10.1111/bcp.13496
6. <http://fp.crc.ru> RU.77.99.11.003.E.000793.02.17 от 17.02.2017
7. Wu A., Noble E.E., Tyagi E., Ying Z., Zhuang Y., Gomez-Pinilla F. Curcumin boosts DHA in the brain: Implications for the prevention of anxiety disorders. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(5):951–61. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.12.005
8. Ng Q.X., Koh S.S.H., Chan H.W., Ho C.Y.X. Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(6):503–8. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.12.071
9. Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P.S. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med. 1998;64(4):353–6.
10. Shi M.J., Dong B.S., Yang W.N., Su S.B., Zhang H. Preventive and therapeutic role of Tanshinone IIA in hepatology. Biomed Pharmacother. 2019;112:108676. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108676
11. Mehedint M.G., Zeisel S.H. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(3):339–45. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283600d46
12. Fisk J.D., Doble S.E. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). Qual Life Res. 2002 ;11(3):263–72.
13. Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C., Penninx B.W., Hermens M.L., van Boeijen C.A., van Balkom A.J., van der Klink J.J., Stalman W.A. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. BMC Psychiatry. 2006;6:34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1590008/>
14. Яхно Н.Н., Смуглевич А.Б., Терлуин Б., Рейхардт Д.В., Захарова Е.К., Андриященко А.В., Парфенов В.А., Замеград М.В., Арнаутков В.С. Первичный скрининг пациентов, страдающих автономными (вегетативными) расстройствами, в условиях повседневной амбулаторной неврологической практики РФ (СТАРТ 1): применение русскоязычной версии четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (The Four Dimensional Symptoms Questionnaire). Журнал неврологии и психиатрии. 2014;12:112–22. [Yakhno N.N., Smulevich A.B., Terluin B., Reikhardt D.V., Zakharova E.K., Andryushchenko A.V., Parfenov V.A., Zamegrad M.V., Arnautov V.C. Primary screening of patients suffering from autonomic (vegetative) disorders in the context of everyday outpatient neurological practice of the Russian Federation (START 1): the use of the Russian-language version of the 4DSQ four-dimensional symptoms questionnaire of distress, depression, anxiety and somatization. Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;12:112-22 (in Russ.).]
15. SF36. URL: http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html
16. Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(1):12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22 [Morozova M.A., Rupchev G.Y., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Y.A., Okhlobyatina O.Z., Ivashkin V.T. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol, Hepatol Coloproctol. 2017;27(1):12–22 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22
17. Motterlini R., Foresti R., Bassi R., Green C.J. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2000;28(8):1303–12.
18. Joe B., Vijaykumar M., Lokesh B.R. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004;44:97–111.
19. Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(8):735–48.
20. Yin Y., Huang L., Liu Y., Huang S., Zhuang J., Chen X., Zhang L., Wu H., Shao F., Zhao Z. Effect of tanshinone on the levels of nitric oxide synthase and acetylcholinesterase in the brain of Alzheimer's disease rat model. Clin Invest Med. 2008;31(5):E248–57.
21. Jiang P., Li C., Xiang Z., Jiao B. Tanshinone IIA reduces the risk of Alzheimer's disease by inhibiting iNOS, MMP-2 and NF-κBp65 transcription and translation in the temporal lobes of rat models of Alzheimer's disease. Mol Med Rep. 2014;10(2):689–94.

Сведения об авторах

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

Контактная информация: liver.orc@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: margmorozova@gmail.com;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Бениашвили Алан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Луньков Валерий Дмитриевич — младший научный сотрудник Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vdlunkov@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

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

Контактная информация: kont07@yandex.ru;
19991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Marina V. Mayevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: liver.orc@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Laboratory Head, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: margmorozova@gmail.com;
115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Alan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: beniashvilia@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Valery D. Lunkov — Junior Researcher, Centre for Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: vdlunkov@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

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.

Contact information: kont07@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Поступила: 01.07.2019 Принята после доработки: 15.07.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 01.07.2019 Revised: 15.07.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Клеточная реконструкция слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки: 12 лет после первого опыта внедрения в клиническую практику

Д.В. Вышегородцев¹, А.М. Кузьминов¹, С.И. Ачкасов¹, Е.А. Коган², В.Ю. Королик^{1,*}, Г.Т. Сухих³

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» 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

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Цель исследования: изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных семейным аденоматозом толстой кишки (САТК) с клеточной реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки.

Материалы и методы. 57 пациентам, страдающим САТК, применен метод лечения, который предусматривает при выполнении колпроктэктомии сохранение нижеампулярного отдела прямой кишки, мукозэктомии и реконструкцию слизистой оболочки методом клеточной трансплантации. Осуществлялся эндоскопический мониторинг: сроки эндоскопического наблюдения составили 19–120 месяцев (медиана — 44,3 месяца). Проводили морфологические и иммуногистохимические исследования. Изучали отдаленные функциональные результаты лечения (аноректальная манометрия (профилометрия)). При помощи опросника SF-36 было проведено анкетирование пациентов и изучение их качества жизни

Результаты. На основании проведенных исследований установлено, что применение клеточной трансплантации приводит к реконструкции слизистой оболочки прямой кишки в достаточно короткие сроки: через 4 недели после операции у 44/57 (77,2 %) пациентов эндоскопическая картина соответствовала неизменной слизистой оболочке прямой кишки. У 13/57 (22,8 %) пациентов полная реконструкция слизистой оболочки наступила через 8–12 недель после операции. Отмечено отсутствие роста полипов в сохраненной части прямой кишки. Поздние осложнения развились только у 5 (9,4 %) пациентов. Хорошие функциональные результаты (приемлемая частота дефекации, отсутствие признаков анальной инконтиненции и ночной дефекации) отмечены у 48/53 (90,6 %) больных. Качество жизни было на достаточно высоком уровне у 90,6 % больных.

Заключение. Предложенный метод лечения САТК позволил значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, мезенхима, клеточная трансплантация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Ачкасов С.И., Коган Е.А., Королик В.Ю., Сухих Г.Т. Клеточная реконструкция слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки: 12 лет после первого опыта внедрения в клиническую практику. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):60–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-60-65>

Cellular Reconstruction of the Rectal Mucosa during surgical Treatment of Familial Adenomatosis of the Colon: 12 Years after the First Experience of Introduction into Clinical Practice

Dmitry V. Vyshegorodtsev¹, Alexander M. Kuzminov¹, Sergey I. Achkasov¹, Evgenya A. Kogan², Vyacheslav Yu. Korolik^{1,*}, Gennady T. Sukhikh³

¹ State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh, Moscow, Russian Federation

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

³ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. To study long-term results of surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis (FAP) with the cell reconstruction of the rectal mucosa.

Materials and methods. 57 FAP patients were subjected to treatment, which involved colectomy, the preservation of the lower rectal ampulla, mucosectomy and the reconstruction of the mucosa by cell transplantation. Endoscopic monitoring was carried out, with the endoscopic observation covering the period of 19–120 months (median — 44.3 months). Morphological and immunohistochemical studies were conducted. The long-term functional results of treatment (anorectal manometry (profilometry)) were studied. The patients were surveyed using the SF-36 questionnaire to monitor the quality of their life.

Results. Our results show that the use of cell transplantation leads to the reconstruction of the rectal mucosa over a fairly short time: in 44/57 (77.2 %) patients, the endoscopic picture corresponded to the unchanged rectal mucosa 4 weeks after the surgery. In 13/57 (22.8 %) patients, a complete mucosal reconstruction was achieved 8–12 weeks after the surgery. The absence of polyp growth in the preserved part of the rectum was observed. Late complications developed only in 5 (9.4 %) patients. Good functional results (acceptable frequency of defecation, lack of signs of anal incontinence and nocturnal defecation) were observed in 48/53 (90.6 %) patients. The quality of life was at a fairly high level in 90.6 % of patients.

Conclusion. The proposed method of FAP treatment allowed the immediate and long-term treatment results to be improved significantly.

Keywords: familial adenomatous polyposis, mesenchyme, cell transplantation

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

For citation: Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Achkasov S.I., Kogan E.A., Korolik V.Yu., Sukhikh G.T. Cellular Reconstruction of the Rectal Mucosa during surgical Treatment of Familial Adenomatosis of the Colon: 12 Years after the First Experience of Introduction into Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):60–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-60-65>

Арсенал хирургических методов в лечении семейного аденоматоза толстой кишки (САТК) невелик. Это обусловлено наследственным характером этого заболевания [1] и неизбежным развитием рака толстой кишки при несвоевременном лечении. Поэтому только удаление всей толстой кишки способно гарантировать этим больным возможность избежать развития рака этого органа. Многолетний поиск баланса между этим принципом и возможностью сохранить естественную кишечную дефекацию при хирургическом лечении САТК, избавив пациентов от постоянной илеостомы, привел к тому, что в 1978 году была предложена операция колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара [2]. Позднее, с внедрением в хирургическую технику циркулярных сшивающих аппаратов, было предложено сохранять участок прямой кишки протяженностью 2 см над зубчатой линией и формировать резервуароректальный механический анастомоз при помощи сшивающего аппарата [3].

Эта техника значительно упростила формирование анастомоза, и многие авторы стали отдавать предпочтение этому методу. Отрицательным моментом этой операции является сохранение наданального участка прямой кишки, что грозит развитием рака в этой зоне в отдаленной перспективе.

Последующее наблюдение за оперированными пациентами подтвердило эту угрозу [4–10]. Тем не менее в настоящее время эта операция стала основным методом хирургического лечения САТК и опыт ее выполнения исчисляется тысячами пациентов. Несмотря на это, операции с формированием тонкокишечных резервуаров по-прежнему сопровождаются большим числом послеоперационных осложнений, достигающих 34 % даже в известных центрах колопроктологии [11]. При этом послеоперационные осложнения в зоне тонкокишечного резервуара и анастомоза зачастую являются причиной развития поздних осложнений, которые приводят к неэффективности резервуара и формированию илеостомы [11, 12].

Эти данные стали основанием для разработки в 2006 году нового способа операции, позволяющего улучшить результаты лечения. При выполнении колпроктэктомии нами было предложено сохранить нижнеампулярного отдела прямой кишки с максимальным сохранением нервно-рефлекторных структур этой анатомической зоны. Обязательным этапом операции было удаление всей слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки (мукозэктомия) и последующая ее реконструкция методом клеточной трансплантации. С этой целью

во время операции в мышечный футляр прямой кишки проводилась аллотрансплантация суммарной культуры фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы различного (печеночного и костномозгового) происхождения, обогащенной стволовыми и прогениторными предшественниками [13]. В настоящее время, по истечении двенадцатилетнего периода времени наблюдения за оперированными пациентами, необходимо оценить эффективность предложенного метода, состояние реконструированной слизистой оболочки прямой кишки, изучить отдаленные функциональные результаты и качество жизни.

Цель исследования заключается в изучении отдаленных результатов хирургического лечения больных САТК с клеточной реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки.

Материалы и методы исследования

Данное исследование основано на анализе результатов обследования и хирургического лечения, а также динамического наблюдения 57 пациентов с диагнозом семейный аденоматоз толстой кишки, оперированных в соответствии с разработанным протоколом лечения за период с декабря 2006 по май 2015 г.

Критерии включения в исследование: пациенты, страдающие САТК; согласие пациента на участие в исследовании и применение клеточной трансплантации. Критерии невключения: тяжелая дисплазия полипов или рак нижнеампулярного и среднеампулярного отделов прямой кишки, наличие местнораспространенного рака ободочной кишки или распространенного злокачественного процесса, недостаточность анального сфинктера 2–3-й степени, психические заболевания, выраженные метаболические нарушения у пациента, наличие десмоидных опухолей брыжейки тонкой кишки.

После колпроктэктомии выполнялась мукозэктомия сохраненной части прямой кишки. Этот этап операции выполнялся по двум различным методам. Первый метод мукозэктомии предусматривал эвагинацию частично мобилизованной прямой кишки на промежность, что позволяет выполнить этот этап операции, не оставляя участков слизистой оболочки. Анастомоз накладывается между оставшейся частью прямой кишки и тонкокишечным резервуаром при помощи механического циркулярного сшивающего аппарата. Операция завершается формированием превентивной илеостомы. Второй метод мукозэктомии выполнялся в тех случаях, когда эвагинация прямой кишки на промежность была невозможна, и мукозэктомия проводилась трансанально через 1,5–2 месяца после операции.

Проявления и сроки репарации слизистой оболочки сравнивались с результатами лечения пациентов, у которых не применялась клеточная трансплантация. В отдаленные сроки прослежены 53/57 (93 %) пациента после закрытия илеостомы. Сроки

наблюдения составили 19–120 месяцев (медиана — 44,3 месяца). Эндоскопический контроль осуществлен всем 53 прослеженным пациентам, выполнены морфологические и иммуногистохимические исследования (индекс пролиферации по Ki67 и экспрессия Oct4, Vim, CD34 и CD117). При помощи опросника SF-36 было проведено анкетирование пациентов и изучение их качества жизни.

Результаты исследования и их обсуждение

При эндоскопическом исследовании установлено, что через 4 недели после операции у 44/57 (77,2 %) пациентов эндоскопическая картина соответствовала неизменной слизистой оболочке прямой кишки. У 13/57 (22,8 %) пациентов полная реконструкция слизистой оболочки наступила через 8–12 недель после операции. Таким образом, через 3 месяца после операции у всех пациентов отмечена полная реконструкция слизистой оболочки. У больных без применения клеточной трансплантации формирование эпителиальной выстилки прямой кишки констатировано только через 9–12 месяцев после мукозэктомии прямой кишки.

Морфологические исследования продемонстрировали высокие темпы репарации слизистой оболочки прямой кишки у оперированных пациентов по сравнению с контрольной группой и подтвердили данные эндоскопического наблюдения. Сравнительные иммуногистохимические исследования, проведенные нами ранее, показали, что индекс пролиферации по Ki67 и экспрессия Oct4, Vim, CD34 и CD117 на ранних сроках после операции (1 месяц) были достоверно выше в строме и эпителии среди больных с применением клеточной реконструкции слизистой по сравнению с пациентами без ее применения. Таким образом, установлено, что применение клеточной трансплантации приводит к реконструкции слизистой оболочки прямой кишки в достаточно короткие сроки, от 4 до 12 недель после операции. Результаты этого исследования были представлены нами ранее [14].

Интраоперационных осложнений в исследуемой группе пациентов не было. Не отмечено каких-либо серьезных особенностей течения ближайшего послеоперационного периода, серьезных отклонений в лабораторных показателях и аллергических реакций.

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде отмечены у 16/57 (28 %) пациентов (табл. 1). Летальных исходов не было. Только у 2/57 (3,5 %) пациентов развились осложнения, соответствующие III степени по Clavien — Dindo. У остальных диагностированы осложнения I и II степени, которые не потребовали серьезных лечебных мероприятий.

При эндоскопическом контроле в течение 19–120 месяцев (медиана — 44,3 месяца) развития аденоматозных полипов в сохраненной части пря-

мой кишки и тонкокишечном резервуаре не выявлено ни в одном наблюдении. Поздние осложнения развились у 5 (9,4 %) пациентов (табл. 2). 3/53 (5,7 %) пациентки оперированы по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости с последующим благоприятным исходом.

У 2/53 (3,8 %) пациентов констатирована неэффективность тонкокишечного резервуара. У одного из них диагностирован свищ тонкокишечного резервуара с образованием гнойных полостей в тазу, которые дренировались во влагалище. Это осложнение потребовало формирования илеостомы.

Еще у 1 пациента поводом для илеостомии стала хроническая рецидивирующая стриктура резервуароректального анастомоза.

Таким образом, на основании приведенных данных, предложенный новый метод хирургического лечения САТК с использованием клеточной биотехнологии позволил добиться хороших непосредственных результатов. Частота непосредственных ближайших осложнений в зоне анастомоза и тонкокишечного резервуара составила лишь 3,5 %. При этом не было ни одного случая несостоятельности резервуароректального анастомоза. Частота

неэффективности тонкокишечного резервуара в отдаленном периоде была на низком уровне и составила всего 3,8 %.

Функциональные результаты имели четкую тенденцию к улучшению к 12 месяцам после закрытия илеостомы. Частота стула была приемлемой у подавляющего числа пациентов. 53 % оперированных больных отмечали стул от 2 до 6 раз в сутки. Подавляющее число пациентов, 48/53 (90,6 %), констатировало отсутствие клинических признаков анальной инконтиненции. Через 12 месяцев после закрытия илеостомы никто из пациентов не соблюдал диету и не использовал медикаментозную антидиарейную коррекцию. Только 2/53 (3,8 %) пациента имели проявления анального недержания и в ночное время использовали прокладки.

Для изучения функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки (ЗАПК) в покое и при волевом сокращении проводилось аноректальная манометрия (профилометрия). Проведен анализ результатов профилометрии в зависимости от метода мукозэктомии сохраненной части прямой кишки. Выявлены статистически значимые снижения показателей среднего давления

Таблица 1. Характеристика ранних послеоперационных осложнений

Table 1. Characteristics of early postoperative complications

Осложнение по степени сложности Clavien – Dindo Grades of complications according to the Clavien – Dindo classification	Осложнение Complication	Число пациентов Number of patients
Степень I Grade I	Гипертермия тела Body's hyperthermia	8 (14 %)
	Раневая инфекция Wound infection	3 (5,3 %)
Степень II Grade II	Кровотечение из демукозированной прямой кишки Demucosed rectal bleeding	1 (1,8 %)
	Несостоятельность тонкокишечного резервуара Enteric disruption	2 (3,5 %)
	Парез кишечника Enteroparesis	2 (3,5 %)
Степень III-а Grade III-a	Кровотечение из демукозированной прямой кишки Demucosed rectal bleeding	1 (1,8 %)
Степень III-б Grade III-b	Перфорация тонкой кишки Small intestine perforation	1 (1,8 %)

Таблица 2. Характер поздних послеоперационных осложнений (прослежено 53 пациента)

Table 2. Characteristics of late postoperative complications (53 patients surveyed)

Осложнение Complication	Мужчины Men	Женщины Women	Общее число Total
Спаечная тонкокишечная непроходимость Adhesive small bowel obstruction	—	3	3 (5,7 %)
Свищ тонкокишечного резервуара Enteric fistula	—	1	1 (1,9 %)
Стриктура анастомоза Anastomotic stricture	1	—	1 (1,9 %)
Всего Total	1	4	5 (9,4 %)

и максимального давления в анальном канале в покое и среднего давления в анальном канале при волевом сокращении в группе больных с эвагинационной мукозэктомией прямой кишки по сравнению с трансанальной мукозэктомией. Однако клинических признаков недостаточности анального сфинктера у этой группы больных не было.

Анкетирование проводилось перед операцией с формированием тонкокишечного резервуара, через 3 и 12 месяцев после закрытия превентивной илеостомы. Через 3 месяца после закрытия превентивной илеостомы статистически достоверное снижение качества жизни отмечено только по шкале PF (Физическое функционирование), $91,08 \pm 12,3$ балла до начала хирургического лечения против $83,21 \pm 20,54$ балла после закрытия илеостомы ($p = 0,002$). По всем остальным шкалам достоверных различий в оценке уровня качества жизни не выявлено. Через 12 месяцев после закрытия превентивной илеостомы выявлено достоверное улучшение качества жизни по шкале МН (Психическое здоровье), $62,92 \pm 16,52$ балла до начала хирургического лечения САТК против $72,2 \pm 16,43$ балла после закрытия илеостомы ($p = 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что несмотря на проведенное хирургическое лечение с удалением толстой кишки, качество жизни больных САТК, оперированных с применением нового метода, практически не пострадало. Только у 5 (9,4 %) пациентов качество жизни признано неудовлетворительным, что было обусловлено у 2 из них развившейся неэффективностью тонкокишечного резервуара, у — 1 синдромом короткой кишки в результате операции по поводу десмоидной фибромы брыжейки тонкой кишки, у — 2 диарейный синдром на фоне хронического панкреатита и выраженных дисбиотических нарушений.

Выводы

Таким образом, на основании приведенных данных очевидно, что предложенный новый метод хирургического лечения САТК с использованием

клеточной биотехнологии позволил добиться хороших непосредственных результатов. Частота гнойных осложнений в зоне анастомоза и тонкокишечного резервуара составила лишь 3,5 %.

Данное обстоятельство является важным, так как в литературе по-прежнему повсеместно подчеркивается, что гнойные осложнения в зоне резервуара и резервуароректального анастомоза значительно ухудшают отдаленные функциональные результаты лечения, являясь причиной неэффективности тонкокишечного резервуара, которая в нашем исследовании составила 3,5 %.

Данный метод хирургического лечения САТК продемонстрировал высокую эффективность, возможность реконструкции слизистой оболочки в сохраненной части прямой кишки после мукозэктомии. При наблюдении за больными САТК с реконструированной слизистой оболочкой прямой кишки рост аденоматозных полипов не отмечен ни в одном случае (медиана наблюдения — 44,3 месяца). Хорошие функциональные результаты (примемлемая частота дефекации, отсутствие признаков анальной инконтиненции и ночной дефекации) отмечены у 48/53 (90,6 %) больных. У этих же 48/53 (90,6 %) пациентов зарегистрирован высокий уровень качества жизни и отсутствие социальной изоляции.

Несомненно, что улучшения функциональных результатов удалось добиться за счет сохранения дистальной части прямой кишки и нервно-рефлекторных связей этой анатомической зоны. Сохранение дистальной части прямой кишки приводит к отсутствию натяжения кишки в зоне анастомоза, что является главным фактором, способствующим снижению частоты осложнений зоны резервуара и резервуароректального анастомоза. Но, несмотря на достигнутые хорошие результаты, принимая во внимание многообразие внекишечных проявлений этого заболевания и риск развития новообразований в анальном канале, тонкокишечном резервуаре и других отделах желудочно-кишечного тракта, всем этим пациентам требуется регулярное пожизненное медицинское наблюдение.

Литература / References

1. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. Хирург. 2017;(3):14–24. [Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuz'minov A.M. Familial adenomatous polyposis. Khirurg. 2017;(3):14–24 (In Russ.)].
2. Parks A.G., Nicholls R.J. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. Br. Med. J. 1978;2:85–8.
3. Heald R.J., Allen D.R. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. Br. J. Surg. 1986;73:571–2.
4. Ganschow P., Trauth S., Hinz U., Schaible A., Büchler W., Kadmon M. Risk Factors Associated With Pouch Adenomas in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. Dis Colon Rectum. 2018;61(9):1096–101.
5. Ault G.T., Nunoo-Mensah J.W., Johnson L., Vukasins P., Kaiser A., Beart R.W. Adenocarcinoma arising in the middle of ileoanal pouches: report of five cases. Dis Colon Rectum. 2009;52(3):538–41.
6. Banasiewicz T., Marciniak R., Kaczmarek E., Krokowicz P., Paszkowski J., Lozynska-Nelke A., Gronek P., Plawski A., Drews M. The prognosis of clinical course and the analysis of the frequency of the inflammation and dysplasia in the intestinal J-pouch at the patients after restorative proctocolectomy due to FAP. Int J Colorectal Dis. 2011;26(9):1197–203.
7. Cherki S., Glehen O., Moutardier V., François Y., Gilly F.N., Vignal J. Pouch adenocarcinoma after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. Colorectal Dis. 2003;5(6):592–4.
8. Lee S.H., Ahn B.K., Chang H.K., Baek S.U. Adenocarcinoma in ileal pouch after proctocolectomy for familial adenomatous polyposis: report of a case. J Korean Med Sci. 2009;24(5):985–8.
9. Pommaret E., Vienne A., Lefevre J.H., Sogni P., Florent C., Desaint B., Parc Y. Prevalence and risk factors for adenomas in the ileal pouch and the afferent loop after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis. Surg Endosc. 2013;27:3816–22.
10. Tajika M., Niwa Y., Bhatia V., Tanaka T., Ishihara M., Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients

- with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6774–83.
11. Fazio V.W., Kiran R.K., Remzi F.H., Coffey J.C., Heneghan H.M., Kirat H.T., Manilich E., Shen B., Martin S.T. Ileal Pouch Anal Anastomosis. Analysis of Outcome and Quality of Life in 3707 Patients. *Ann. Surg.* 2013;257:679–85.
 12. van Balkom K.A., Beld M.P., Visschers R.G., van Gemert W.G., Breukink S.O. Long-term results after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis at a young age. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(9):939–47.
 13. Шельгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капüller Л.Л., Сухих Г.Т. Семейный аденоматоз толстой кишки: хирургическое лечение с применением клеточной трансплантации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2012;22(6):53–8. [Shelygin Yu.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Kapuller L.L., Sukhikh G.T. Familial adenomatosis coli: surgical treatment with cellular transplantation. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2012;22(6):53–8 (In Russ.)].
 14. Коган Е.А., Вышегородцев Д.В., Файзуллина Н.М., Демур Т.А., Кузьминов А.М., Шельгин Ю.А., Сухих Г.Т. Клеточная реконструкция слизистой оболочки прямой кишки у больных семейным аденоматозом толстой кишки: эндоскопия, морфология, иммуногистохимия. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2014;2:103–9. [Kogan E.A., Vyshegorodtsev D.V., Fayzullina N.M., Demura T.A., Kuzminov A.M., Shelygin Yu.A., Sukhikh G.T. Cellular reconstruction of the rectal mucosa in patients with familial adenomatosis of the colon: endoscopy, morphology, immunohistochemistry. *Cell technology in biology and medicine* 2014;2:103–9 (In Russ.)].

Сведения об авторах

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: vyshegorodtsev@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.

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>

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Achkasovy@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Коган Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: koganevg@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 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.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 117198, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>

Information about the authors

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of General Coloproctology with a Group for Studying the Familial adenomatous Polyposis, A.N. Ryzhikh State Scientific Centre of Coloproctology.
Contact information: f.vyshegorodtsev@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

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

Sergey I. Achkasov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Colon Oncology and Surgery, A.N. Ryzhikh State Scientific Centre of Coloproctology.
Contact information: Achkasovy@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

Evgenya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: koganevg@gmail.com; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.

Vyacheslav Yu. Korolik* — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of General Coloproctology with a Group for Studying the Familial adenomatous Polyposis, A.N. Ryzhikh State Scientific Centre of Coloproctology.
Contact information: v.korolik@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Gennady T. Sukhikh — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: 117198, Moscow, 4 Akademika Oparina str.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>

Поступила: 26.06.2019 Принята после доработки: 11.07.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 26.06.2019 Revised: 11.07.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимногоотягощения?

О.П. Алексеева*, Д.В. Пикулев

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные о взаимном отягощающем влиянии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

Основные положения. Сочетание ИБС и ГЭРБ является распространенной клинической ситуацией. В последние годы появляется все больше информации, свидетельствующей о неслучайности сосуществования обоих заболеваний. Помимо общих факторов риска, установлен целый ряд патофизиологических механизмов, обуславливающих патогенетическую связь ИБС и ГЭРБ. Рефлюксная болезнь вносит неблагоприятный вклад в течение хронической ИБС, в том числе повышая риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Доказано совпадение эпизодов ишемии миокарда на ЭКГ с эпизодами изжоги, выявлена корреляция патологического рефлюкса и депрессии сегмента ST, показана триггерная роль рефлюкса в отношении приступов стенокардии и нарушений сердечного ритма. Проаритмические влияния ГЭРБ на миокард объясняются дисбалансом вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического тонуса. В свою очередь, как стабильная стенокардия, так и перенесенный ИМ способствуют более агрессивному и рефрактерному течению рефлюкс-эзофагита (РЭ) и являются триггерами возникновения рефлюксных симптомов.

Заключение. В основе коморбидного течения ИБС и ГЭРБ лежат сложные ассоциации, эта клиническая ситуация характеризуется синдромом взаимного отягощения. Учитывая высокую распространенность сочетания обоих заболеваний, представляется актуальной выработка патогенетически обоснованных подходов к ведению данной категории пациентов.

Ключевые слова: ГЭРБ, ИБС, патогенетическая связь, синдром взаимного отягощения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеева О.П., Пикулев Д.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимного отягощения? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>

Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a “Mutual Burden” Syndrome?

Olga P. Alekseeva*, Dmitry V. Pikulev

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim. This review aims to generalize data on the mutual aggravating effect on the course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and coronary heart disease (CHD).

General findings. The combination of CHD and GERD is a common clinical situation. In recent years, more and more information has appeared indicating a non-accidental character of the comorbidity of both diseases. In addition to common risk factors, a number of pathophysiological mechanisms have been established that determine a pathogenetic relationship between CHD and GERD. Reflux disease contributes adversely to chronic coronary heart disease, e.g. by increasing the risk of developing myocardial infarction (MI). The co-occurrence of myocardial ischemia episodes (registered by ECG) with those of heartburn has been identified. A correlation between pathological reflux and ST segment depression has been found. A trigger role of reflux in relation to angina attacks and heart rhythm disturbances has been determined. The pro-arrhythmic effects of GERD on the myocardium are explained by an imbalance of the autonomic nervous system with a predominance of the parasympathetic tone. In turn, both stable angina and myocardial infarction contribute to a more aggressive and refractory course of reflux esophagitis (RE), thus triggering reflux symptoms.

Conclusion. The comorbid course of coronary heart disease and GERD is based on complex associations; this clinical

cal situation is characterized by a mutual burden syndrome. Given the high prevalence of a combination of both diseases, it seems relevant to develop pathogenetically substantiated approaches to the management of this category of patients.

Keywords: GERD, coronary heart disease, pathogenetic relationship, mutual burden syndrome

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

For citation: Alekseeva O.P., Pikulev D.V. Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a "Mutual Burden" Syndrome? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>

Важнейшей особенностью современной патологии человека является преобладание хронических болезней с различными сочетаниями у одного и того же пациента. Возникновению полиморбидности способствует высокая встречаемость сосуществующих болезней. Одним из глобальных заболеваний по праву считается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Диапазон оценок распространенности ГЭРБ в мире на 2014 год составил 18,1–27,8 % в Северной Америке, 8,8–25,9 % в Европе, 2,5–7,8 % в Восточной Азии, 8,7–33,1 % на Ближнем Востоке, 11,6 % в Австралии и 23,0 % в Южной Америке [1].

К сожалению, широких эпидемиологических исследований коморбидного течения ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС) не проводилось. По разным данным, частота подобного сочетания колеблется от 24,2 % у пациентов с острой болью в груди до 69 % среди больных ИБС с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке [2, 3]. Таким образом, сосуществование ИБС и ГЭРБ является распространенной клинической ситуацией.

Исторически сочетание ИБС и ГЭРБ рассматривалось с позиции дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке. Актуальность этой проблемы сохраняется, что подтверждается тенденцией к росту числа госпитализированных пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) с одновременным уменьшением количества больных, у которых этот диагноз верифицируется [4].

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на неслучайность сосуществования обоих заболеваний. К настоящему времени установлен целый ряд патофизиологических механизмов, как обуславливающих патогенетическую связь ИБС и ГЭРБ, так и способствующих их взаимному отягощению.

Влияние ГЭРБ на течение ИБС

Общая распространенность ишемических изменений на ЭКГ у больных ГЭРБ составляет около 1,1 %, у половины из этой категории пациентов возникают приступы так называемой «связанной стенокардии» [5]. В основе возникновения связанной стенокардии лежит эзофагокардиальный рефлекс, обусловленный раздражением пищевода и развитием вследствие этого коронарospазма. У больных с атеросклерозом коронарных артерий по этому

механизму происходит дополнительное нарушение перфузии миокарда (Chauhan A., 1996) [6].

В многочисленных работах в ходе эзофагокардиомониторирования больных ИБС в сочетании с ГЭРБ обнаружено совпадение эпизодов ишемии миокарда на ЭКГ с эпизодами изжоги, выявлена корреляция патологического рефлюкса и депрессии сегмента ST, показана триггерная роль рефлюкса в отношении приступов стенокардии и нарушений сердечного ритма [7–9].

Как известно, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод является одной из причин развития эзофагоспазма (ЭС) [10]. У пациентов с вариантной стенокардией обнаружена связь по времени периодов спазма пищевода с эпизодами ЭКГ-регистрируемой ишемии [11].

Одновременно было установлено, что при нарушении моторики пищевода у больных ИБС возможно формирование порочного круга: ЭС провоцирует ишемию миокарда, которая, в свою очередь, способствует новым эпизодам спазма пищевода [11]. Кроме того, боль при ЭС может вызывать нарушение коронарного кровотока в результате усиления адренергической активности в целом за счет повышения частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Усугублению ишемии миокарда способствует десатурация кислорода, сопровождающая 60 % эпизодов рефлюкса [12].

Таким образом, имеющиеся данные убедительно демонстрируют, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс у больных ИБС способен вызвать нарушение кровоснабжения миокарда. Вследствие этого у пациентов с ГЭРБ и ИБС при учащении рефлюксов закономерно наблюдается снижение порога возникновения стенокардии, увеличение показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, отмечается более длительная продолжительность ишемических эпизодов [2, 9].

Кроме того, пациенты с сочетанием ИБС и ГЭРБ характеризуются наименьшей толерантностью к физической нагрузке по результатам велоэргометрической пробы по сравнению с больными с изолированно протекающими заболеваниями [9].

В то же время у значительной части больных ИБС в сочетании с ГЭРБ отмечаются боли в груди без сопутствующих ишемических изменений на ЭКГ, хотя самими больными они могут расцениваться как приступ стенокардии. Почти в половине случаев — это некардиальные боли, связанные

с рефлюксом, висцеральной гиперчувствительностью пищевода или пищеводной дисмоторикой [2].

Возможны также проявления висцеро-висцеральной гипералгезии, когда сосуществующие альгогенные условия в двух внутренних органах могут взаимно усиливать болевые симптомы [13].

Отягощающее влияние ГЭРБ на течение ИБС может быть обусловлено и формированием проаритмогенного потенциала, реализация которого происходит при учащении и усилении рефлюксов. Установлено, что наличие рефлюкс-эзофагита (РЭ) способствует появлению ЭКГ-признаков усиления электрической нестабильности миокарда в виде снижения variability сердечного ритма, что сопровождается повышенным риском возникновения аритмий у больных ИБС [7, 14–16]. Проаритмические влияния на миокард объясняются во многом развивающимся при ГЭРБ дисбалансом вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического тонуса [17].

В свете вышеприведенных данных значительный интерес представляет роль ГЭРБ в развитии острых форм ИБС.

В 2003 г. в работе S. Johansson и соавт. впервые был выявлен повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов среднего возраста в ближайшие дни после появления у них рефлюксных симптомов. Авторы, однако, пришли к окончательному выводу, что продромальные ишемические симптомы были неверно истолкованы как проявления гастроэзофагеального рефлюкса, поэтому ГЭРБ не является самостоятельным предиктором ИМ [18].

В 2016 году на Тайване завершилось крупнейшее на сегодняшний день демографическое изучение ГЭРБ в качестве фактора риска ИМ. Когорта исследования включала 54 422 больных ГЭРБ. Оказалось, что ГЭРБ прямо связана с повышенным риском возникновения ИМ (ОР = 1,48; 95 % ДИ: 1,31–1,66) [19].

Предполагается несколько объяснений этой негативной ассоциации.

Во-первых, весьма вероятен вклад рефлекторных воздействий на коронарный кровоток и рефлюкс-индуцированных нарушений ритма, описанных выше.

Во-вторых, увеличение частоты случаев развития ИМ на фоне ГЭРБ может быть обусловлено системным воспалительным процессом, индуцированным РЭ. Уровень провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α) существенно повышен у пациентов с эрозивным РЭ. Повышенные уровни IL-1 β и IL-8 обнаружены также при неэрозивной форме ГЭРБ, где роль воспаления слизистой оболочки пищевода гораздо менее очевидна [20]. В свою очередь, системная воспалительная реакция способствует как нестабильности атеросклеротических бляшек, так и увеличению в целом сердечно-сосудистого риска.

В-третьих, не исключается индукция ГЭРБ эндотелиальной дисфункции, что подтверждается

значимым повышением уровня эндотелина-1 и продуктов перекисного окисления липидов, снижением уровня метаболитов оксида азота у больных ИБС в сочетании с ГЭРБ [21].

Не меньшую роль играет влияние пищеводной дисмоторики, сопутствующей ГЭРБ, на течение ИБС. Так, например, при наблюдении за группой пациентов с ИБС в сочетании с моторной дисфункцией пищевода в течение 2 лет у 20 % из них развились негативные кардиальные события, включавшие внезапную сердечную смерть, ИМ, операции коронарного шунтирования и процедуры ангиопластики [22].

Как минимум существует еще один, неоднозначный, механизм взаимодействия ГЭРБ и ИБС.

В последние годы сложилось мнение, что патологический ночной рефлюкс во время сна может представлять собой отдельную клиническую форму ГЭРБ. Помимо респираторных симптомов ночная ГЭРБ ассоциирована с различными проблемами со сном. Более того, обнаружено обратное влияние инсомнии на ГЭРБ — депривация сна способствует гипералгезии пищевода к кислотной перфузии [23].

Наибольший интерес в плане эзофагокардиального взаимодействия представляет вопрос об ассоциации гастроэзофагеального рефлюкса с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), который приводит к развитию апноэ/гипопноэ и рецидивирующей гипоксемии.

Однозначных мнений по взаимосвязи, частоте встречаемости и течению СОАС у пациентов с ГЭРБ на данный момент нет. Однако в одном из последних популяционных исследований, которое включало наблюдение за 2640 жителями Скандинавии в течение 9-летнего периода, обнаружено, что возникновение или появление новых симптомов СОАС было наиболее распространено среди испытуемых с ночными симптомами ГЭРБ. С другой стороны, во время эпизодов СОАС создаются благоприятные условия для усиления гастроэзофагеального рефлюкса [24, 25].

Если рассматривать эпидемиологию СОАС среди населения в целом, то установлено, что его распространенность колеблется от 9 до 38 % с превалированием у мужчин. Она увеличивается с возрастом и в некоторых группах пожилых пациентов достигает 90 % у мужчин и 78 % у женщин [26].

В последние годы открыты механизмы связи СОАС с нейрокогнитивной, эндокринной, сердечно-сосудистой системами и метаболическими нарушениями. Доказано, что СОАС не просто усугубляет течение сердечной недостаточности (СН), способствует нарушениям ритма сердца, являясь предиктором возникновения и рецидива фибрилляции предсердий, но и повышает риск общей смертности вне зависимости от причин [27, 28].

СОАС вносит неблагоприятный вклад и в течение ИБС: частота, продолжительность приступов стенокардии, количество эпизодов депрессии

сегмента ST в течение суток и суммарная продолжительность депрессии ST прямо зависят от наличия и тяжести СОАС, при этом отмечается увеличение доли ночной ишемии [29].

Рассматривая сочетание ГЭРБ и ИБС с точки зрения сопутствующих инсомнии и СОАС, вполне обоснованно допустить развитие при этом взаимоотношающейся ситуации вследствие существования патофизиологических механизмов, объединяющих эти три состояния.

Таким образом, не подлежит сомнению, что наличие у пациента с ИБС сопутствующей ГЭРБ вызывает значительное ухудшение течения коронарной патологии.

Влияние ИБС на течение ГЭРБ

Логично предположить, что, в свою очередь, существует влияние ИБС на течение ГЭРБ.

У пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС по данным суточной рН-метрии были выявлены наибольшие отклонения по тяжести гастроэзофагеального рефлюкса (общая частота и продолжительность рефлюксов) по сравнению с изолированным течением ГЭРБ [9]. Как следствие, обнаружена тенденция нарастания степени тяжести эрозивного РЭ в зависимости от функционального класса стенокардии и наличия ИМ в анамнезе [30]. Кроме того, у пациентов с ИБС встречается более частая рефрактерность к лечению сопутствующего эрозивного РЭ [31].

Считается, что ухудшение течения ГЭРБ при ИБС возникает, в том числе, по причине комплексного нарушения моторной функции ЖКТ. Одним из проявлений такой взаимосвязи, приведенным выше, является возникновение эпизодов ЭС под влиянием ишемии миокарда. Кроме того, дисмоторика верхних отделов ЖКТ способствует изменению состава рефлюксата в виде увеличения количества смешанных (слабощелочных и слабокислых) рефлюксов. Это еще одна из причин торпидного течения ГЭРБ при ИБС [31].

Негативное влияние сердечной патологии во многом обусловлено применяемой кардиотропной терапией блокаторами медленных кальциевых каналов, нитратами и дезагрегантами. Дополнительно нарушению резистентности слизистой оболочки пищевода при ИБС способствуют снижение регионального кровотока и гипоксия слизистой, вызванные эндотелиальной дисфункцией [21].

Как результат, у пациентов со стабильной стенокардией или перенесших ИМ значительно повышается относительный риск манифестации ГЭРБ [32].

Существует вполне обоснованное предположение о возможной взаимосвязи ИБС и ГЭРБ на нейрогуморальном уровне. Хорошо известен факт, что мелатонин оказывает огромное влияние на многие факторы, которые имеют прямое отношение к патогенезу ГЭРБ [33]. В то же время при изучении как хронических форм ИБС, так и ОКС установлены различные нарушения про-

дукции мелатонина, которые, вероятно, могут способствовать формированию ГЭРБ или ее обострению [34].

Все это свидетельствует о том, что ИБС не только вызывает более агрессивное течение сопутствующей ГЭРБ, но и может выступать как триггер рефлюксных симптомов.

Влияние антисекреторной терапии ГЭРБ на течение ИБС

В целом ряде исследований установлены позитивные эффекты антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), связанные с купированием эпизодов «связанной стенокардии» и рефлексорных нарушений сердечного ритма. У больных стабильной стенокардией в сочетании с ГЭРБ отмечена эффективность приема ИПП в виде урежения приступов стенокардии, уменьшения потребности в нитроглицерине и общего снижения частоты возникновения болей в груди [30, 35, 36].

Назначение ИПП при сочетании ИБС и ГЭРБ вызывает не только клиническое улучшение, но и способствует повышению толерантности к физической нагрузке в виде увеличения продолжительности нагрузки на тредмиле, как до первых болевых ощущений, так и до появления максимальной депрессии сегмента ST [37]. Большое практическое значение имеет тот факт, что при длительном наблюдении за пациентами с ИБС, получавших ИПП, обнаружено почти 2-кратное уменьшение потребности в оказании неотложной медицинской помощи и случаев госпитализации [38].

В ходе эзофагокардиомониторирования зафиксировано уменьшение рефлюкс-индуцированной ишемии миокарда, снижение частоты и уменьшение продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST при проведении курса лечения омега-3 в дополнение к кардиотропной терапии [2].

По результатам Тайваньского исследования было установлено, что у больных ГЭРБ, которые принимали ИПП, риск развития ИМ был несколько ниже по сравнению с пациентами, не получавшими ИПП (ОР = 0,57) [19].

Улучшение как симптомов, так и коронарного кровотока у больных ИБС в сочетании с ГЭРБ под влиянием ИПП связано, главным образом, с уменьшением повреждения слизистой оболочки пищевода, снижением стимуляции хемо- и механорецепторов, вторичной двигательной реакции с гипертензивными сокращениями мышц пищевода. Вследствие этого, а также в результате угнетения желудочной секреции, происходит уменьшение стимулов для возникновения рефлексорного влияния на миокард.

Рассматриваются и не рефлюкс-зависимые механизмы улучшения кардиальной патологии в результате применения ИПП.

Уменьшение болевых ощущений в груди у больных ИБС на фоне приема ИПП может быть

следствием феномена висцеро-висцеральной гипералгезии, когда при лечебном воздействии на один из взаимодействующих органов проявляется положительный эффект в отношении другого [17]. Кроме того, объяснить причину улучшения симптомов стенокардии может факт стимуляции эндогенной системы анальгезии под влиянием ИПП в виде увеличения уровня β -эндорфина в плазме крови [39].

Немаловажным положительным аспектом антисекреторной терапии является ее влияние на качество жизни пациентов с коморбидной патологией. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании более высокие показатели испытуемых по шкале SF-36 отмечались после курса приема омепразола наряду с общим снижением частоты эпизодов ишемии миокарда. Предполагается, что в улучшение показателей физического здоровья дополнительный вклад вносит уменьшение ИПП разнообразных симптомов, связанных с повреждением желудочно-кишечного тракта, вызванных аспирином [2, 35].

Получены обнадеживающие сведения, что использование ИПП у больных с СН различной этиологии в целом ассоциировано с более низкой сердечной смертностью, чем у лиц без антисекреторной терапии или получавших H₂-гистаминовые блокаторы [40, 41].

Улучшить исходы СН в значительной степени позволяет снижение риска эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что приводит к уменьшению частоты кровотечений и анемий. Обсуждаются также противовоспалительные эффекты ИПП, их непосредственное влияние на миокард.

Таким образом, терапия ИПП, нормализующая рН пищевода, приводит к уменьшению ишемии миокарда, главным образом, за счет устранения феномена «связанной ангины» — висцеро-висцерального эзофагокардиального рефлекса, снижающего коронарную перфузию, но не исключены различные плейотропные воздействия.

С другой стороны, в последнее время стала появляться информация о возможных негативных эффектах ИПП при длительном назначении в отношении ИБС с повышением риска сердечно-сосудистой смертности [42–45]. При этом обнаружено, что взаимодействие между различными представителями ИПП и клопидогремом не достигает статистически значимого уровня [46]. В литературе обсуждается возможность ускоренной кальцификации артериальных сосудов при ГЭРБ вследствие некоторых метаболических эффектов ИПП, в частности гипомагниемии, гипотицианокобаламинемии [47–51]. Предварительные итоги выполненных исследований по проблеме неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с ИПП, подведены в систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2018 г. В обзор включены в общей сложности 22 исследования, в метаанализ вошли

данные 16 исследований на 447 408 участниках. Повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при монотерапии ИПП (без клопидогреля) установлен лишь по результатам наблюдательных исследований, но не по итогам рандомизированных контролируемых исследований. Авторы обзора пришли к выводу, что, вследствие неоднозначности имеющихся на сегодняшний день данных и ввиду отсутствия явных доказательств, преждевременно говорить о наличии четкой связи между терапией ИПП и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [52].

ГЭРБ как предиктор возникновения ИБС

Новые данные, полученные сравнительно недавно, представляют проблему взаимоотношений ИБС и ГЭРБ в несколько ином свете. Результаты некоторых эпидемиологических исследований предварительно указывают на то, что ГЭРБ связана с повышенным риском *последующего* развития ИБС. В одно из таких исследований были включены 12 960 пациентов с ГЭРБ, период наблюдения составил 11 лет. Общая заболеваемость ИБС в когорте ГЭРБ была на 82 % выше, чем в когорте сравнения [53].

Одно из объяснений этой негативной ассоциации заключается в том, что ГЭРБ отражает *метаболический* риск развития в будущем ИБС. В чем это состоит?

С одной стороны, мужской пол, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и злоупотребление алкоголем непосредственно влияют на ГЭРБ; клинические проявления и тяжесть РЭ связаны с метаболическими факторами. Продemonстрирована прямая зависимость между количеством компонентов метаболического синдрома, наличием и степенью тяжести РЭ [54–57]. Среди перечисленных состояний самым значимым независимым предиктором развития РЭ считается абдоминальное ожирение [54]. В дополнение к механическому влиянию увеличенной массы тела на появление рефлюкса, значительную роль в возникновении РЭ играет провоспалительная активность адипоцитов. Из отдельных метаболических показателей положительная корреляция рефлюксных симптомов обнаружена с гипертриглицеридемией, а обратная связь — с уровнем ЛПВП [55, 57].

С другой стороны, ожирение и дислипидемия, гипертензия, диабет, алкоголизм и курение являются общеизвестными факторами риска ИБС.

Таким образом, ГЭРБ, в частности, РЭ, возможно рассматривать как еще один из компонентов метаболического синдрома, увеличивающий степень риска развития ИБС.

Дополнительное подтверждение предположения о ГЭРБ как предикторе ИБС получено в ходе изучения кальцификации коронарных артерий, которое признано независимым фактором риска ИБС [58]. В проспективное исследование был включен 8221 участник, всем им исходно и на протяжении

10 лет в последующем проводились эзофагогастродуоденоскопия и коронарная компьютерная томография для оценки степени кальцификации коронарных сосудов. Более выраженное прогрессирование кальцификации венечных артерий было отмечено у лиц с РЭ. Данная взаимосвязь уменьшалась при дополнительной коррекции на показатели массы тела, окружности талии, наличие гипертонии, уровень HbA1c, холестерина, ЛПНП и триглицеридов, что указывает на значительную роль метаболических факторов в прогрессиру-

нии коронарного кальциноза у лиц с РЭ. Можно предположить, что РЭ является хотя и косвенным, но тесно связанным с ИБС фактором риска [59].

Подводя итог и анализируя накопленные данные о взаимоотношениях ИБС и ГЭРБ, следует признать, что в основе их сосуществования лежат сложные ассоциации. Представляется логичным заключение, что для более полного понимания взаимосвязей и взаимозависимости патологии пищевода и сердца требуется проведение дальнейших масштабных исследований.

Литература / References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–80.
2. Liu Y., He S., Chen Y., et al. Acid Reflux in Patients with Coronary Artery Disease and Refractory Chest Pain. *Internal Medicine*. 2013;52(11):1165–71.
3. Mohammed S.B., Gadad A., Nayak B.S., Beharry V. Prognosis of the Midlife-Elderly from ECG Testing to Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Artery Disease. *J Fam Med Dis Prev*. 2016;2:029.10.23937/2469-5793/1510029.
4. Bhuiya F., Pitts S.R., McCaig L.F. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999–2008. NCHS data brief, no 43. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2010.
5. Kato H., Ishii T., Akimoto T., Urita Y., Sugimoto M. Prevalence of linked angina and gastroesophageal reflux disease in general practice. *World J Gastroenterol*. 2009;15(14):1764–68.
6. Chauhan A., Petch M.C., Schofield P.M. Cardio-oesophageal reflex in humans as a mechanism for “linked angina”. *Eur Heart J*. 1996;17(3):407–13.
7. Гриценгер В.Р., Липатова Т.Е., Губанова Г.В. и др. Функциональные особенности стабильной стенокардии напряжения, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Инновации в науке: сб. ст. по матер. XVIII междунар. науч.-практ. конф. Часть II. Новосибирск: СибАК; 2013:112–20. [Gritzinger R.V., Lipatova T.E., Gubanov G.V. et al. Functional features of angina pectoris associated with gastroesophageal reflux disease. Innovations in science: collected articles on the mater. of XVIII international scienc.-pract. conf. Part II. Novosibirsk: SibAK; 2013:112–20 (In Rus.).]
8. Dobrzycki S., Baniukiewicz A., Korecki J. et al. Does gastroesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? *Int J Cardiol*. 2005;104:67–72.
9. Федосеева О.С. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца: особенности клинического течения и инструментальной диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Fedoseeva O.S. Relationship of gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: features of clinical course and instrumental diagnosis: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2012 (In Rus.).]
10. Фирсова Л.Д., Пичугина И.М., Янова О.Б., Березина О.И., Бордин Д.С. Клинико-патогенетические особенности эзофагоспазма. *Тер арх*. 2015;87(4):36–40. [Firsova L.D., Pichugina I.M., Yanova O.B., Berezhina O.I., Bordin D.S. Clinical and pathogenetic features of esophageal spasm. *Ter arh*. 2015;87(4): 36–40 (In Rus.).]
11. Manfrini O., Bazzocchi G., Luati A., Borghi A., Monari P., Bugiardini R. Coronary spasm reflects inputs from adjacent esophageal system. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*. 2006;290(5):2085–91.
12. Salvado R., Watson T.J., Herbella F. et al. Association of gastroesophageal reflux and O₂ desaturation: a novel study of simultaneous 24-h MII-pH and continuous pulse oximetry. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:854–61.
13. Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G., Fabrizio A., Lapenna D., Tafuri E., Mezzetti A. Viscero-
- visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*. 2010;151(2):307–22.
14. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма. *Клин мед*. 2004;9:33–5. [Kozlova I.V., Loginov S.V., Schwartz Yu.G. Gastroesophageal reflux and the degree of esophagitis in patients with coronary heart disease: effect on myocardial repolarization and heart rate variability. *Klin med*. 2004;9:33–5 (In Rus.).]
15. Chen C.L., Orr W.C., Yang C.C., Kuo T.B. Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(9):1001–6.
16. Еремينا Е.Ю., Зверева С.И., Рябова Е.А. Значение показателей вариабельности сердечного ритма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Мед алф*. 2017;19(2):32–4. [Eremina E.Yu., Zvereva S.I., Ryabova E.A. The value of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Med Alf*. 2017;19(2):32–4 (In Rus.).]
17. Floria M., Barboi O., Grecu M., Cijevski Prelipcean C., Balan G., Drug V.L. Atrial fibrillation and sympathovagal balance in patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(2):88–93.
18. Johansson S., Wallander M.A., Ruigómez A. et al. Is there any association between myocardial infarction, gastro-oesophageal reflux disease and acid-suppressing drugs? *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:973–8.
19. Lei W-Y., Wang J-H., Wen S-H., Yi C-H., Hung J-S., Liu T-T. et al. Risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study. *PLoS One* 2017;12(3):e0173899.
20. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yeran L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;98(5):571–81.
21. Oparin A., Vnukova A. Uloga endotelne disfunkcije u mehanizmu nastanka Gastroezofagusne refluksne bolesti kod bolesnika s koronarnom bolesti srca. *Acta Clin Croat*. 2017;56(4):635–9.
22. Howarth D., Oldfield G., Booker J. et al. Esophageal dysfunction in patients with atypical chest pain investigated with esophageal scintigraphy and myocardial perfusion imaging: an outcome study. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:490–7.
23. Fujiwara Y., Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol*. 2012;47:760–9.
24. Emilsson Ö.I., Bengtsson A., Franklin K.A., Torén K., Benediktsdóttir B., Farkhooy A., Weyler J., Dom S., De Backer W., Gislason T., Janson C. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1347–54.
25. Федорова С.О., Козлова Н.М., Лаврик С.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна, ассоциированный с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Сиб мед журн*. 2016;142(3):5–8. [Fedorova O.S., Kozlova N.M., Lavrik S.Y. Obstructive sleep apnoea associated with gas-

- troesophageal reflux disease. *Sib Med J.* 2016;142(3):5–8 (In Rus.).
26. *Senaratna C.V. et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
 27. *Labarca G., Cruz N.R., Descalzi F.* Compromiso multi-sistémico en apnea obstructive del sueño. *Rev Med Chile.* 2014;142:748–57.
 28. *Pan L., Xie X., Liu D. et al.* Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2016;20:345–53.
 29. *Шайдюк О.Ю.* Влияние синдрома апноэ во сне на клиническое течение и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. *Рос кард журн.* 2012;5(97):70–4. [*Shaidyuk O.Yu.* Sleep apnoea syndrome effect on clinical course and quality of life in patients with coronary heart disease. *Russ J Cardiol.* 2012;5(97):70–4 (In Rus.).]
 30. *Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В.* Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения. *Мед альманах.* 2012;1(20):43–9. [*Pikulev D.V., Alekseeva O.P., Dolbin I.V.* Coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease: features of the combined course. *Med almanas.* 2012;1(20):43–9 (In Rus.).]
 31. *Минущкин О.Н., Шулепова А.Г., Бондарева К.А., Данилов Д.В.* Терапия эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС. *Мед совет.* 2018;14:73–7. [*Minushkin O.N., Shuleshova A.G., Bondarev K.A., Danilov D.V.* Therapy for erosive esophagitis induced by mixed reflux in patients with CHD. *Med Council.* 2018;14:73–7 (In Rus.).]
 32. *Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.A. et al.* Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:58–65.
 33. *Опарин А.А. и др.* Роль мелатонина при коморбидной патологии заболеваний ЖКТ с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Новости медицины и фармации.* 2013;6:89–92. [*Oparin A.A. et al.* Role of melatonin in comorbid pathology of gastrointestinal diseases with hypertension and coronary heart disease. *News of medicine and pharmacy.* 2013;6:89–92 (In Rus.).]
 34. *Михайлова З.Д., Шаленкова М.А.* Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение.* 2017;2(13):39–44. [*Mikhailova Z.D., Shalenkova M.A.* Role of melatonin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology: News. Opinions. Training.* 2017;2(13):39–44 (In Rus.).]
 35. *Budzyński J., Pulkowski G., Suppan K., Fabisiak J., Majer M., Kłopotcka M., Galus-Pulkowska B., Wasielewski M.* Improvement in health-related quality of life after therapy with omeprazole in patients with coronary artery disease and recurrent angina-like chest pain. A double-blind, placebo-controlled trial of the SF-36 survey. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2011;9:77.
 36. *Talwar V., Wurm P., Bankart M.J., Gershlick A.H., de Caestecker J.S.* Clinical trial: chest pain caused by presumed gastroesophageal reflux in coronary artery disease: controlled study of lansoprazole vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:191–9.
 37. *Swiatkowski M., Budzyński J., Kłopotcka M., Pulkowski G., Suppan K., Fabisiak J., Morawski W., Majer M.* Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):524–9.
 38. *Liuzzo J.P., Ambrose J.A., Diggs P.* Proton pump inhibitors for patients with coronary artery disease associated with reduced chest pain, emergency department visits, and hospitalizations. *Clinical cardiology.* 2005;28(8):369–74.
 39. *Budzyński J., Pulkowski G., Kłopotcka M., Augustyńska B., Sinkiewicz A., Suppan K. et al.* Original research Treatment with double dose of omeprazole increases endorphin plasma level in patients with coronary artery disease. *Arch Med Sci.* 2010;6(2):201–07.
 40. *Oudit G.Y., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A.* Use of oral proton pump inhibitors is not associated with harm in patients with chronic heart failure in an ambulatory setting. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(11):1211–5.
 41. *Akiohi Y. et al.* Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005110.
 42. *Shirae T.P., Bullen A.* Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2018;27(4):443–50.
 43. *Shah N.H., Le Pendu P., Bauer-Mehren A., Ghebremariam Y.T., Iyer S.V., Marcus J. et al.* Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015;10(6):e0124653.
 44. *Pello Lázaro A.M., Cristóbal C., Franco-Peláez J.A., Tarín N., Aceña Á., Carda R. et al.* Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One* 2017;12(1):e0169826.
 45. *Комаров А.Л., Шахматова О.О., Мурасеева В., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Панченко Е.П.* Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Тер арх.* 2018;9:92–100. [*Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Muraseeva V., Novikova E.S., Guskova E.V., Panchenko E.P.* Proton pump inhibitors receiving and prognosis of patients after scheduled percutaneous coronary interventions. *Ter arch.* 2018;9:92–100 (In Rus.).]
 46. *Wen H., Jin T., Xue K., Weijie C., Zengzhang L.* Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97:3(e9638).
 47. *Ito T., Jensen R.T.* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:448–57.
 48. *Toh J., Ong E., Wilson R.* Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;3(3):243–53.
 49. *Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Kittanamongkolchai W., Srivali N., Edmonds P.J., Ungprasert P., O'Corragain O.A., Korpaisarn S., Erickson S.B.* Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37:1237–41.
 50. *Драпкина О.М., Шепель Р.Н.* Связь между дефицитом витамина В12, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(1):100–06 [*Drapkina O.M., Shepel R.N.* The Link between Vitamin B12 Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(1):100–06 (In Rus.).]
 51. *Okamoto T., Hatakeyama S., Hosogoe S. et al.* Proton pump inhibitor as an independent factor of progression of abdominal aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis. *PLoS One* 2018;13(7):e0199160.
 52. *Batchelor R., Kumar R., Gilmartin-Thomas J.F.M., Hopper I., Kemp W., Liew D.* Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:780–96.
 53. *Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H.* Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine.* 2016;95(27):e4089.
 54. *Chung S.J., Kim D., Park M.J. et al.* Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 health check-up Koreans. *Gut.* 2008;57:1360–5.
 55. *Nomura M., Tashiro N., Watanabe T., Hirata A., Abe I., Okabe T. et al.* Association of symptoms of gastroesophageal reflux with metabolic syndrome parameters in patients with endocrine disease. *Gastroenterol.* 2014;86:3206.

56. *Mohammadi M., RamezaniJolfaie N., Alipour R., Zarrati M.* Is Metabolic Syndrome Considered to Be a Risk Factor for Gastroesophageal Reflux Disease (Non-Erosive or Erosive Esophagitis): A Systematic Review of the Evidence. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(11):e30363.
57. *Hsieh Y.H., Wu M.F., Yang P.Y. et al.* What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):33.
58. *Osawa K., Nakanishi R., Budoff M.* Coronary Artery Calcification. *Glob Heart.* 2016;11:287–93.
59. *Min Y.W., Song B.G., Kim H.S., Kim K., Lee H., Min B-H. et al.* Associations between reflux esophagitis and the progression of coronary artery calcification: A cohort study. *PLoS One* 2017;12(10):e0184996.

Сведения об авторах

Алексеева Ольга Поликарповна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

Пикuleв Дмитрий Владиславович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

Information about the authors

Olga P. Alekseeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1.

Dmitry V. Pikulev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1.

Поступила: 06.05.2019 Принята после доработки: 10.06.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 06.05.2019 Revised: 10.06.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Причина диареи у пациентки с селективным дефицитом иммуноглобулина А

М.И. Гоник¹, В.С. Щербак², Е.Ю. Юрьева¹, И.М. Картавенко¹, А.С. Тертычный¹,
П.В. Павлов¹, А.Е. Леонович³, Т.Л. Лапина¹, В.Т. Ивашкин¹

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

² АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская поликлиника № 67 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать дифференциальный диагноз причины диареи у пациентки с селективным дефицитом IgA.

Основные положения. Больная 46 лет обратилась с главной жалобой на кашицеобразный стул до 5 раз в день без патологических примесей. При проведении амбулаторной колоноскопии выявлены признаки терминального илеита. В анамнезе — селективный дефицит IgA, дефицит витамина B₁₂. При обследовании в клинике установлен диагноз аутоиммунного гастрита на основании гистологически подтвержденной атрофии тела желудка; снижения сывороточного пепсиногена I и соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, гипергастринемии; дефицита витамина B₁₂; доказанного аутоиммунного тиреоидита (антитела к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе в диагностическом титре), несмотря на отсутствие антител к париетальным клеткам и фактору Касла. Гистологически гиперплазия лимфоидной ткани обнаружена в теле желудка. При колоноскопии эрозивный терминальный илеит, колит, в подвздошной кишке и во всех отделах толстой кишки визуализировалось увеличение лимфоидных фолликулов подслизистого слоя, придающее слизистой оболочке «шероховатый» вид. При гистологическом исследовании констатирована выраженная фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. Установлен клинический диагноз: Основное комбинированное заболевание: 1. Селективный дефицит IgA с узелковой лимфоидной гиперплазией желудка, тонкой и толстой кишки. 2. Аутоиммунный гастрит с эрозиями свода желудка. Дефицит витамина B₁₂. Сопутствующее заболевание: Аутоиммунный тиреоидит.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует важность распознавания узелковой лимфоидной гиперплазии, которая установлена в качестве причины диареи у пациентки с селективным дефицитом IgA после исключения диагноза болезни Крона. В качестве особенности клинического наблюдения следует отметить сочетание аутоиммунного гастрита и аутоиммунного тиреоидита с селективным дефицитом IgA.

Ключевые слова: диарея, селективный дефицит IgA, узелковая лимфоидная гиперплазия, аутоиммунный гастрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гоник М.И., Щербак В.С., Юрьева Е.Ю., Картавенко И.М., Тертычный А.С., Павлов П.В., Леонович А.Е., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Причина диареи у пациентки с селективным дефицитом иммуноглобулина А. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):74–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-74-84>

A Cause of Diarrhea in a Patient with Selective Immunoglobulin A Deficiency

Maxim I. Gonik^{1,*}, Veronika S. Shcherbakha², Elena Yu. Yuryeva¹, Ilona M. Kartavenko¹, Alexander S. Tertychny¹,
Pavel V. Pavlov¹, Anna E. Leonovich², Tatiana L. Lapina¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² "Medsi group" Joint Stock Company, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Polyclinic No. 67, Moscow, Russian Federation

Aim. To present a clinical case with differential diagnosis of the cause of diarrhea in a patient with selective IgA deficiency.

Key findings. A 46-year-old woman complained of a mushy stool without pathological impurities up to 5 times a day. An outpatient colonoscopy revealed signs of terminal ileitis. The patient's medical history included selective IgA and vitamin B₁₂ deficiency. Despite the absence of antibodies to parietal cells and intrinsic factor, a diagnosis of autoimmune gastritis was established on the basis of histologically confirmed atrophy of the stomach; decrease in serum pepsinogen I and the ratio of pepsinogen I to pepsinogen II, hypergastrinemia; vitamin B₁₂ deficiency;

proven autoimmune thyroiditis (antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase in the diagnostic titre). Histologically, lymphoid hyperplasia of the stomach was determined. Colonoscopy revealed erosive terminal ileitis and colitis, as well as an increase in the lymphoid follicles of the sub-mucosal layer in the ileum and all parts of the colon, which gave a rough pattern to the mucosa. Histological examination revealed pronounced follicular hyperplasia of the lymphoid tissue of the ileum and colon. The clinical diagnosis was established as follows. The combined main disease: 1. Selective IgA deficiency with a nodular lymphoid hyperplasia of the stomach, small and large intestine. 2. Autoimmune gastritis with erosions in the gastric fornix. Vitamin B₁₂ deficiency. Concomitant diseases: Autoimmune thyroiditis.

Conclusion. The presented clinical observation demonstrates the importance of recognizing nodular lymphoid hyperplasia, which is established as the cause of diarrhea in a patient with selective IgA deficiency after excluding the diagnosis of Crohn's disease. A specific feature of the presented clinical case is a combination of autoimmune gastritis and autoimmune thyroiditis with selective IgA deficiency.

Keywords: diarrhea, selective IgA deficiency, nodular lymphoid hyperplasia, autoimmune gastritis

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

For citation: Gonik M.I., Shcherbakha B.C., Yuryeva E.Yu., Kartavenko I.M., Tertychny A.S., Pavlov P.V., Leonovich A.E., Lapina T.L., Ivashkin V.T. A Cause of Diarrhea in a Patient with Selective Immunoglobulin A Deficiency. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):74–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-74-84>

Установление причины хронической диареи в гастроэнтерологической практике требует проведения комплексного дифференциального диагноза [1, 2]. Диагностический путь от данного синдрома к нозологической форме часто бывает непростым и продолжительным, если требуется наблюдение за пациентом. Важен отбор ключевых анамнестических данных и необходимых методов исследования. В ряде случаев хроническая диарея может указывать на наличие у пациента иммунодефицитного состояния. Доказанный первичный иммунодефицит, в том числе селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA), нацеливает врача на конкретные гастроэнтерологические заболевания и позволяет определиться с природой диареи [3, 4].

Селективный дефицит IgA — наиболее распространенный первичный иммунодефицит, частота которого у лиц европеоидной расы оценивается как 1 случай на 100–1000 человек [3, 5]. Селективный дефицит IgA определяют как снижение уровня IgA в сыворотке крови при наличии нормальных или повышенных уровней IgG и IgM. У большинства лиц селективный дефицит IgA протекает бессимптомно, однако возможна его манифестация в виде рецидивирующих респираторных инфекций, аутоиммунных и аллергических заболеваний (табл. 1) [5, 6]. Дефицит IgA сочетается с различными гастроэнтерологическими заболеваниями, в том числе протекающими с диареей (табл. 1) [3–6]. Так, например, целиакия при селективном дефиците IgA обнаруживается в 5–15 раз чаще по сравнению с лицами без дефицита IgA [7, 8].

Цель представления клинического наблюдения — продемонстрировать дифференциальный диагноз причины диареи у пациентки с селективным дефицитом IgA.

Пациентка Х., 46 лет, в феврале 2017 года поступила в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко Сеченовского университета с жалобами на кашицеобразный стул до 5 раз

в день без патологических примесей, ноющую боль в эпигастрии, усиливающуюся после еды, и общую слабость.

Анамнез заболевания. В 2000 году в возрасте 29 лет впервые отметила появление кашицеобразного стула до 3–4 раз в день без патологических примесей, эпизоды боли в коленных суставах и повышения температуры тела до 37,1–37,5 °С. При обращении к врачу состояние было расценено как иерсиниоз, назначена антибактериальная терапия, какая именно, пациентка не помнит (медицинская документация не представлена). На фоне проводимого лечения самочувствие пациентки улучшилось.

В возрасте 36 лет (2007 год) в связи с жалобами на слабость, частые простудные заболевания (до 5 раз за холодное время года) больной были выполнены клинический и биохимический анализы крови. Выявлено снижение уровня гемоглобина (до 70 г/л со слов пациентки) и витамина В₁₂. Была проконсультирована гематологом, назначена терапия витамином В₁₂ с последующим улучшением показателей крови (медицинская документация не представлена). В 2007 году пациентка прошла иммунологическое обследование, при котором было выявлено незначительное повышение уровня CD20 В-лимфоцитов, гиперэкспрессия рецептора CD25, ЦИК в сыворотке крови, гиперпродукция IgG (до 16,0 г/л при норме 8–13 г/л), нормальный уровень IgM (0,98 г/л при норме 0,9–1,5 г/л), снижение уровня IgA (до 1,19 г/л при норме 1,3–3,1 г/л). В 2011 году при повторном анализе IgG составил 16,0 г/л, IgM — 1,98 г/л, а IgA — 1,12 г/л, что было расценено как селективный дефицит IgA.

С 2011 года возобновился кашицеобразный стул до 2–3 раз в день без патологических примесей, что заставляло пациентку неоднократно обращаться в различные медицинские учреждения для установления диагноза и назначения лечения. В мае 2016 года проведен курс лечения

Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с дефицитом IgA

Table 1. Diseases associated with IgA deficiency

Группы заболеваний Groups of diseases	Нозологические формы Nosological forms
Заболевания органов дыхания Respiratory diseases	Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и легких (часто вызванные <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>) Infectious diseases of the upper respiratory tract and lungs (often caused by <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>) Бронхиальная астма Bronchial asthma
Аллергические заболевания Allergic diseases	Аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, крапивница, атопический дерматит, экзема, пищевая аллергия Allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, urticaria, atopic dermatitis, eczema, food allergy
Аутоиммунные заболевания Autoimmune diseases	Идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия, пернициозная анемия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа Idiopathic thrombocytopenia, hemolytic anemia, pernicious anemia, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroiditis, type I diabetes
Заболевания желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal diseases	Инфекция <i>Giardia lamblia</i> <i>Giardia lamblia</i> infection Целиакия Celiac disease Болезнь Крона, язвенный колит Crohn's disease, ulcerative colitis Узелковая лимфоидная гиперплазия Nodular lymphoid hyperplasia Аутоиммунный гастрит Autoimmune gastritis
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	Аденокарцинома желудка Stomach adenocarcinoma Лимфомы (чаще В-клеточные) Lymphomas (usually B-cell) Колоректальный рак Colorectal cancer Рак яичников Ovarian cancer Меланома Melanoma Тимома Timoma

рифаксимин (со слов больной при обследовании обнаружена *S. flexneri* (метод исследования неизвестен)), однако кашицеобразный стул сохранялся. Анализы на гельминтов и протозойную инфекцию отрицательные. Был сдан анализ кала на токсины *C. difficile*, токсин В положительный. Проведено лечение метронидазолом 1,5 г в сутки в течение 10 дней. Уровень фекального кальпротектина повышен до 221 мкг/г (норма <50). Слабость, частые простудные заболевания, учащение стула до 3 раз в сутки

продолжали беспокоить пациентку. В декабре 2016 года вновь выявлено снижение витамина B_{12} до 111 пмоль/л (норма 145–725), при этом уровень АТ к париетальным клеткам оказался нормальным – 4,7 МЕ/мл (норма 0–10), уровень фолиевой кислоты в пределах нормальных значений 25,4 нмоль/л (норма 6–39). Повторно получен положительный результат на токсины А и В *C. difficile*. При колоноскопии 16.12.2016: просвет подвздошной кишки незначительно сужен за счет воспалительных изменений слизи-

стой оболочки, которая отечна, гиперемирована, на фоне участков гипертрофии видны рубцовые изменения, мелкие эрозии, точечные геморрагии; в восходящей кишке и правом изгибе ободочной кишки слизистая бледно-розовая с очаговой гиперемией, сосудистый рисунок местами смазан, в остальных отделах слизистая оболочка гладкая, сосудистый рисунок не деформирован. Сделано заключение о наличии эндоскопической картины выраженного терминального илеита. Результаты гистологического исследования биоптатов из подвздошной и ободочной кишки будут представлены ниже.

В феврале 2017 года с жалобами на кашицеобразный стул до 5 раз в день без патологических примесей, общую слабость, боль в эпигастрии и тошноту пациентка была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета.

Объективные данные при поступлении: состояние удовлетворительное, сознание ясное. ИМТ 21 кг/м². Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, чистые. Развитие подкожно-жирового слоя умеренное. Костно-мышечная система — без видимых патологических изменений. Окружность плеча составила 26 см (норма 25–28), кожно-жировая складка над трицепсом составила 13,5 мм (норма 13–14,5). По формуле (ОП — 0,314×КЖСТ) была рассчитана окружность мышц плеча — 21,8 см (норма 21–23). Таким образом, эти показатели, характеризующие трофологический статус, соответствовали норме. ЧДД 16 в мин. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 70 в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии. Кишечные шумы выслушиваются. При перкуссии размеры печени и селезенки в пределах нормальных значений. Симптом поколачивания в поясничной области отрицателен с обеих сторон.

В клиническом анализе крови отмечена нормохромная нормоцитарная анемия — гемоглобин 113 г/л (норма 117–180), эритроциты $3,66 \times 10^{12}/л$ (норма 3,8–5,7), гематокрит 34 % (норма 35–47), MCV 93 фл (норма 80–99), цветовой показатель 0,92 (норма 0,8–1,05); повышение СОЭ до 21 мм/ч (норма 2–15). В биохимическом анализе крови все показатели в пределах нормальных значений, включая уровень железа 12,2 мкмоль/л (норма 9,0–30,4). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости существенных патологических изменений выявлено не было.

Проведена эзофагогастродуоденоскопия (08.02.2017): слизистая оболочка пищевода гиперемирована в нижнегрудном отделе, кардия смыкается не полностью, видна грыжевая полость; слизистая оболочка желудка неравномерно гипер-

емирована в антральном отделе, несколько отечна. Сделано заключение: недостаточность кардии, аксиальная хиатальная грыжа, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит с очаговой атрофией. Проведено гистологическое исследование биоптатов из двенадцатиперстной кишки, антрального отдела желудка и тела желудка. Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки без патологических изменений; морфологических признаков целиакии не обнаружено. В антральном отделе желудка выявлен минимальный поверхностный гастрит с очаговой гиперплазией гладкомышечных клеток в фовеолярном слое, в теле желудка — хронический атрофический гастрит с распространенной кишечной и псевдопилорической метаплазией, формированием лимфоидных скоплений, данные морфологические изменения характерны для аутоиммунного гастрита (рис. 1).

15.02.2017 пациентке была проведена компьютерная энтероколонография (рис. 2). Рельеф слизистой оболочки тощей кишки сохранен, складки ее утолщены. Стенка терминального отдела подвздошной кишки утолщена максимально до 4,5 мм на протяжении около 15 см. Наружный контур кишечной стенки на этом уровне неровный, достаточно четкий, рельеф слизистой оболочки нарушен с наличием мелких затеков контрастного вещества в подслизистый слой. Определяются локальные сужения (на протяжении 1,5–2,0 см) просвета подвздошной кишки: на расстоянии около 8,0 и 18,0 см от илеоцекального перехода, где толщина кишечной стенки составляет 6,8 мм. В правой подвздошной области определяются множественные регионарные лимфоузлы размером до 8,5 мм, расположенные цепочками. Гаустрация ободочной кишки сохранена. Стенки сигмовидной кишки неравномерно утолщены максимально до 5,0 мм, рельеф слизистой нарушен, визуализируются

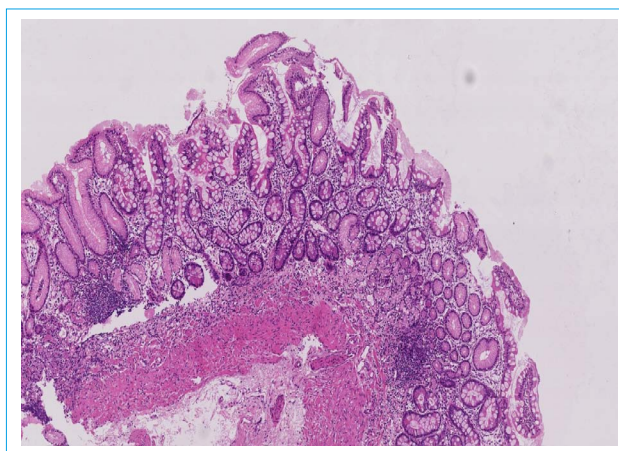


Рис. 1. Морфологическая картина тела желудка. ×100, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Morphological picture of the stomach. magn. ×100, staining with hematoxylin and eosin

затеки контрастного вещества в подслизистый слой. Сделано заключение о наличии илеита, сигмоидита, высказано предположение о том, что выявленные при КТ изменения наиболее соответствуют болезни Крона.

Проведено гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, полученных при колоноскопии от 16.12.2016. Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением высоких ворсин; эпителий ворсин без признаков повреждения; в собственной пластинке обнаруживаются крупные сливающиеся лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью и равномерным распределением крипт; состав клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменен, плотность его не повышена; в собственной пластинке обнаруживаются крупные лимфоидные скопления и лимфоидные фолликулы. Сделано заключение о фолликулярной гиперплазии лимфоидной ткани слизистой оболочки подвздошной и толстой кишок. Структурных и воспалительных изменений в исследованных биоптатах не обнаружено.

Подведем итоги проведенного обследования. Были выявлены морфологические признаки аутоиммунного гастрита, что позволило объяснить причину дефицита B_{12} , который впервые был установлен у пациентки в 2007 году. Сочетание селективного дефицита IgA и аутоиммунного гастрита описано в литературе, хотя таких наблюдений не много [9–11].

При колоноскопии и КТ-энтерографии получены очевидные указания на наличие терминального илеита. Причиной терминального илеита часто служит болезнь Крона. Случаи сочетания селективного дефицита IgA и болезни Крона описаны в литературе [12, 13]. Вместе с тем диагноз болезни Крона вызывал сомнения, в первую очередь из-за отсутствия яркой клинической картины (не было

потери веса, абдоминальной боли; длительный анамнез протекал достаточно спокойно). Гистологическое исследование свидетельствовало об отсутствии воспалительных изменений в подвздошной и ободочной кишках. Важным гистологическим признаком стала лимфоидная гиперплазия, которая была выявлена не только в подвздошной и ободочной кишках, но и в желудке. Таким образом, в круг дифференциального диагноза вошла узелковая лимфоидная гиперплазия.

Структурно-функциональной единицей узелковой лимфоидной гиперплазии является лимфоидный фолликул, состоящий из герминативного центра и мантийной зоны. Локализуются лимфоидные фолликулы непосредственно под покровным эпителием слизистой оболочки или в поверхностных слоях собственной пластинки слизистой оболочки. Макроскопически узелковая лимфоидная гиперплазия имеет вид полиповидных структур, лишенных ножки, отчетливо выступающих над поверхностью слизистой оболочки. Обычно узелковая лимфоидная гиперплазия обнаруживается в тонкой кишке, толстой кишке, реже в желудке [14–17]. Выделяют диффузную (наиболее часто встречается) и очаговую форму узелковой лимфоидной гиперплазии, в основном с поражением терминального отдела подвздошной кишки, прямой кишки или других отделов желудочно-кишечного тракта [16, 17].

Очевидно значение иммунодефицита как патогенетической основы узелковой лимфоидной гиперплазии, которая может стать следствием накопления предшественников плазматических клеток из-за дефекта созревания В-лимфоцитов [14–17]. Узелковая лимфоидная гиперплазия формируется и при иммунной стимуляции лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта. В качестве антигенного триггера выступают инфекционные агенты, например *Giardia lamblia* и *Helicobacter pylori*, персистенция которых, возможно, приводит к гиперплазии лимфоидной ткани [18].

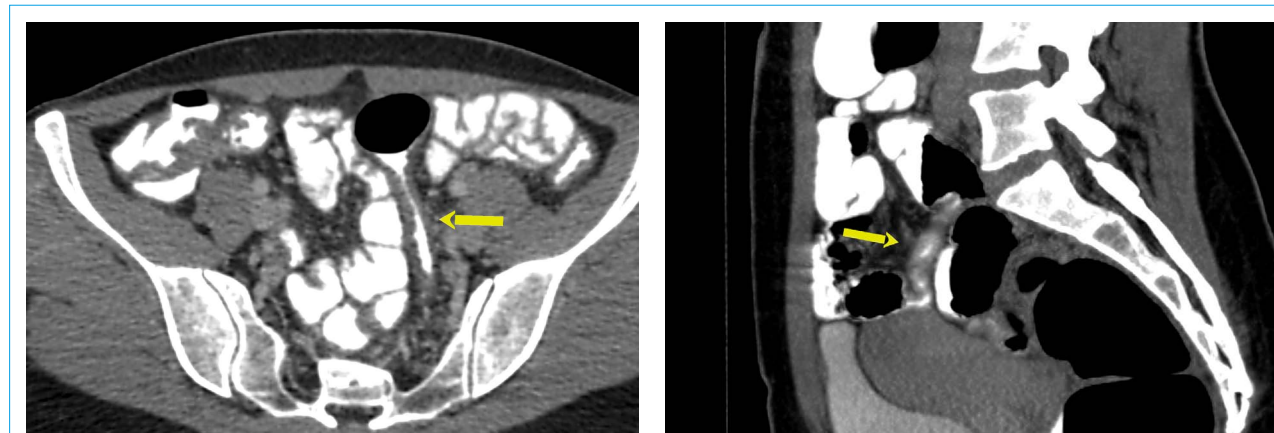


Рис. 2. Компьютерная энтероколонография. Стрелками указаны утолщение стенок и неровный контур терминального отдела подвздошной кишки

Fig. 2. Computer enterocolonography. Arrows indicate a thickening of the walls and an uneven contour of the terminal ileum

Частота узелковой лимфоидной гиперплазии в популяции не установлена, хотя это состояние обычно считают достаточно редким, возможно, из-за недооценки узелковой лимфоидной гиперплазии при эндоскопических исследованиях [19]. А.С. Piscaglia и соавт. при анализе 1150 колоноскопий выявили узелковую лимфоидную гиперплазию в 3 % случаев у бессимптомных лиц (скрининг колоректального рака) и в 32 % у пациентов с «кишечными» жалобами [20]. Узелковая лимфоидная гиперплазия наблюдается у 20 % пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом [14–16, 21, 22] и часто встречается при селективном дефиците IgA [3, 4, 16, 23, 24].

А. Rubio-Tapia и соавт. [25] изучили клиническую картину у 18 взрослых пациентов с узелковой лимфоидной гиперплазией (табл. 2). Самым распространенным симптомом оказалась диарея, которую отмечали 13 из 18 пациентов. Л.И. Мисник и В.Т. Ивашкин [14], которые наблюдали группу из 44 пациентов с узелковой лимфоидной гиперплазией тонкой кишки на фоне общего вариабельного иммунодефицита, отметили рецидивирующую диарею в качестве характерного клинического признака заболевания.

В обсуждаемом клиническом наблюдении диарея также могла быть проявлением узелковой лимфоидной гиперплазии. Основным методом диагностики узелковой лимфоидной гиперплазии служит эндоскопическое исследование [16, 21], но при колоноскопии в декабре 2016 года явления узелковой лимфоидной гиперплазии не были описаны в протоколе исследования, что не позво-

лило остановиться только на данном диагнозе, несмотря на очевидные морфологические данные. Данные КТ энтерографии не противоречат узелковой лимфоидной гиперплазии. S. Elkholy и соавт. [24] при описании случая узелковой лимфоидной гиперплазии данные КТ энтерографии описали как диффузное утолщение петель тонкой кишки, преимущественно тощей, без локального утолщения или массивных образований.

В феврале 2017 года диагноз был сформулирован следующим образом. Основное комбинированное заболевание: Болезнь Крона: воспалительно-инфильтративная форма с поражением тонкой и толстой кишки, впервые выявленная, легкая степень активности (индекс Беста 200). Селективный дефицит IgA. Узелковая лимфоидная гиперплазия тонкой кишки. C. difficile — ассоциированная болезнь, рецидивирующего течения (токсин А, В — положительные, лечение метронидазолом в августе 2016 года). Аутоиммунный гастрит. Дефицит витамина B₁₂.

Проведен курс ванкомицина 500 мг в течение 14 дней по поводу рецидивирующей инфекции C. difficile, с последующим назначением мультиштаммового пробиотика Флоросан Д по 1 кап 2 раза в сутки, также назначены месалазин 4 г и будесонид 9 мг в день.

Для уточнения диагноза необходимо было дообследование, в первую очередь колоноскопия, для оценки наличия узелковой лимфоидной гиперплазии и подтверждения или исключения болезни Крона. Кроме того, морфологические признаки аутоиммунного гастрита диктовали необходимость анализа на антитела к париетальным клеткам, фактору Касла и уточнение функционального состояния желудка.

В марте 2017 года выполнены анализы на маркеры аутоиммунных заболеваний: АТ к внутреннему фактору — 1,6 МЕ/мл (норма 0–6), АТ к париетальным клеткам — 4,4 МЕ/мл (норма 0–10), АТ к тиреоглобулину — 136,5 МЕ/мл (норма 0–115), АТ к тиреоидной пероксидазе — 239 МЕ/мл (норма 0–34), при этом ТТГ составил 5,71 мкМЕ/мл (норма 0,27–4,2). Аутоиммунный тиреоидит — важная находка для данного клинического наблюдения, так как аутоиммунный тиреоидит часто сочетается с аутоиммунным гастритом [26] и с селективным дефицитом IgA [5, 6].

Было выявлено снижение сывороточного пепсиногена I до 2,2 мкг/л (норма 30–150), снижение PGI/PGII — 0,2 (норма 3–20), существенное повышение уровня гастрина 17 до 115,9 пмоль/л (норма < 7). Таким образом, получено дополнительное подтверждение атрофии слизистой оболочки тела желудка, что обычно является следствием аутоиммунного гастрита.

Несмотря на отсутствие диагностического титра антител к париетальным клеткам и фактору Касла, мы склоняемся к диагнозу аутоиммунного гастрита на основании следующих данных:

Таблица 2. Клиническая картина у пациентов с узелковой лимфоидной гиперплазией [по 25]

Table 2. Clinical picture in patients with nodular lymphoid hyperplasia [25]

Клинические признаки Clinical signs	Частота Frequency, %
Диарея Diarrhea	72
Похудание Weight loss	72
Абдоминальная боль Abdominal pain	61
Лимфаденопатия Lymphadenopathy	22
Бледность кожных покровов Skin pallor	22
Хронический кашель Chronic cough	11
Отеки Edema	11
Артралгия Arthralgia	6
Нейропатия Neuropathy	6

- гистологически подтвержденная изолированная атрофия тела желудка с признаками аутоиммунного гастрита;

- атрофия тела желудка по серологическим данным: снижение пепсиногена I и соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, гипергастринемия;

- дефицит витамина B₁₂;

- доказанный аутоиммунный тиреоидит.

Наше наблюдение опирается на описанные в литературе случаи сочетания селективного дефицита IgA и аутоиммунного гастрита [9–11].

В мае 2017 года с жалобами на кашицеобразный стул 1 раз в день без патологических примесей, ноющую боль в эпигастрии, усиливающуюся после еды, и общую слабость пациентка повторно госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко. Пациентка отмечает, что чувствует себя лучше. Status praesens без существенных изменений по сравнению с февралем 2017 года. В клиническом анализе крови отмечается улучшение: гемоглобин 121 г/л (норма 117–180), эритроциты $3,93 \times 10^{12}/л$ (норма 3,8–5,7), гематокрит 36,7 % (норма 35–47), MCV 93 фл (норма 80–99), цветовой показатель 0,92 (норма 0,8–1,05); однако СОЭ остается повышенной до 26 мм/ч (норма 2–15). В биохимическом анализе крови все показатели в пределах нормальных значений, включая уровень железа 19,4 мкмоль/л (норма 9,0–30,4). Вновь подтвержден селективный дефицит IgA: IgA — 0,31 г/л (норма 0,7–4,1), IgM — 1,69 г/л (0,4–2,3), IgG — 26,1 г/л (7–16).

Повторно проведен анализ кала на токсины *C. difficile*, токсин А и В отрицательные.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отрицательной динамики не наблюдалось.

Эзофагогастродуоденоскопия (15.05.2017): Слизистая оболочка пищевода светло-розового цвета. Розетка кардии эластичная, смыкается

не полностью, при натуживании пролапс слизистой оболочки в пищевод. В желудке небольшое количество прозрачной слизи, стенки эластичные, слизистая оболочка в теле и антральном отделе желудка бледно-розовая, в антральном отделе несколько истончена. В своде желудка визуализируются множественные плоские линейные эрозии под фибрином, 3 из которых — с черным соляно-кислым гематином. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, слизистая оболочка ее бледно-розовая. В постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки слизистая оболочка также бледно-розовая. Заключение: эндоскопическая картина эрозивного гастрита изолированно в своде желудка до границы с его телом; субатрофия слизистой оболочки антрального отдела. Гистологическая картина прежняя: хронический атрофический гастрит свода желудка с очаговой псевдопилорической и полной кишечной метаплазией и с формированием лимфоидных скоплений; минимальный поверхностный гастрит антрального отдела желудка; биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки без структурных и воспалительных изменений.

Колоноскопия (17.05.2017) (рис. 3): Осмотрено 20 см подвздошной кишки — слизистая оболочка бархатистая, с очагами гиперплазии лимфоидных фолликулов (до 0,5 см). В самом терминальном отделе подвздошной кишки визуализируются эрозии с участками дезэпителизации до 2–3 мм с перифокальным воспалительным валиком. Устье червеобразного отростка без признаков воспаления. Тонус толстой кишки сохранен, нормальный. Перистальтика прослеживается в полном объеме. Просвет толстой кишки на всем протяжении широкий, стенки его эластичные, слизистая оболочка бледно-розовая, блестящая, складки и гаустры образуют типичный просвет. Во всех отделах толстой кишки визуализируется увеличение лимфоид-

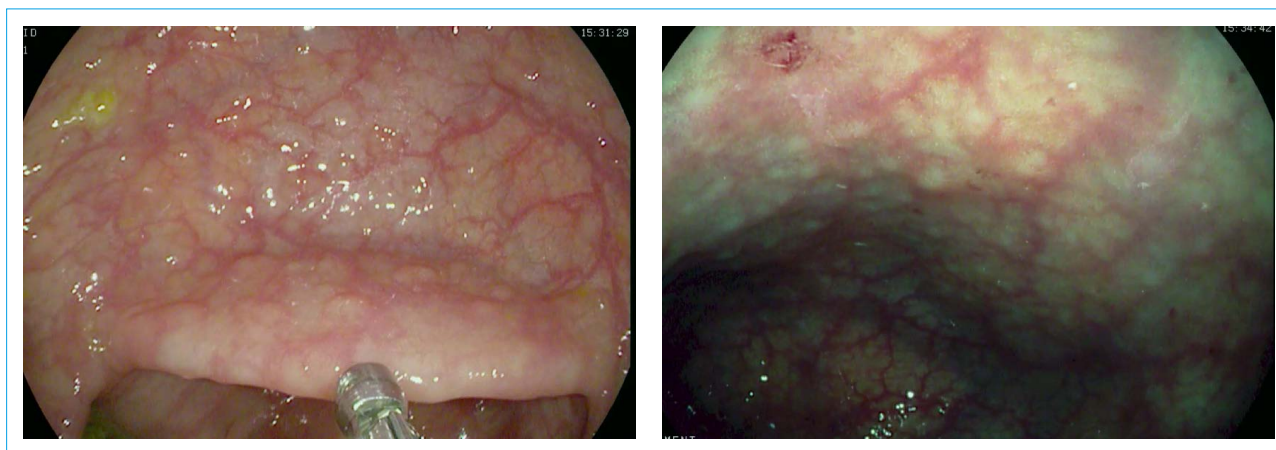


Рис. 3. Узелковая лимфоидная гиперплазия ободочной кишки в белом свете и режиме NBI

Fig. 3. Nodular lymphoid hyperplasia of the colon in white light and NBI mode

ных фолликулов подслизистого слоя, придающее слизистой оболочке «шероховатый» вид. В восходящей и поперечной кишке визуализируются единичные, а в дистальном отделе сигмовидной и прямой множественные (многие десятки) эрозии, покрытые фибрином, размерами 1–3 мм — как плоские, так и с валиком перифокального воспаления. При осмотре в узком спектре с регулярным обедненным капиллярным рисунком. Заключение: эндоскопическая картина эрозивно-терминального илеита, колита; макроскопически эрозии отличаются от типичных эрозий при язвенном колите.

Проведено гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением высоких пальцевидных ворсин; эпителий ворсин без признаков повреждения; крипты распределены равномерно, плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не повышена, в его составе очагово повышено содержание эозинофилов; обнаруживаются крупные сливающиеся лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью; крипты распределены равномерно; отмечается очаговое повышение клеточного инфильтрата с наличием лейкоцитов, проникающих в эпителий крипт с формированием одиночных крипт-абсцессов. Обнаруживаются крупные, местами гигантские лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Заключение: очаговый активный колит; выраженная фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки.

При анализе клинической картины и данных обследования за период трехмесячного наблюдения с февраля по май 2017 года диагноз болезни Крона становился менее убедительным, тогда как диагноз узелковой лимфоидной гиперплазии на фоне селективного дефицита IgA с диареей в качестве главного симптома приобрел дополнительные аргументы, в первую очередь, благодаря характерным признакам при колоноскопии и гистологическом исследовании биоптатов желудка, подвздошной и ободочной кишки. Однозначных диагностических критериев болезни Крона не существует, и диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона называют в качестве эндоскопических критериев этого заболевания регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемизированной слизистой

оболочки), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях — стриктуры и устья свищей. Морфологическими признаками болезни Крона служат: глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой; саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15–36 % случаев — при биопсии слизистой оболочки); фокальная (дискретная) лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки [27]. Таким образом, относительно мягкое течение заболевания на протяжении более 15 лет, отсутствие совокупности явных эндоскопических и гистологических признаков позволило снять диагноз болезни Крона.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных методов по итогам наблюдения за больной был установлен клинический диагноз: Основное комбинированное заболевание: 1. Селективный дефицит IgA с узелковой лимфоидной гиперплазией желудка, тонкой и толстой кишки. 2. Аутоиммунный гастрит с эрозиями свода желудка. Дефицит витамина B₁₂. Сопутствующие заболевания: Аутоиммунный тиреоидит.

Этиологического лечения селективного дефицита IgA не существует, применяется симптоматическая терапия [4, 6]. Пациентке назначены рабепразол в дозе 20 мг в сутки курсом на 4 недели, антацидные препараты, инъекции витамина B₁₂ по 500 мкг 1 раз в 3 месяца, месалазин 4 г в сутки в течение 6 месяцев.

В качестве причины диареи у пациентки с селективным дефицитом IgA удалось установить узелковую лимфоидную гиперплазию тонкой и толстой кишки и исключить диагноз болезни Крона. Сама по себе узелковая лимфоидная гиперплазия часто является бессимптомной, и ведущее место в диагнозе принадлежит первичному иммунодефициту, именно такое сочетание, скорее всего, приводит к развитию клинической картины. В качестве особенности представленного клинического наблюдения следует отметить сочетание аутоиммунного гастрита и аутоиммунного тиреоидита с селективным дефицитом IgA. Рецидивирующую инфекцию *C. difficile*, которая разрешилась после курса ванкомицина, при селективном дефиците IgA, мы также относим к особенностям клинического случая. Следует подчеркнуть важность распознавания узелковой лимфоидной гиперплазии, которую как при сочетании с иммунодефицитными состояниями, так и изолированно ряд авторов считает фактором риска интестинальных и экстраинтестинальных лимфом, аденокарциномы желудка и колоректального рака [3, 16, 23–25].

Литература / References

- Schiller L.R., Pardi D.S., Sellin J.H. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):182–93.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.028
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2002;168. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Diarrhea syndrome. Moscow: GEOTAR-Media, 2002; 168 (In Rus.)].
- Agarwal S., Mayer L. Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients With Primary Immunodeficiency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(9):1050–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.024
- Agarwal S., Cunningham-Rundles S. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39(1):81–94. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.006
- Yel L. Selective IgA deficiency. J. Clin. Immunol. 2010;30(1):10–6. DOI: 10.1007/s10875-009-9357-x
- Yazdani R., Azizi G., Abolhassani H., et al. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Scand J Immunol. 2017;85(1):3–12.
- Kumar V., Jarzabek-Chorzelska M., Sulej J., Karnewska K., Farrell T., Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9:1295–300.
- Wang N., Shen N., Vyse T.J., Anand V., Gunnarson I., Sturfelt G., Rantapää-Dahlqvist S., Elvin K., Truedsson L., Andersson B.A., Dahle C., Ortqvist E., Gregersen P.K., Behrens T.W., Hammarström L. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. Mol Med. 2011;17(11–12):1383–96. DOI: 10.2119/molmed.2011.00195
- Shkalim V., Monselize Y., Segal N., Zan-Bar I., Hoffer V., Garty B.Z. Selective IgA deficiency in children in Israel. J Clin Immunol. 2010;30:761–5.
- Москалец О.В., Яздовский В.В., Никитина Н.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом. Альманах клинической медицины. 2016;44(6):790–5. [Moskalets O.V., Yazdovskiy V.V., Nikitina N.V. A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis. Almanac of Clinical Medicine. 2016;44(6):790–795 (In Rus.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795
- Holmes M.P., Tan D. Non-type A autoimmune gastritis in a patient with IgA deficiency. Am J Digest Dis. 2016;3(1):6–10.
- Iizuka M., Ito H., Sato M., Yukawa M., Shirasaka T., Chiba M., Watanabe S. Crohn's disease associated with selective immunoglobulin A deficiency. J Gastroenterol Hepatol. 2001;16(8):951–2.
- Manfredi R., Coronado O.V., Marinacci G., Righi M., Calza L. Chron's disease, rare association with selective IgA immunodeficiency, and development of life-threatening bacterial infections. Scand J Infect Dis. 2004;36(6–7):523–4.
- Мисник Л.И., Ивашкин В.Т. Общий вариабельный иммунодефицит, ассоциированный с узелковой лимфоидной гиперплазией тонкой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 1997;7(2):29–36. [Misnik L.I., Ivashkin V.T. Total variable immunodeficiency associated with nodular lymphoid hyperplasia of small intestine. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 1997;7(2):29–36 (In Rus.)].
- Мисник Л.И., Ивашкин В.Т. Фазы развития узелковой лимфоидной гиперплазии тонкой кишки у больных общим вариабельным иммунодефицитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 1997;7(3):97–106. [Misnik L.I., Ivashkin V.T. Phases of development of small intestine nodular lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 1997;7(3):97–106 (In Rus.)].
- Albuquerque A. Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: A review. World J Gastrointest Endosc. 2014;6(11):534–40.
- Elkholy S., Mogawer S., Farag A. Nodular Lymphoid Hyperplasia of the Gastrointestinal Tract: a Comprehensive Review. Acta Gastroenterol Belg. 2017;80(3):405–10.
- Choi J.H., Han D.S., Kim J., Yi K., Oh Y.H., Kim Y. Diffuse Nodular Lymphoid Hyperplasia of the Intestine Caused by Common Variable Immunodeficiency and Refractory Giardiasis. Intern Med. 2017;56(3):283–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7305
- Colarian J., Calzada R., Jaszewski R. Nodular lymphoid hyperplasia of the colon in adults: is it common? Gastrointest Endosc. 1990;36:421–2.
- Piscaglia A.C., Laterza L., Cesario V., Gerardi V., Landi R., Lopetuso L.R., Calò G., Fabbretti G., Brisigotti M., Stefanelli M.L., Gasbarrini A. Nodular lymphoid hyperplasia: A marker of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome? World J Gastroenterol. 2016;22(46):10198–209. DOI: 10.3748/wjg.v22.i46.10198
- Sharma V., Ahuja A. Images in clinical medicine. Nodular Lymphoid Hyperplasia. N Engl J Med. 2016;375(3):e3. DOI: 10.1056/NEJMimc1514403
- Nasa M., Mishra S.R., Lipi L., Sud R. Common variable immunodeficiency syndrome with chronic diarrhoea. BMJ Case Rep. 2019;12(3). PII: e228240. DOI: 10.1136/bcr-2018-228240
- Hanich T., Majnarić L., Janković D., Šabanović Š., Včev A. Nodular lymphoid hyperplasia complicated with ileal Burkitt's lymphoma in an adult patient with selective IgA deficiency. Int J Surg Case Rep. 2017;30:69–72. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.033
- Elkholy S., Albitar A., Elfadel S.A., Farag A., Roshdy A. Diffuse Nodular Lymphoid hyperplasia with Selective IgA Deficiency Syndrome Presenting with Intestinal Lymphoma. MOJ Clin Med Case Rep. 2016;4(5):00105. DOI: 10.15406/mojcr.2016.04.00105
- Rubio-Tapia A., Hernández-Calleros J., Trinidad-Hernández S., Uscanga L. Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: a single center experience. World J Gastroenterol. 2006;12(12):1945–8.
- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2015;25(5):81–5. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Autoimmune gastritis: pathogenesis and risk factors for malignant transformation. Ross z gastroent gepatol koloproktol. 2015;25(5):81–5 (In Rus.)].
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдуллахов Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко К.О., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. <http://www.gastro.ru/> [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Nizov A.A., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tkachev A.V., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. (In Rus.). <http://www.gastro.ru/>].

Сведения об авторах

Гоник Максим Игоревич* — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: maximgonik@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Щербача Вероника Сергеевна — врач, АО «Группа компаний «Медси»».
Контактная информация: v23091321@yandex.ru;
109028, г. Москва, ул. Солянка, д. 12, стр. 1.

Юрьева Елена Юрьевна — заведующая отделением гастроэнтерологии 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: doctorlena97@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Картавенко Илона Михайловна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии 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: ilonakartavenko@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной 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.

Леонович Анна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Городская поликлиника № 67 Департамента здравоохранения г. Москвы».
Контактная информация: anna_leonovich@mail.ru;
117105, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 19, стр. 3.

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Information about the authors

Maxim I. Gonik* — Clinical Resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maximgonik@gmail.com;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Veronika S. Shcherbakha — Doctor, “Medsi group” Joint Stock Company.
Contact information: v23091321@yandex.ru;
109028, Moscow, Solyanka str., 12, building 1.

Elena Yu. Yuryeva — Head of the Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: doctorlena97@yandex.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Iлона М. Kartavenko — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ilonakartavenko@mail.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy named after academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: atertychnyy@yandex.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Diagnostic and Therapeutic 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.

Anna E. Leonovich — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Moscow City Polyclinic No. 67.
Contact information: anna_leonovich@mail.ru;
117105, Moscow, Warsaw shosse, 19, building 3.

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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.

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: 15.04.2019 Принята после доработки: 16.05.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 15.04.2019 Revised: 16.05.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пангрол® панкреатин

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



Клинически доказано³:

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

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

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

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

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



ДЕКСИЛАНТ®

декслансопразол



ДЕКСИЛАНТ® – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ¹⁻⁸

- Контроль симптомов 24 часа, в том числе и ночью¹⁻⁵
- Низкий риск рецидивов изжоги^{6,7}
- Высокий показатель излечения эрозивного эзофагита – в 93% случаев³
- Улучшение качества жизни и качества сна у пациентов с ГЭРБ²
- Разрешен к применению с 12 лет⁸



1. Fass R, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 29, 1261–1272. 2. Fass R, et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):421–31. 3. Metz DC, et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:742–54. 4. Peura DA, et al. Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1303–1311. 5. Metz DC, et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:742–54. 6. Fass R, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:247–53. 7. Metz DC, et al. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexlansoprazole MR Clinical Trial Data. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1953–1960; doi: 10.1038/ajg.2011.220; published online 16 August 2011. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дексилант® (декслансопразол), капсулы с модифицированным высвобождением, 30 и 60 мг. Рег. ул. ЛП-002477, изменения от 30.08.2018

Сокращения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** Дексилант® предназначен для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет по следующим показаниям: лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимать целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. **Лечение эрозивного эзофагита 2013x290_11.2018 любой степени тяжести.** Для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 8 недель. **Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги.** Взрослые: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендуемой дозой является 60 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. Подростки от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Продолжительность курса лечения определяется врачом. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ.** Для применения у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет: Рекомендуемой дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протонной помпы (такими как эзометидин, пантопразол, рабепразол, эсометидин, нефлимакс), из-за значительного уменьшения их биодоступности, возраст до 12 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендуется пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарно-изомальтазной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность одновременного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламы: сентябрь 2019.



000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11;
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru