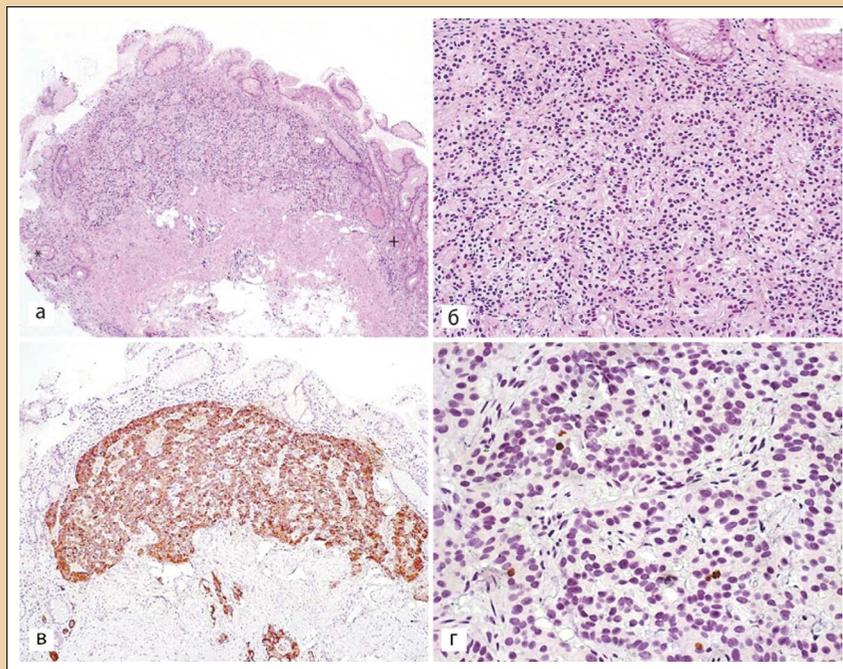




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Нейроэндокринная опухоль желудка у пациентки с аутоиммунным гастритом. Пояснения на с. 50–60
Stomach neuroendocrine tumour in a patient with autoimmune gastritis. Explanations are given on p. 50–60

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



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

№1 РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ ²



Per. №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-
NoDerivatives 4.0 License.

© 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

Заместители главного редактора

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

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

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

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

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ 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 Нурагитович — 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

Нересов 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

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-
NoDerivatives 4.0 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 Editors-in-chief

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

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

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

Sergey A. Bulgakov – MD, PhD, professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yuri Kh. Marakhovsky – MD, PhD, professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, 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. Simanenkov – MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

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

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

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

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

- И.В. Маев, А.С. Трухманов, А.А. Шентулин, В.И. Симаненков, С.Р. Абдулхаков, Н.А. Агафонова, В.А. Ахмедов, Т.А. Ильчишина, М.Г. Ипатов, О.В. Крапивная, Ю.А. Кучерявый, М.Ф. Осипенко, О.А. Сторонова, Г.Н. Тарасова, Г.Я. Хисматуллина, С.В. Черемушкин*
Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы)7
- С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Н.В. Туктагулов, М.А. Сухина, И.А. Мухин*
Возможности применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных и длительно незаживающих ран15

Оригинальные исследования

- М.В. Маевская, М.Ю. Надинская, В.Д. Луньков, И.Ю. Пирогова, Е.В. Чесноков, Х.Б. Кодзоева, В.Т. Ивашкин*
Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ 22
- П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, В.Э. Бакирова, Е.О. Люсина, Е.А. Федосьина, С.В. Коблов, О.В. Сумцова*
Отдаленные результаты этиотропной терапии субкомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С30
- В.С. Грошилин, Д.В. Мартынов, Ю.Л. Набока, М.Ю. Бакуляров, Г.А. Мрыхин*
Коррекция дисбиотических нарушений при диверсионном проктите: возможности внутрипросветной санации и профилактика осложнений после восстановительных операций36

Клинические наблюдения

- С.И. Мозговой, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец, А.Г. Шиманская*
Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита 49
- Е.Л. Беляева, О.И. Филиппова, А.В. Колосков, А.А. Найденов, Ф.Д. Албегова*
Трудности консервативного лечения болезни Крона, осложнившейся аутоиммунной гемофилией А60

Информация

- А.А. Шентулин*
Информация о 25-й юбилейной Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе 65

Contents

Reviews

- Igor V. Maev, Alexander S. Trukhmanov, Arkady A. Sheptulin, Vladimir A. Simanenko, Sayar R. Abdulhakov, Natalia A. Agafonova, Vadim A. Akhmedov, Tatyana A. Ilchishina, Maria G. Ipatova, Oksana V. Krapivnaya, Yury A. Kucheryavyy, Marina F. Osipenko, Olga A. Storonova, Galina N. Tarasova, Gulnaz Ya. Khismatullina, Sergey V. Cheryomushkin*
The Role of Motility Impairment in the Pathogenesis of Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract and Modern Possibilities for Their Treatment (Resolution of an Expert Council and Literature Review)7
- Sergey A. Frolov, Alexander M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik, Nikita V. Tuktagulov, Marina A. Sukhina, Ivan A. Mukhin*
Possibilities for the Application of Low-Temperature Argon Plasma in the Treatment of Postoperative and Long-Term Non-Healing Wounds15

Original articles

- Marina V. Mayevskaya, Maria Yu. Nadinskaia, Valeriy D. Lunkov, Irina Yu. Pirogova, Evgeny V. Chesnokov, Khava B. Kodzoeva, Vladimir T. Ivashkin*
An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study 22
- Pavel O. Bogomolov, Aleksei O. Bueverov, Veronika E. Bakirova, Ekaterina O. Lyusina, Ekaterina A. Fedosyina, Sergey V. Koblov, Olga V. Sumtsova*
Long-Term Results of the Etiotropic Therapy of Subcompensated Liver Cirrhosis in the Outcome of Chronic Hepatitis C 30
- Vitalii S. Groshilin, Dmitry V. Martynov, Yulia L. Naboka, Mikhail Yu. Bakulyarov, Gleb A. Mrykhin*
Correction of Dysbiosis in Diversion Proctitis: Possibilities of Intraluminal Sanitation and the Prevention of Complications after Reconstructive Surgery 36

Clinical cases

- Sergei I. Mozgovoii, Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets, Anna G. Shimanskaya*
Neuroendocrine Tumour as a Diagnostic and Prognostic Criterion for Autoimmune Gastritis 49
- Elena L. Beliaeva, Olga I. Philippova, Andrey V. Koloskov, Aleksander A. Naydenov, Fuza D. Albegova*
Difficulties the Conservative Treatment of Crohn's Disease Complicated by Autoimmune Hemophilia A60

Information

- Arkady A. Sheptulin*
Information about the 25th Anniversary United Russian Gastroenterology Week65



ЗАДАЙ ЖЕЛУДКУ ЗДОРОВЫЙ ТОН!

- ПОМОГАЕТ ПРИ:¹
- ТОШНОТЕ
- ИЗЖОГЕ
- ВЗДУТИИ
- ТЯЖЕСТИ В ЖИВОТЕ



ДВОЙНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МОТОРИКОЙ ЖЕЛУДКА¹

Тошнота, изжога, боль и тяжесть в желудке, вздутие и раннее насыщение встречаются у подавляющего большинства пациентов с гастритом и ГЭРБ и могут являться проявлениями нарушенной моторики желудка. Чтобы устранить весь комплекс симптомов, необходимо восстановить моторику желудка.

ГАНАТОН® НАДОЛГО УСТРАНЯЕТ ВСЬ КОМПЛЕКС БЕСПОКОЯЩИХ СИМПТОМОВ^{1, 2}.

Умная молекула обеспечивает двойное управление моторикой желудка. Во-первых, она увеличивает выработку ацетилхолина - главного водителя ритма желудка, а во-вторых, препятствует его разрушению¹.

Инструкция по медицинскому применению Ганатон®, Регистрационный номер: ЛС-002513. Международное непатентованное или группировочное наименование: итоприд. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. Фармакологические свойства. Фармакодинамика: итоприд характеризуется двойным механизмом действия: антагонизм к D₂-дофаминовым рецепторам и ингибирование ацетилхолинэстеразы. Итоприд гидрохлорид также оказывает противорвотный эффект за счет взаимодействия с D₂-дофаминовыми рецепторами, расположенными в геморрагической триггерной зоне продолговатого мозга. Действие препарата у пациентов с функциональной диспепсией приводит к снижению выраженности симптомов (общая оценка пациентом, постпрандиальная тяжесть в животе, раннее насыщение). Применение итоприда пациентами с диабетическим гастропарезом способствовало ускорению эвакуации из желудка жидкой и твердой пищи. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) итоприд уменьшает количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и уменьшает продолжительность времени с высокой кислотностью в пищеводе (рН < 4). При совместном применении итоприда гидрохлорид с альфа-липоевой кислотой наблюдалось ускорение процесса опорожнения желудка и снижение уровня гастрина и мотилина в сравнении с монотерапией итопридом. Показания к применению: применяют для лечения желудочно-кишечных симптомов, связанных с нарушением моторики желудка или его замедленным опорожнением, таких как: вздутие живота, быстрое насыщение, чувство переполнения в желудке после приема пищи, боль или дискомфорт в эпигастральной области, снижение аппетита, изжога, тошнота и рвота; функциональная (неязвенная) диспепсия или хронический гастрит. Противопоказания: повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата; пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, механической обструкцией или перфорацией; детский возраст до 16 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности); беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: итоприд гидрохлорид усиливает действие ацетилхолина, что может вызывать холинергические побочные реакции. Препарат следует назначать с осторожностью категориям пациентов, для которых появление таких реакций может усугубить течение основного заболевания. Пациентам пожилого возраста итоприд следует назначать с осторожностью, учитывая более высокую частоту снижения функции печени и почек, наличие сопутствующих заболеваний или другое лечение. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Фертильность. Данные о влиянии итоприда на фертильность у человека отсутствуют. Беременность. Исследования на животных не выявили признаков прямого или косвенного отрицательного влияния итоприда, указывающих на репродуктивную токсичность. В целях предосторожности следует избегать применения итоприда при беременности. Период грудного вскармливания. При кормлении грудью нельзя исключать риск влияния препарата на ребенка. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене/переве в приеме препарата следует принимать, основываясь на оценке пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы препарата для матери. Способ применения и дозы*: внутрь по 1 таблетке препарата Ганатон® 50 мг 3 раза в сутки до еды. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста и симптомов больного. В клинических исследованиях продолжительность лечения препаратом Ганатон® составляла до 8 недель. Побочное действие*: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - боль в животе, диарея; нечасто - повышенное слюноотделение; лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение количества лейкоцитов; нарушения со стороны нервной системы: нечасто - головкружение, головная боль; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: при передозировке показаны промывание желудка и симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: метаболическое взаимодействие не ожидается. При одновременном применении варфарина, диазелама, диклофенака натрия, тиклопидина гидрохлорид, нифедипина и нискардипина гидрохлорид изменений связывания с белками не наблюдалось. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других препаратов, принимаемых внутрь. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также лекарственных форм с замедленным высвобождением или препаратов с кишечностворимой оболочкой. Противозачаточные препараты, такие как циметидин, ранитидин, телпенон и цетрактас, не влияют на прокинетику и действие итоприда. Антихолинергические средства могут ослабить эффект итоприда. Особые указания*: итоприд усиливает действие ацетилхолина и может вызвать холинергические побочные реакции. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: исследований относительно влияния итоприда на способность к управлению автомобилем и механизмами не проводилось. Однако в период лечения препаратом следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора), так как применение препарата может вызвать головокружение. Условия отпуска: отпускается по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 21.08.2019 на основании ИМФИ от 16.07.2019.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ганатон®, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от 16.07.2019. 2. Касыяненко В. И., Денисов Н. Л., Васильев Ю. В. Применение итоприда при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы. Терапевтический Архив. 2014; 8: 35-41.

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников
ООО «Збевотт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»,
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81, www.abbott-russia.ru
RUS2126373 от 24.01.2020





Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы)

И.В. Маев¹, А.С. Трухманов², А.А. Шептулин^{2*}, В.И. Симаненков³, С.Р. Абдулхаков⁴, Н.А. Агафонова⁵, В.А. Ахмедов⁶, Т.А. Ильчишина⁷, М.Г. Ипатов⁵, О.В. Крапивная⁸, Ю.А. Кучерявый¹, М.Ф. Осипенко⁹, О.А. Сторонова², Г.Н. Тарасова¹⁰, Г.Я. Хисматуллина¹¹, С.В. Черемушкин¹

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

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁷ ООО «Меди Ком», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической медицины, Уфа, Российская Федерация

Цель: представить материалы Экспертного совета, который состоялся 23 сентября 2019 г. в Стамбуле (Турция) при поддержке компании «Abbott».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета была обсуждена роль нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника, желчного пузыря и сфинктера Одди в развитии таких функциональных заболеваний органов пищеварения, как функциональная диспепсия (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), дискинезии желчевыводящих путей (ДЖП), и показана эффективность применения спазмолитиков и прокинетики в их лечении. При этом были отмечены преимущества спазмолитического препарата мебеверина, а также высокая эффективность и безопасность прокинетического препарата итоприда гидрохлорида. Было подчеркнуто, что на этапе диагностического поиска при отсутствии «симптомов тревоги» больным с подозрением на ФД, СРК и ДЖП эти препараты могут быть назначены эмпирически.

Выводы. При подборе фармакотерапии пациентам с нарушениями моторики крайне важно учитывать природу этих нарушений. Назначение современных лекарственных средств, характеризующихся направленностью действия в отношении конкретного расстройства моторики и безопасностью применения, позволяет добиться оптимальных результатов терапии с минимальными рисками для пациента.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, спазмолитик, прокинетик, мебеверин, итоприд

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при поддержке компании «Abbott».

Для цитирования: Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.А., Абдулхаков С.Р., Агафонова Н.А., Ахмедов В.А., Ильчишина Т.А., Ипатов М.Г., Крапивная О.В., Кучерявый Ю.А., Осипенко М.Ф., Сторонова О.А., Тарасова Г.Н., Хисматуллина Г.Я., Черемушкин С.В. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14>

The Role of Motility Impairment in the Pathogenesis of Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract and Modern Possibilities for Their Treatment (Resolution of an Expert Council and Literature Review)

Igor V. Maev¹, Alexander S. Trukhmanov², Arkady A. Sheptulin^{2,*}, Vladimir A. Simanenkov³, Sayar R. Abdulhakov⁴, Natalia A. Agafonova⁵, Vadim A. Akhmedov⁶, Tatyana A. Ilchishina⁷, Maria G. Ipatova⁵, Oksana V. Krapivnaya⁸, Yury A. Kucheryavyi¹, Marina F. Osipenko⁹, Olga A. Storonova², Galina N. Tarasova¹⁰, Gulnaz Ya. Khismatullina¹¹, Sergey V. Cheryomushkin¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Omsk State Medical University, Department of Medical Rehabilitation, Centre for Advanced Studies and Professional Training, Omsk, Russian Federation

⁷ Med Kom, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Road Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Novosibirsk State Medical University, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Medical Faculty, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁰ Rostov State Medical University, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹¹ Bashkir State Medical University, Department of Polyclinic Medicine, Ufa Russian Federation

Aim. To present the materials of an Expert Council, which was held on September 23, 2019 in Istanbul (Turkey) under the auspices of a World Gastroenterology Organisation congress and the support of the Abbott company.

General provisions. During the work of the Expert Council, the role of motility disorders of the stomach and duodenum, intestines, gall bladder and the sphincter of Oddi in the development of functional diseases of the digestive system, such as functional dyspepsia (FD), irritable bowel syndrome (IBS), biliary dyskinesia (BD) was discussed, and the effectiveness of antispasmodics and prokinetics in their treatment was shown. At the same time, the advantages of the mebeverin antispasmodic drug, as well as the high efficiency and safety of the itopride hydrochloride prokinetic drug were noted. It is emphasized that, at the stage of a diagnostic search in the absence of "alarm symptoms" in patients with suspected FD, IBS, and BD, these drugs can be prescribed empirically.

Conclusions. When selecting pharmacotherapy for patients with motor impairment, it is extremely important to consider the nature of these disorders. The use of modern medical preparations, which are characterized by a high level of safety and the targeted action towards a specific motility disorder, allows optimal therapy results to be achieved with minimal risks for the patient.

Keywords: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary dyskinesia, antispasmodics, prokinetics, mebeverin, itopride

Conflict of interest. The Expert Council was held under the support of the Abbott company.

For citation: Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.A., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A., Akhmedov V.A., Ilchishina T.A., Ipatova M.G., Krapivnaya O.V., Kucheryavyi Yu.A., Osipenko M.F., Storonova O.A., Tarasova G.N., Khismatullina G.Ya., Cheryomushkin S.V. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14>

23 сентября в Стамбуле в рамках ежегодного Конгресса Всемирной ассоциации гастроэнтерологов под председательством акад. РАН И.В. Маева и проф. А.С. Трухманова состоялся Экспертный совет, посвященный обсуждению роли нарушений моторики желудка, кишечника, желчного пузыря и сфинктера Одди в развитии таких функциональных заболеваний органов пищеварения, как функциональная диспепсия (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), дискинезии желчевыводящих путей (ДЖП). Открывшие работу Экспертного совета акад. РАН И.В. Маев и проф. А.С. Трухманов подчеркнули его актуальность, связанную с широкой распространенностью среди населения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчевыводя-

щих путей, существенной ролью нарушений моторики различных отделов ЖКТ, а также желчного пузыря и сфинктера Одди в их развитии, а также важной задачей улучшения результатов их лечения и выбора оптимальных на сегодняшний день лекарственных препаратов.

Проф. А.А. Шептулин изложил современные представления о патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении синдрома ФД, в которых было подчеркнуто большое значение нарушений двигательной функции желудка (в частности, расстройств аккомодации, ослабления моторики антрального отдела и замедления его эвакуаторной функции) в развитии такого варианта ФД, как постпрандиальный дистресс-синдром [1]; подчеркнут неспецифический характер жалоб

у больных с ФД, что обуславливает необходимость тщательного обследования больных для исключения заболеваний, входящих в группу органической диспепсии [2, 3]. Были продемонстрированы преимущества препарата итоприда гидрохлорида по сравнению с другими прокинетиками при лечении пациентов с ФД, показана возможность назначения данного препарата в процессе проведения диагностического поиска [4–7]

Доцент Ю.А. Кучерявый и к.м.н. Т.А. Ильчишина затронули в своем докладе аспекты фармакотерапии больных с ФД. Авторы указали на правомерность проведения больным с диспепсическими жалобами эрадикационной терапии в тех случаях, когда у них обнаруживается инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), с целью исключения диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*, отметив при этом, что устойчивое исчезновение диспепсических жалоб наблюдается при этом сравнительно редко [8–10]. Выбор лекарственного препарата при лечении больных ФД должен определяться вариантом ФД. При синдроме боли в эпигастрии препаратами первой линии служат антисекреторные средства (главным образом ингибиторы протонной помпы), при постпрандиальном дистресс-синдроме — прокинетики (например, итоприда гидрохлорид) [1, 3, 11]. В отличие от других представителей этого класса, в частности домперидона, итоприда гидрохлорид имеет хороший профиль безопасности, что важно для курсовой терапии пациентов с ФД. В сравнительных исследованиях итоприда гидрохлорид демонстрировал более высокую эффективность в достижении терапевтического эффекта.

Акад. И.В. Маев посвятил свой доклад результатам недавних исследований «РОМЕРУС» и «ОДИССЕЙ», проведенных на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Многоцентровое наблюдательное проспективное исследование «РОМЕРУС», включавшее 790 пациентов с СРК, показало, что у таких больных часто отмечалось сочетание с ФД и ДЖП. Следует отметить, что назначенные в период до установления диагноза в качестве симптоматической терапии препараты в большинстве случаев были выбраны нерационально и не могли обеспечить клинического улучшения. В качестве положительного момента необходимо отметить, что врачи понимают важность устранения спастических нарушений в терапии СРК, рассматривая применение спазмолитиков в качестве неотъемлемой части лечения таких больных.

Еще одна большая группа пациентов со спастическими нарушениями моторики кишечника и желчевыводящих путей представлена больными, перенесшими холецистэктомию. 218 таких пациентов были изучены в исследовании «ОДИССЕЙ», которое продемонстрировало, что положительный

ответ на терапию мебеверином в дозе 400 мг в сутки уже через 2 недели отмечался у 63 % больных, а через 6 недель — у 80 % пациентов [12]. Эти результаты позволяют считать мебеверин препаратом выбора в лечении пациентов с нарушениями моторики желчевыводящих путей и кишечника.

Проф. В.А. Ахмедов остановился в своем докладе на вопросах фармакотерапии заболеваний билиарного тракта. Такие заболевания требуют длительного курсового лечения спазмолитиками [13, 14]. Однако применение этой группы препаратов может быть осложнено развитием гладкомышечной атонии, в связи с чем выбор оптимального спазмолитика приобретает большое значение в клинической практике

Клиническая эффективность одного из представителей этой группы — препарата мебеверина была продемонстрирована в ряде научных работ, при этом купирование имевшихся симптомов сопровождалась улучшением качества жизни пациентов (QoL). Эффективность препарата в отношении коррекции нарушений билиарной и дуоденальной моторики можно объяснить его высокой спазмолитической активностью, тропностью к сфинктеру Одди, а также нормализацией оттока желчи и улучшением ее состава. Мебеверин является миотропным спазмолитиком, то есть препаратом, действующим непосредственно на мышечную клетку. Блокируя Na^+ -каналы гладкомышечных клеток, мебеверин реализует спазмолитический эффект, блокируя натриевые каналы периферических нейронов, препарат оказывает обезболивающий эффект, схожий с таковым у препаратов группы местных анестетиков. Мебеверин блокирует кальциевое депо и выход кальция из клетки, тем самым предупреждая полное расслабление мышечных волокон. Совокупность данных механизмов действия позволяет мебеверину нормализовать моторику кишечника и сфинктера Одди, снизить висцеральную гиперчувствительность и купировать болевые ощущения в короткие сроки (препарат начинает действовать уже через 15 минут). Таким образом, наличие указанных свойств позволяет считать назначение мебеверина наиболее рациональным решением при выборе спазмолитического препарата для лечения заболеваний билиарного тракта.

Доклад проф. В.И. Симаненкова был посвящен фармакологическим особенностям различных групп лекарственных средств, механизм действия которых направлен на восстановление моторики ЖКТ. При этом основное внимание было уделено двум классам препаратов: прокинетикам и спазмолитикам. Прокинетики представлены блокаторами допаминовых (D2) рецепторов центрального действия (метоклопрамид, сульпирид) и периферического действия (домперидон), а также агонистами холинэргических рецепторов (бетанехол) и антихолинэстеразными средствами. К сожалению, препараты из группы прокинетики нередко действуют

не только на ЖКТ, но также и на другие органы, что может выражаться в кардио- или нейротоксичности при их длительном использовании. Итоприда гидрохлорид не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и не имеет кардиотоксических проявлений. Итоприда гидрохлорид сочетает в себе двойной механизм действия: блокаду D2-рецепторов и антихолинэстеразный эффект, благодаря чему осуществляется более комплексный контроль моторики верхних отделов ЖКТ по сравнению с другими представителями класса прокинетики, которые, как правило, не ингибируют ацетилхолинэстеразу.

В отличие от препарата домперидона, применение которого имеет ряд ограничений: по длительности (не более 7-ми дней), массе тела пациента (не менее 35-ти кг) и возрасту больного (не старше 65 лет), итоприда гидрохлорид отличается хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

Большинство заболеваний кишечника и билиарного тракта протекают с нарушениями моторики, а при некоторых из них (таких, как дискинезии желчевыводящих путей и СРК) нарушения моторики по спастическому типу служат основным патогенетическим механизмом [14–16].

Спазмолитики подразделяются на нейротропные, действующие путем нарушения передачи нервных импульсов, и миотропные, воздействующие непосредственно на спазмированные мышечные волокна. Учитывая, что при лечении гастроэнтерологических заболеваний спазмолитики используются обычно в рамках длительной курсовой терапии, селективность является одной из ключевых характеристик при выборе препарата. Спазмолитический препарат мебеверин характеризуется селективностью действия, высокой эффективностью и безопасностью даже в случае длительно применения (12 месяцев). Недавние исследования продемонстрировали благоприятное влияние мебеверина на моторику двенадцатиперстной кишки и его способность устранять дуоденогастральный рефлюкс.

Большинство жалоб гастроэнтерологических пациентов связаны именно с нарушениями двигательной функции ЖКТ. К ним относятся гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, спастические расстройства, гипомоторные дискинезии и т. д. Именно поэтому нормализация моторики ЖКТ остается одной из первостепенных задач врача при лечении таких пациентов. При этом необходимо останавливать выбор на препарате, который будет не просто облегчать симптомы, а устранять подобные нарушения на патогенетическом уровне.

После детального обсуждения докладов, в котором участвовали все присутствовавшие эксперты, была принята резолюция, содержащая алгоритм диагностики и лечения пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ и состоящая из следующих ключевых пунктов.

Резолюция Экспертного совета

- Функциональная диспепсия (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК) и дискинезии желчевыводящих путей (ДЖП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Важное место в их патогенезе занимают нарушения моторики желудка, кишечника, включая 12-перстную кишку, желчного пузыря и сфинктера Одди.

- При постановке диагноза ФД, СРК и ДЖП необходимо соответствие клинических симптомов, имеющихся у больного, «Римским критериям функциональных расстройств ЖКТ IV пересмотра». Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), диагноз функциональных расстройств ЖКТ предполагает отсутствие у больного органических заболеваний. Наличие «симптомов тревоги» исключает функциональную природу имеющихся жалоб.

- Клинические симптомы ФД, СРК и ДЖП неспецифичны, поэтому больные, предъявляющие жалобы, характерные для данных заболеваний, подлежат тщательному лабораторному и инструментальному обследованию, включающему в себя проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, гастродуоденоскопии и колоноскопии.

- Лечение функциональных расстройств ЖКТ предполагает длительный (4–8 недель) основной курс терапии с последующим переходом на терапию в режиме «по требованию» в течение 6–12-ти месяцев. Указанная длительность терапии определяет высокие требования к безопасности применяемых препаратов.

- На этапе диагностического поиска при отсутствии «симптомов тревоги» больным с подозрением на ФД, СРК и ДЖП могут быть эмпирически назначены спазмолитики и прокинетики.

Диагностика и лечение функциональной диспепсии

- Стратегия “test and treat” (проведение обследования на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией) может рассматриваться как часть диагностического поиска, позволяющая выявить диспепсию, ассоциированную с инфекцией *H. pylori*. Она должна также рассматриваться в качестве одной из стратегий профилактики рака желудка в РФ.

- На этапе диагностического поиска больным с диспепсическими жалобами, обусловленными нарушениями моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (тяжесть и чувство переполнения в подложечной области, тошнота), при отсутствии «симптомов тревоги» могут быть назначены прокинетики (итоприда гидрохлорид).

- Лечение больных с ФД строится с учетом клинического варианта течения заболевания и предполагает назначение препаратов, нормализующих

моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта (прокинетики), антисекреторных препаратов.

- С учетом доказанной эффективности и высокого профиля безопасности наиболее предпочтительным препаратом выбора из группы прокинетиков в лечении больных с ФД в настоящее время является итоприда гидрохлорид.

Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника

- Диагноз «синдром раздраженного кишечника» (СРК) может быть установлен при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV пересмотра, отсутствии «симптомов тревоги» и исключении органических заболеваний ЖКТ.

- Постановка диагноза СРК предполагает проведение комплекса лабораторных и инструментальных исследований, приведенных в Клинических рекомендациях РГА по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. При отсутствии «симптомов тревоги» решение об объеме лабораторных и инструментальных исследований принимается индивидуально, с учетом возраста, анамнестических данных и наследственности. На этапе диагностического поиска возможно назначение селективных спазмолитиков для уменьшения выраженности жалоб и улучшения качества жизни пациентов.

- При лечении СРК рекомендуется применение спазмолитиков. Оценку эффективности терапии следует проводить через 4 недели лечения с возможностью продления курса до 6–12-ти месяцев в режиме «по требованию».

- Препаратом выбора из данной группы лекарственных средств в настоящее время является мебеверин — селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, расслабляя гладкомышечные клетки кишечника независимо от причины спазма, не вызывая постспазмолитическую гипотонию кишечника, что дает преимущества при проведении курсовой терапии. Длительные курсы терапии не приводят к снижению эффективности мебеверина.

Литература / References

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанов В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ; 2017. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianov V.A. Functional dyspepsia. Moscow: "MEDpress-inform"; 2017 (In Rus.)].
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанов В.А., Охлбыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianov V.A., Okhlobystina O.Z. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61 (In Rus.)].

Диагностика и лечение дискинезий желчевыводящих путей

- Диагноз функциональных расстройств желчного пузыря и желчевыводящих путей ставится на основании рекомендаций РГА по диагностике и лечению дискинезий желчевыводящих путей.

- При лечении функциональных заболеваний желчевыводящих путей целесообразно применение спазмолитиков, подтвердивших высокую клиническую эффективность и назначаемых курсом продолжительностью не менее 1-го месяца и далее в режиме «по требованию». Во избежание нежелательных эффектов предпочтение следует отдавать мебеверину, сочетающему доказанный благоприятный профиль безопасности и отличающемуся хорошей переносимостью с высокой селективной спазмолитической активностью.

- При применении мебеверина наблюдается нормализация нарушений желчевыделения и улучшение физико-химических свойств и состава желчи, что связано с устранением спазма сфинктера Одди и нормализацией оттока желчи. Мебеверин обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди, значительно превышающей таковую у неселективных спазмолитиков. Дополнительным преимуществом мебеверина является локальный анестезирующий эффект.

Заключение

Диагноз функциональных расстройств желудка, кишечника и заболеваний желчевыводящих путей необходимо устанавливать на основании тщательного обследования больных с применением лабораторных и инструментальных методов исследования. Учитывая высокую значимость нарушений моторики у этих пациентов, важно определять конкретный тип расстройств для последующего проведения патогенетической фармакотерапии.

При выборе препарата следует опираться на такие показатели, как селективность, эффективность и безопасность при длительном применении, что позволяет улучшить результаты лечения таких больных.

4. Kanath S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride and metoclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAMA-India*. 2003;(2):95–8.
5. Holtmann G., Talley N.J., Liebgretts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354:832–40.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека*. 2009;13:50–4. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. The effectiveness of ganaton (itopride

- hydrochloride) in the treatment of patients with functional dyspepsia. *Farmateka*. 2009; 13: 50–4. (In Rus.)].
7. *Huang H., Lv B.* Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:7371–7.
 8. *Kang S., Park B., Shin C.M.* *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis by region and *H. pylori* prevalence. *J Clin Med*. 2019;288(9). PII: E1423
 9. *Du L.J. et al.* *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3486–95.
 10. *Buzás G.M.* Quality of life in patients with functional dyspepsia: Short- and long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication with pantoprazole, amoxicillin, and clarithromycin or cisapride therapy: A prospective, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2006;67(5):305–20.
 11. *Carbone F., Vandenberghe A., Holvoet L. et al.* The therapeutic outcome of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome: a double-blind randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2018;154(6, Suppl 1):S-91. DOI: 10.1016/S0016-5085(18)30751-0
 12. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В. и др.* Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Тер архив*. 2018;90(8):40–7. [*Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Tsukanov V.V. et al.* The results of the “Odyssey” prospective observational programme: the effectiveness of mebeverin in patients with postcholecystectomy spasms. *Ter arch*. 2018;90(8):40–7 (In Rus.)].
 13. *Cotton P. B., Elta G.H., Carter C.R.* Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Rome IV Functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction *Gastroenterology*. 2016;150:1420–9.
 14. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Y.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2018;28(3):63–80 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
 15. *Lacy D.J., Mearin F., Chang L.* Bowel disorders. Rome IV Functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction *Gastroenterology*. 2016;150:1393–407.
 16. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Головенко Н.В., Лапина Т.Л., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимебулатов В.М., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Янковой В.В.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол*. 2017;27(5):76–93. [*Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Baranskaya Y.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Grigoryev Y.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Loranskaya I.D., Lyashenko O.S., Mayev I.V., Poluektova Y.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Y., Khalif I.L., Chashkova E.Y., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V.* Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017;27(5):76–93 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93

Сведения об авторах

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Трухманов Александр Сергеевич — 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: troukh@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20 build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Trukhmanov — Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: troukh@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Arkady A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ «Генные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: SRAbdulhakov@kpfu.ru; 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74.

Агафонова Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kafgastro@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vosstmed@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Ильчишина Татьяна Алексеевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника» (ООО «Меди Ком»).

Контактная информация: ita17@mail.ru; 195279, г. Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>

Ипатова Мария Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Крапивная Оксана Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением Дорожной клинической больницы на станции Хабаровск-1; главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточной дирекции здравоохранения Российских железных дорог (ОАО «РЖД»).

Контактная информация: oksana.krapivnaya@dkb-dv.ru; 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49.

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

Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg.

Contact information: visimanenkov@mail.ru; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.

Sayar R. Abdulhakov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Genetic and Cell Technologies OpenLab Scientific Research Laboratory, Kazan State Medical University.

Contact information: SRAbdulhakov@kpfu.ru; 420015, Kazan, Karla Marksa str., 74.

Natalia A. Agafonova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Gastroenterological Department, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: kafgastro@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Medical Rehabilitation, Centre for Advanced Studies and Professional Training, Omsk State Medical University.

Contact information: vosstmed@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12.

Tatyana A. Ilchishina — Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Medical Holding “SM-clinic” (“Med Kom”).

Contact information: ita17@mail.ru; 195279, St. Petersburg, Udarnikov ave., 19/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-5248>

Maria G. Ipatova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Hospital Pediatrics Department named after V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

Oksana V. Krapivnaya — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Gastroenterology Department, Road Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Khabarovsk-1 station; Principal external gastroenterologist, Far-Eastern Direction of healthcare of JSC Russian Railways.

Contact information: oksana.krapivnaya@dkb-dv.ru; 680022, Khabarovsk, Voronezhskaya str., 49.

Yury A. Kucheryavyi — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20 build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., д. 52.

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

Контактная информация: storonova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Тарасова Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: doctor-gastro@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, д. 119/80.

Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической медицины Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Черемушкин Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: svch555362@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-2006>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Doctor, Department of Functional Diagnostics, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova@yandex.ru,
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

Galina N. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University.

Contact information: doctor-gastro@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Suvarova str., 119/80.

Gulnaz Ya. Khismatullina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Polyclinic Medicine, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University.

Contact information: 450008, Ufa, Lenina str., 3.

Sergey V. Cheryomushkin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: svch555362@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20 build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-2006>

Поступила: 18.10.2019 Принята: 18.11.2019 Опубликована: 25.12.2019
Submitted: 18.10.2019 Accepted: 18.11.2019 Published: 25.12.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Возможности применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных и длительно незаживающих ран

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев, В.Ю. Королик, Н.В. Туктагулов*,
М.А. Сухина, И.А. Мухин

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

Цель обзора. Представить данные литературы по применению низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных и длительно незаживающих ран.

Основные положения. Низкотемпературная аргоновая плазма — это ионизированный газ, одно из четырех классических агрегатных состояний вещества. Ее терапевтическое воздействие достигается за счет газодинамического эффекта — потока аргона с высоким теплосодержанием, рекомбинационного излучения с широким спектром — от области вакуумного ультрафиолета до ближнего инфракрасного диапазона, а также за счет выраженных каталитических свойств газа аргона, являющегося важным для ряда биохимических реакций. Низкотемпературная аргоновая плазма обладает выраженным антибактериальным действием. В ряде исследований было продемонстрировано ранозаживляющий эффект от применения низкотемпературной аргоновой плазмы.

Заключение. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы позволяет сократить сроки заживления ран, снизить титр клинически значимых микроорганизмов, сократить время пребывания пациентов в стационаре, улучшить качество жизни в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: заживление раны, низкотемпературная аргоновая плазма, хронические раны, длительно незаживающие раны, аргон, плазменный поток

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Туктагулов Н.В., Сухина М.А., Мухин И.А. Возможности применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных и длительно незаживающих ран. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):15–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-15-21>

Possibilities for the Application of Low-Temperature Argon Plasma in the Treatment of Postoperative and Long-Term Non-Healing Wounds

Sergey A. Frolov, Alexander M. Kuzminov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Vyacheslav Yu. Korolik, Nikita V. Tuktagulov*,
Marina A. Sukhina, Ivan A. Mukhin

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

Aim. To review available information on the use of low-temperature argon plasma in the treatment of postoperative and long-term non-healing wounds.

General findings. Low-temperature argon plasma is an ionised gas, one of the four classical aggregate states of matter. Its therapeutic effect is achieved by means of the gas-dynamic effect, i.e. an argon flow with a high heat content and wide-spectrum recombination radiation — from the vacuum ultraviolet region to the near infrared range, as well as by means of the pronounced catalytic properties of gaseous argon, which is important for a number of biochemical reactions. Low-temperature argon plasma has a pronounced antibacterial effect. In a number of studies, the wound healing effect of low-temperature argon plasma was demonstrated.

Conclusion. The use of low-temperature argon plasma can reduce the time of wound healing, the titre of clinically significant microorganisms and the time spent by patients in hospital. In addition, the use of low-temperature argon plasma can improve patients' quality of life in the postoperative period.

Keywords: wound healing, low-temperature argon plasma, chronic wounds, long-term non-healing wounds, argon, plasma flow

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Tuktagulov N.V., Sukhina M.A., Mukhin I.A. Possibilities for the application of low-temperature argon plasma in the treatment of postoperative and long-term non-healing wounds. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):15–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-15-21>

На сегодняшний день в хирургии остается актуальным вопрос лечения хронических и послеоперационных ран. Особого внимания требуют раны промежности после общепроктологических вмешательств. Это связано с тем, что послеоперационная раневая поверхность подвергается постоянной контаминации кишечной микрофлорой, заживление происходит, как правило, вторичным натяжением, а наличие длительного болевого синдрома приводит к увеличению сроков пребывания пациентов в стационаре, удлиняется период социально-трудовой реабилитации, а также снижается их качество жизни. В свое время открытие антибактериальной терапии привело к улучшению результатов лечения инфицированных ран. Однако с появлением множества антибиотикорезистентных штаммов терапия может оказаться неэффективной. Поэтому на сегодняшний день возрастает актуальность физических методов воздействия при лечении ран.

Известно множество различных методов физиотерапевтического лечения ран. В мировой практике для сокращения сроков заживления раневой поверхности активно используют ударно-волновую терапию, ультразвук, электростимуляцию, фотодинамическую терапию, стволовые клетки и многое другое. При этом у каждого метода есть свои преимущества и недостатки, но наиболее эффективным считается метод, который комплексно воздействует на все 3 фазы раневого процесса. Наряду с вышеперечисленными методами физиотерапевтического лечения ран применение низкотемпературной аргонной плазмы (НАП) вызывает существенный интерес.

Раневой процесс — это комплекс местных и общих реакций организма, развивающихся с момента получения раны до ее заживления [1]. Существует множество классификаций стадий раневого процесса. Патологиологи выделяют стадию альтерации, экссудации и пролиферации, тогда как патоморфологи — стадию воспаления, макрофагальной реакции и стадию формирования грануляционной и соединительной ткани. Однако наиболее часто клиницисты используют классификацию, предложенную в 1977 году М.И. Кузиным: 1-я фаза — фаза воспаления, которая делится на период сосудистых изменений и период очищения раны; 2-я фаза — фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; 3-я фаза — фаза образования и реорганизации рубца [2, 3]. Принципиальным в данной классификации является разделение первой фазы на два периода.

Разделение раневого процесса на фазы и стадии носит условный характер, так как нет четкой грани между окончанием одной и началом другой [4]. Основными факторами, влияющими на длительность течения отдельных фаз раневого процесса, являются характер повреждения, бактериальная обсемененность и вирулентность микрофлоры, а также состояние реактивности организма [3, 5–7].

Период сосудистых изменений (1-я фаза раневого процесса) начинается с вазоконстрикции, которая длится 5–10 минут. В течение этого времени происходит адгезия и агрегация тромбоцитов с последующим тромбированием сосудов. Далее следует вазодилатация, которая характеризуется повышенной капиллярной проницаемостью. В области повреждения поступают форменные элементы крови и химические медиаторы. Клинически период сосудистых изменений сопровождается появлением эритемы, отека тканей, местного повышения температуры тела и болевого синдрома. В результате за счет вазодилатации тканевая жидкость оттекает из раны, обеспечивая минимальный контакт окружающих поврежденных тканей с микробной флорой и их токсинами. В период очищения раны происходит расплавление и удаление некротизированных тканей.

Скорость заживления раны напрямую зависит от времени очищения раны. Во втором периоде раневого процесса формируется грануляционная ткань, которая постепенно заполняет полость раны. Грануляционная ткань имеет красно-розовую окраску за счет богатой сети кровеносных сосудов, вследствие чего отмечается ее повышенная контактная кровоточивость.

В фазу образования и реорганизации рубца происходит нарастание количества коллагеновых волокон с последующим уплотнением грануляционной ткани. Данная фаза характеризуется запустеванием кровеносных сосудов и снижением количества форменных элементов крови. Наряду с созреванием грануляционной ткани начинается активная эпителизация раны, хотя несколько слоев клеток базального эпителия образуются уже в течение первых суток после повреждения ткани. В результате заживления исчезает раневой дефект за счет формирования послеоперационного рубца.

Впервые о плазме как о четвертом агрегатном состоянии вещества написал в своей статье в 1928 году американский ученый I. Langmuir. Принцип работы плазменного генератора основан на пропуске инертного газа через электрический

разряд, возникающий между двумя электродами, в результате чего происходит ионизация газа (аргона) и образование факела плазмы, выходящей из сопла плазмотрона, температура которого варьирует от 3000 до 12 000 °С в зависимости от выбранного режима [8, 9]. Изначально была получена высокотемпературная плазма. В течение многих лет ее использовали для стерилизации медицинских инструментов, имплантатов, а также для коагуляции сосудов и пересечения тканей [10]. В последующем удалось получить низкотемпературную плазму, которая стала безопасна для применения на тканях человеческого организма и не оказывала на них повреждающего воздействия. В зависимости от расстояния от рабочей поверхности сопла плазмотрона меняются свойства плазменного потока. На расстоянии менее 5 мм возможно рассечение тканей, от 5 до 20 мм при помощи НАП возможна коагуляция сосудов диаметром 3–5 мм, от 20 до 50 мм происходят осушение раневой поверхности, а на расстоянии 50 мм и более НАП обладает антибактериальным и физиотерапевтическим действием.

НАП активно применяется в лечении ран различной этиологии. Данная методика широко используется в лечении гнойно-некротических поражений мягких тканей нижних конечностей, гнойных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки, нагноения послеоперационных ран, пролежней, рожистого воспаления.

В конце XX века плазменный скальпель стали активно использовать в хирургии. В.Г. Плешков и соавт. (1998) опубликовал данные исследования, в котором выполнил резекцию желудка 110 пациентам. Осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 7,2 % больных [11]. G. Guild et al. (2017) провел исследование, включающее 232 пациента, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава [12]. Больные были разделены на 2 группы. Пациентам основной группы выполняли оперативное лечение с применением гибридного плазменного скальпеля, тогда как больным контрольной группы — с использованием биполярной электрокоагуляции. Послеоперационная кровопотеря у пациентов основной и контрольной группы была 240,3 и 384,4 мл соответственно ($p < 0,001$). Автор предполагает, что применение гибридного плазменного скальпеля приводит к более точному рассечению с меньшим разрывом мягких тканей, при этом происходит коагуляция сосудов инертной плазмой аргона.

S. Somani et al. (2010) провели рандомизированное исследование, в которое были включены 24 пациента с солитарной язвой прямой кишки с жалобами на выделение крови из заднего прохода. Пациентам основной группы (12 больных) помимо терапии биологической обратной связи (БОС-терапия) выполнялась аргоноплазменная коагуляция язвы 1–2 раза в месяц, тогда как пациентам контрольной группы — только БОС-терапия [13]. Кровотечение остановилось у 100 % больных

(12 пациентов) в основной группе и у 41,6 % больных (5 пациентов) в контрольной, $p = 0,0046$. Полное заживление раны наступило у 66,7 % больных (8 пациентов) в основной группе и у 16,7 % больных (2 пациента) в контрольной группе, $p = 0,0361$.

На ранних этапах лечения раны важно обеспечить отток экссудата, снизить микробную обсемененность, а также ускорить процесс очищения раны. Нейтрофилы — одни из первых клеток, которые поступают в рану, их основная функция заключается в активации местного иммунитета и фагоцитоза. Применение НАП ускоряет миграцию нейтрофилов в рану, по данным Y.Yu et al. (2011), при использовании НАП воспаление в ране достигает максимума на 4-й день, тогда как без применения — лишь к 7-му дню [14, 15]. НАП индуцирует образование MCP-1 и IL-6, которые активируют местный иммунный ответ и ускоряют миграцию макрофагов к ране, достигающих своего максимума к 5-му дню, позволяя уже к этому сроку запустить процесс фагоцитоза [15].

После очищения раны от некротических тканей и снижения микробиологической нагрузки важно своевременно начать стимулировать образование грануляционной ткани и проводить профилактику вторичного инфицирования. Фибробласты участвуют не только в формировании межклеточного матрикса, но и в секреции цитокинов и факторов роста, которые активируют местный иммунитет [16]. Действие НАП запускает процесс пролиферации и миграции фибробластов к раневой поверхности [17]. По данным S. Arndt et al. (2013), уже через 12 часов после применения НАП начинается миграция фибробластов к ране [15]. Краевая и островковая эпителизация раны начинается в первые дни заживления раны, но основной процесс происходит в третью фазу раневого процесса. НАП активирует $\beta 1$ -интегрины, которые регулируют миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток эпидермиса, а также их адгезию на базальной мембране [18, 19].

При внедрении новой методики важно доказать безопасность ее применения. Преимущество НАП заключается в том, что в отличие от лечения антибактериальными препаратами или антисептическими средствами в большинстве случаев аллергических или токсических реакций не наблюдается [20].

T. Maisch et al. (2017) провели исследование, в котором показали безопасность применения НАП [21]. Клетки фибробластов и кератиноцитов были обработаны НАП в интервале времени от 2-х до 10-ти минут однократно или от 1-й до 2-х минут ежедневно в течение 5-ти дней. Результаты исследования показали, что применение НАП не обладает мутагенностью и токсичностью к клеткам организма. Отсутствие каких-либо аллергических и токсических реакций получил и K. Wende et al. (2016) [22]. В исследовании F. Brehmer et al. (2014) у 2-х из 14-ти пациентов однократно диагностированы нежелательные явления (в первом случае

возникла гипертермия тела, во втором — локальная боль в течение одного сеанса применения плазмы), но данные проявления не стали причиной отмены терапии НАП, и в последующем вышеуказанные явления не были зарегистрированы [23]. Проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что применение НАП не обладает аллергическими, токсическими, мутагенными свойствами и данная методика безопасна для широкого применения в медицине.

Наличие условно-патогенных или патогенных микроорганизмов в ране может привести к удлинению сроков ее заживления. НАП обладает антимикробным действием, которое осуществляется преимущественно за счет активных форм кислорода, пероксида водорода, ультрафиолетового излучения, озона [24, 25]. Действие НАП направлено на разрушение клеточной стенки, ДНК, внутриклеточных белков бактериальной клетки [25, 26]. По данным F. Brehmer et al. (2014), после использования НАП отмечается снижение количества бактерий в ране ($p = 0,0313$) [23]. В исследовании S. Ermolaeva et al. (2012) было показано, что спустя 24 часа после применения НАП отмечалось незначительное уменьшение бактериальных клеток, что свидетельствует о бактериостатическом действии [27]. В зависимости от строения клеточной стенки все бактерии разделяются на грампозитивные и грамотрицательные. Действие НАП направлено преимущественно на разрушение пептидогликана клеточной стенки у грампозитивных микроорганизмов, в то время как ее действие на грамотрицательные бактерии осуществляется за счет перекисного окисления липидов клеточной стенки [28, 29]. Было достоверно доказано, что антибактериальный эффект наиболее выражен в отношении грамотрицательных бактерий ($p = 0,034$) [30]. Сила воздействия НАП определяется не только строением бактериальной стенки, но и длительностью ее экспозиции, присутствием в клетке дополнительных структур, которые могут способствовать развитию резистентности бактерий к разрушающим факторам плазмы [30]. При воздействии НАП в течение 10-ти минут происходит снижение бактериальной плотности на \log_{10} между грампозитивными и грамотрицательными бактериями, тогда как при действии НАП в течение 1-й и 3-х минут достоверной разницы не наблюдается ($p = 0,058$ и $p = 0,095$ соответственно) [30]. Таким образом, в большинстве случаев более выраженное воздействие происходит на грамотрицательные микроорганизмы, что обусловлено строением их клеточной стенки. C. Wiegand et al. (2014) в своем исследовании *in vitro* доказал, что НАП обладает фунгицидным действием [31]. НАП действует и на внутриклеточные микроорганизмы, такие как *Chlamydia trachomatis* [27]. S. Ermolaeva et al. (2014) показали антибактериальное действие на класс *Mycoplasma* [32].

В конце 90-х годов XX века было обнаружено, что бактерии на поверхности находятся

не хаотично, их расположение сложно организовано в биопленки, которые состоят из микроорганизмов и внеклеточного матрикса. Такое сообщество способствует развитию устойчивости к иммунной системе организма, является одной из причин развития и распространения резистентности бактерий к антибактериальным препаратам [33]. В биопленочных сообществах микроорганизмы обмениваются друг с другом различной генетической информацией [33]. C. Traba et al. (2015) в своем исследовании показал, что действие НАП в течение 10 минут на биопленки *Staphylococcus aureus* оказало бактерицидный эффект на микроорганизмы и способствовало уменьшению толщины биопленки [34].

A. Chuangsuwanich et al. (2016) провели рандомизированное проспективное исследование, в котором применили НАП для лечения пролежней у 50-ти пациентов, которые были распределены в 2 группы [35]. Пациенты основной группы получали стандартное лечение асептическими растворами и различными повязками, а в качестве дополнительного лечения — НАП один раз в неделю, тогда как пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение. Уже через 4 недели площадь раны относительно исходных данных в основной группе уменьшилась у 88,0 % (23 пациента), тогда как у больных контрольной группы — лишь у 26,1 % (3 пациента) ($p < 0,001$). Количество отделяемого экссудата к 4-й неделе также уменьшилось в основной группе у 69,2 % (18 пациентов), а в контрольной — у 13,0 % (3 пациента) ($p < 0,001$). В основной и контрольной группах снижение бактериальной нагрузки через неделю было у 69,2 % (18 пациентов) и 17,3 % (4 пациента) соответственно ($p < 0,001$), а через 4 недели — у 73,1 % (19 пациентов) и 47,8 % (11 пациентов) ($p < 0,001$) соответственно.

Э.Г.-о. Османов (2009) опубликовал исследование, в котором оценивали лечение больных с обширными гнойно-некротическими ранами мягких тканей. Основная группа включала 67 больных, которым наряду со стандартным ведением послеоперационной раны назначали НАП. Контрольной группе (69 пациентов) проводили стандартное лечение с применением этапных некрэктомий, антисептических средств и многокомпонентных мазей. По результатам исследования очищение раны, появление грануляций и начало эпителизации в основной и контрольной группах составляли 4,9; 5,2; 7,9 и 9,9; 10,8; 14,3 дня соответственно ($p < 0,05$) [36].

Низкотемпературная аргоновая плазма широко используется в хирургии, ее применение позволяет сократить продолжительность оперативных вмешательств, уменьшить операционную травму и кровопотерю, количество интра- и послеоперационных осложнений, сократить время пребывания пациентов в стационаре. Преимуществом плазменной установки является ее многофункциональность, мобильность, простота использования, высокая

эффективность, низкая стоимость расходного материала, а также безопасность для медперсонала и пациентов.

Проведены немногочисленные рандомизированные исследования для оценки применения НАП для лечения хронических и послеоперационных ран. Результаты исследований показывают, что использование НАП сокращает сроки заживления раны, снижает уровень болевого синдрома и ко-

личество клинически значимых микроорганизмов в ней. До сих пор отсутствуют исследования НАП в лечении ран после промежностных хирургических вмешательств. В связи с особенностями ведения и заживления данной послеоперационной раны представляется актуальным проведение исследования, в котором необходимо оценить действие НАП на послеоперационную рану в области промежности.

Литература / References

1. *Завражнов А.А., Гвоздев М. Ю., Крутова В.А., Ордокова А. А.* Раны и раневой процесс. Учебно-методическое пособие для интернов, ординаторов и практических врачей. 2016:29. [*Zavrashnov A.A., Gvozdev M.Yu., Krutova V.A., Ordokova A.A.* Wound healing process. Teaching guidebook for interns, ordinator and practitioners. 2016:29 (In Rus.)].
2. *Кузин М.И.* Рекомендации XXX съезда хирургов по проблеме «Гнойная инфекция в хирургии». Хирургия. 1981;12:38–9. [*Kuzin M.I.* Recommendations of the XXX Congress of Surgeons on the problem of “Purulent infection in surgery”. Surgery. 1981;12:38–9 (In Rus.)].
3. *Кузин М.И.* Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1990:592. [*Kuzin M.I.* Wounds and Wound Infection: A Guide for Physicians. Moscow: Meditsina; 1990:592 (In Rus.)].
4. *Leaper D.J., van Goor H., Reilly J., Petrosillo N., Geiss H.K., Torres A.J., Berger A.* Surgical site infection – a European perspective of incidence and economic burden. Int Wound J. 2004;1(4):247–73.
5. *Гостищев В.К.* Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007:65–70. [*Gostishchev V.K.* Infections in surgery. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:65–70 (In Rus.)].
6. *Петров С.В.* Общая хирургия: учебник. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010:768. [*Petrov S.V.* General surgery: a textbook. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010:768 (In Rus.)].
7. *Kirkerterp-Møller K., Jensen P., Fazli M., G. Madsen K., Pedersen J., Moser C., Tolker-Nielsen T., Høiby N., Givskov M., Bjarnsholt T.* Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. J Clin Microbiol. 2008;46(8):2717–22. doi: 10.1128/JCM.00501-08.
8. *Брежнев Е.И., Козлов Н.П., Ребизов В.Ю.* Экспериментальное и клиническое изучение и перспективы применения плазменных потоков. Хирургия. 1989;(7):94–6. [*Brekhov E.I., Kozlov N.P., Rebizov V.Yu.* Experimental and clinical studies and prospects for the use of plasma flows. Surgery. 1989;(7):94–6 (In Rus.)].
9. *Савельев В.С., Ступин И.В., Волкоедов В.С., Береснев В.С.* Плазменный скальпель. Хирургия. 1987;(4):147–8. [*Savelyev V.S., Stupin I.V., Volkoevov V.S., Beresnev V.S.* Plasma scalpel. Surgery. 1987;(4):147–8 (In Rus.)].
10. *Friedman G., Gutsol A., Shekhter AV., Vasilets VN., Fridman A.* Applied plasma medicine. Plasma Process Polymers. 2008;(5):503–33.
11. *Плешков В.Г., Афанасьев В.Н., Бабичев А.В.* Использование плазменного скальпеля и однорядного шва при резекции желудка. Хирургия. 1998;11:27–29. [*Pleshkov V.G., Afanas'ev V.N., Babichev A.V.* Use of plasma scalpel and one-layer suture in resection of the stomach. Khirurgiia. 1998;(11):27–9 (In Rus.)].
12. *Guild G.N., Runner R.P., Castilleja G.M., Smith M.J., Vu C.L.* Efficacy of Hybrid Plasma Scalpel in Reducing Blood Loss and Transfusions in Direct Anterior Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2017;32(2):458–462. doi: 10.1016/j.arth.2016.07.038.
13. *Somani S.K., Ghosh A., Avasthi G., Goyal R., Gupta P.* Healing of solitary rectal ulcers with multiple sessions of argon plasma coagulation. Dig Endosc. 2010;22(2):107–11. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00941.x.
14. *Yu Y., Tan M., Chen H., Wu Z., Xu L., Li J., Cao J., Yang Y., Xiao X., Lian X., Lu X., Tu Y.* Non-thermal plasma suppresses bacterial colonization on skin wound and promotes wound healing in mice. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2011;31(3):390–394. doi: 10.1007/s11596-011-0387-2.
15. *Arndt S., Unger P., Wacker E., Shimizu T., Heinlin J., Li Y., Thomas H.M., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Bosserhoff A., Karrer S.* Cold Atmospheric Plasma (CAP) Changes Gene Expression of Key Molecules of the Wound Healing Machinery and Improves Wound Healing In Vitro and In Vivo. PLoS One. 2013;8(11):e79325. doi: 10.1371/journal.pone.0079325.
16. *Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T.* Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453(7193):314–21.
17. *Reinke J.M., Sorg H.* Wound repair and regeneration. European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Eur Surg Res. 2012;49(1):35–43. doi: 10.1159/000339613.
18. *Haertel B., Wende K., von Woedtke T., Weltmann K.D., Lindequist U.* Non-thermal atmospheric-pressure plasma can influence cell adhesion molecules on HaCaT-keratinocytes. Exp Dermatol. 2011;20(3):282–4. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01159.x.
19. *Watt F.M.* Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. EMBO J. 2002;21(15):3919–26.
20. *Heinlin J., Morfill G., Landthaler M., Stolz W., Isbary G., Zimmermann J.L.* Plasma medicine: possible applications in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(12):968–76. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07495.x.
21. *Maisch T., Bosserhoff A. K., Unger P., Heider, J., Shimizu T., Zimmermann J.L., Morfill G.E., Landthaler M., Karrer S.* Investigation of toxicity and mutagenicity of cold atmospheric argon plasma. Environ Mol Mutagen. 2017 ;58(3):172–177. doi: 10.1002/em.22086.
22. *Wende K., Bekeschus S., Schmidt A., Jatsch L., Hasse S., Weltmann K.D., Masur K., von Woedtke T.* Risk assessment of a cold argon plasma jet in respect to its mutagenicity. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016;798–799:48–54. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.02.003.
23. *Brehmer F., Haenssle H. A., Daeschlein G., Ahmed R., Pfeiffer S., Görlitz A., Simon D., Schön M.P., Wandke D., Emmert S.* Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(1):148–55. doi: 10.1111/jdv.12490.
24. *Moisan M., Barbeau J., Moreau S., Pelletier J., Tabrizian M., Yahia L.H.* Low-temperature sterilization using gas plasmas: a review of the experiments and an analysis of the inactivation mechanisms. Int J Pharm. 2001;226(1–2):1–21.
25. *Vatansever F., de Melo W.C., Avci P., Vecchio D., Sarisavam M., Gupta A., Chandran R., Karimi M., Parizotto N.A., Yin R., Tegos G.P., Hamblin M.R.* Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species-bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond. FEMS Microbiol Rev. 2013;37(6):955–89. doi: 10.1111/1574-6976.12026.

26. *Mai-Prochnow A., Murphy A.B., McLean K.M., Kong M.G., Ostrikov K.* Atmospheric pressure plasmas: Infection control and bacterial responses. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(6):508–17. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.025.
27. *Ермолаева С.А., Сысолятина Е.В., Колкова Н.И., Дробященко М.А., Васильев М.М., Тухватулин А.И., Петров О.Ф., Народицкий Б.С., Морфил Дж.Е., Фортвов В.Е., Григорьев А.И., Зигангирова Н.А., Гинцбург А.Л.* Новые подходы к терапии персистирующих инфекций: элиминация внутриклеточных *Chlamydia trachomatis* путем воздействия низкотемпературной аргоновой плазмы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2012;(4):33–7. [*Ermolaeva S.A., Sysoliatina E.V., Kolkova N.I., Drobiashchenko M.A., Vasil'ev M.M., Tukhvatuulin A.I., Petrov O.F., Naroditskii B.S., Morfill G.E., Fortov V.F., Grigor'ev A.I., Zigangirova N.A., Gintsburg A.L.* New approaches to therapy of persistent infections: elimination of intracellular *Chlamydia trachomatis* by exposure to low temperature argon plasma. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii.* 2012;(4):33–7 (In Rus.)].
28. *Joshi S.G., Cooper M., Yost A., Paff M., Ercan U.K., Fridman G., Friedman G., Fridman A., Brooks A.D.* Nonthermal dielectric-barrier discharge plasma-induced inactivation involves oxidative DNA damage and membrane lipid peroxidation in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1053–62. doi: 10.1128/AAC.01002-10.
29. *Yusupov M.* Plasma-Induced Destruction of Bacterial Cell Wall Components: A Reactive Molecular Dynamics Simulation. *J. Phys. Chem.* 2013;5993–8. doi:10.1021/jp3128516
30. *Mai-Prochnow A., Clauson M., Hong J., Murphy A.B.* Gram positive and Gram negative bacteria differ in their sensitivity to cold plasma. *Scientific Reports.* 2016;6(1):38610.
31. *Wiegand C., Beier O., Horn K., Pfuch A., Tölke T., Hipler U.-C., Schimanski A.* Antimicrobial Impact of Cold Atmospheric Pressure Plasma on Medical Critical Yeasts and Bacteria Cultures. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(1):25–35. doi: 10.1159/000351333.
32. *Ermolaeva S.A., Rakovskaya I.V., Miller G.G., Sysoliatina E.V., Mukhachev A.Y., Vasiliev M.M., Adgamov R.R., Levina G.A., Petrov O.F., Morfill G.E., Grigoriev A.I., Fortov V.E., Gintsburg A.L.* Nonthermal plasma affects viability and morphology of *Mycoplasma hominis* and *Acholeplasma laidlawii*. *J Appl Microbiol.* 2014;116(5):1129–36. doi: 10.1111/jam.12445.
33. *Милешкин Н.С.* Биопленка как форма существования микроорганизмов. Действие факторов иммунной системы. *Международный студенческий научный вестник.* 2017;(2):32. [*Mileshkin N.S.* Biofilm as a form of microorganism existence. The action of factors of the immune system. *International Student Scientific Herald.* 2017;(2):32 (In Rus.)].
34. *Traba C., Liang Traba J.F.* The inactivation of *Staphylococcus aureus* biofilms using low-power argon plasma in a layer-by-layer approach. *Biofouling.* 2015;31(1):39–48. doi: 10.1080/08927014.2014.995643.
35. *Chuangsuwanich A., Assadamongkol T., Boonyawan D.* The Healing Effect of Low-Temperature Atmospheric-Pressure Plasma in Pressure Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15(4):313–9. doi: 10.1177/1534734616665046
36. *Османов Э.Г.-о.* Инновационные плазменно-хирургические технологии в комплексном лечении воспалительного поражения мягких тканей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2009:290. [*Osmanov E.G.-o.* Innovative plasma-surgical technologies in the complex treatment of inflammatory-purulent lesions of soft tissues: abstract. diss. ... Dr. Sci. (Med.). 2009:290 (In Rus.)].

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

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. Саляма Адилы, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей проктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2.

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, Research Consultation Clinic, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Alexander M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Coloproctology combined with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of General Coloproctology with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Vyacheslav Yu. Korolik — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of General Coloproctology with a group for studying the Familial Adenomatous Polyposis, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Туктагулов Никита Владимирович* — клинический аспирант кафедры колопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач научно-консультативной поликлиники «ГНЦК им. А.Н. Рыжих».

Контактная информация: Dr.tuktagulov@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2.

Сухина Марина Алексеевна — кандидат биологических наук, руководитель отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: marinamari272015@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

Мухин Иван Анатольевич — врач научно-консультативной поликлиники ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: docmukhin@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Nikita V. Tuktagulov* — clinical PhD student, Coloproctological Department, Doctor, Scientific-consultative polyclinic, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: Dr.tuktagulov@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Marina A. Sukhina — Cand. Sci. (Biol.), Departmental Head, Department of Microbiological and Immunological Studies, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh

Контактная информация: marinamari272015@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

Ivan A. Mukhin — Physician, Research Consultation Clinic, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: docmukhin@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Поступила: 18.07.2019 Принята: 02.09.2019 Опубликована: 25.12.2019
Submitted: 18.07.2019 Accepted: 02.09.2019 Published: 25.12.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>



Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ

М.В. Маевская^{1*}, М.Ю. Надинская¹, В.Д. Луньков², И.Ю. Пирогова³,
Е.В. Чесноков⁴, Х.Б. Кодзоева¹, 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 ООО «Клиники Чайка», Москва, Российская Федерация

³ Центр гастроэнтерологии и гепатологии ООО МЦ «Лотос», Челябинск, Российская Федерация

⁴ Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. В исследование были включены 139 больных НАЖБП, которые получали 15 мг/кг УДХК (Урсосан®) в сутки на протяжении 24-х нед. До начала и после окончания исследования были определены показатели функции печени и липидного обмена, индекс стеатоза печени FLI, толщина комплекса интима-медия (ТКИМ) сонных артерий, рассчитан сердечно-сосудистый риск по калькулятору ASCVD 2013.

Результаты. На фоне применения УДХК у больных НАЖБП наблюдалось снижение активности АЛТ ($p < 0,001$), АСТ ($p < 0,001$), ГГТП ($p < 0,001$), концентрации общего холестерина ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$) в крови, индекса стеатоза печени FLI ($p < 0,001$). Кроме того, у женщин также снизился показатель ТКИМ ($p = 0,048$) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 ($p = 0,022$).

Выводы. Применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами. На фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Никто из участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию, поэтому представленные положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам УДХК.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, сердечно-сосудистый риск, урсодезоксихолевая кислота, липидный обмен, атеросклероз

Конфликт интересов: Заказчиком и спонсором исследования выступило ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании «PRO.MED.CS Praha a.s.».

Благодарности: Авторы выражают благодарность ассистенту кафедры пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета Р.В. Масленникову за ценные комментарии и предложения.

Для цитирования: Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>

An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study

Marina V. Mayevskaya^{1*}, Maria Yu. Nadinskaia¹, Valeriy D. Lunkov², Irina Yu. Pirogova³, Evgeny V. Chesnokov⁴,
Khava B. Kodzoeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Chaika Clinics Ltd, Moscow, Russian Federation

³ LLC MC "Lotus" Center for Gastroenterology and Hepatology, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе 500 мг



Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

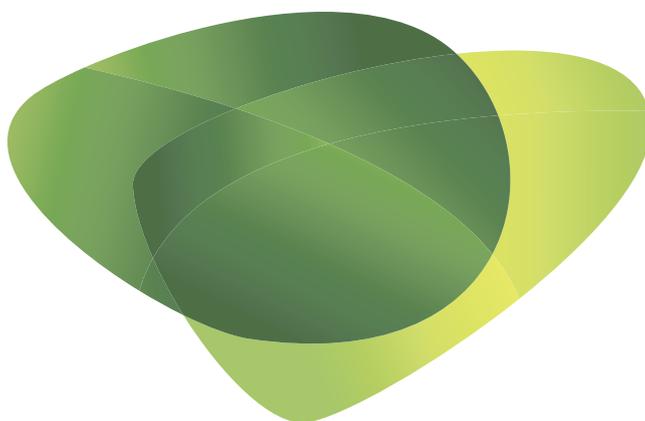
WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.

** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

XXV Международный конгресс “Гепатология сегодня”



даты проведения
20-22 марта 2020



РОПИП[®] Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Aim. To evaluate effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. The study included 139 patients with NAFLD who received 15 mg/kg of UDCA (Ursosan®) per day for 24 weeks. Before and after the study, liver function and lipid metabolism, liver steatosis index FLI, intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries were determined. The cardiovascular risk was calculated according to the ASCVD 2013.

Results. The use of UDCA in patients with NAFLD led to a decrease in ALT ($p < 0.001$), AST ($p < 0.001$) and GGT ($p < 0.001$) activity; total cholesterol concentration ($p < 0.001$); triglycerides ($p < 0.001$); and LDL ($p < 0.001$) in the blood and the FLI liver steatosis index ($p < 0.001$). In addition, the rate of cardiovascular risk ($p = 0.022$) and IMT ($p = 0.048$) in women also decreased.

Conclusions. The use of UDCA in NAFLD reduces the activity of inflammatory processes in the liver, its steatosis, and also improves lipid metabolism and exerts potential anti-atherogenic effects. Against the background of UDCA administration, there was no progression of liver fibrosis. None of the participants in the observational programme reached a normal body mass by the end of the program; therefore, the attained positive changes should be attributed directly to the effects of UDCA.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid, lipid metabolism, atherosclerosis

Conflicts of interest. The customer and sponsor of the study was PRO.MED.CS Marketing CJSC on behalf of PRO.MED.CS Praha a.s.

Acknowledgments: Authors are indebted to Roman V. Maslennikov (assistant at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University) for valuable comments and suggestions.

For citation: Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva Kh.B., Ivashkin V.T. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) даже на стадии стеатоза служит независимым фактором риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. Эта проблема особенно актуальна для российского здравоохранения, так как смертность населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения высока, а распространение НАЖБП в популяции согласно российским эпидемиологическим исследованиям превышает 30 % [2, 3]. В основе эффекта НАЖБП на сердечно-сосудистую систему лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии и воспаления вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов [4]. Существует гипотеза, которая поддерживается рядом научных работ, о том, что стеатоз печени ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии — основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности [5]. Известно, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 10–15 % и риск развития инсульта на 13–18 % [1]. Все эти данные позволяют сделать предположение, что стеатоз печени вносит существенный вклад в процесс атерогенеза. Поиск лекарственных средств, спо-

собных уменьшить стеатоз печени и, таким образом, снизить риск развития атеросклероза, представляется актуальным и важным.

Целью данного исследования было оценить, как применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) влияет на выраженность стеатоза и факторы атерогенеза у больных НАЖБП. Исследование получило кодовое название УСПЕХ — Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы

Исследование проводилось как многоцентровая неинтервенционная наблюдательная программа. В нем участвовали пациенты со стеатозом печени в рамках НАЖБП. Включенные в исследование пациенты получали УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг на протяжении 24-х недель. Также всем пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете. В начале исследования и в конце его всем им было проведено определение выраженности стеатоза печени по шкале FLI [6]¹ и фиброза печени по шкале NFS [7]², а также ТКИМ³ сонных артерий с помощью УЗИ и произведена оценка

¹ FLI (Fatty Liver Index) = $e^y / (1 + e^y) \times 100$,

где $y = 0,953 \times \ln(\text{триглицериды, мг/дл}) + 0,139 \times [\text{ИМТ, кг/м}^2] + 0,718 \times \ln(\text{ГГТП, Ед/л}) + 0,053 \times [\text{обхват талии, см}] - 15,745$.

Использовался онлайн-калькулятор <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>

² NFS (Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score) = $-1,675 + (0,037 \times [\text{возраст, лет}]) + (0,094 \times [\text{ИМТ, кг/м}^2]) + (1,13 \times [\text{диабет или нарушенная гликемия натощак [да = 1, нет = 0]}) + (0,99 \times \text{АСТ/АЛТ}) - (0,013 \times [\text{тромбоциты, } 10^9/\text{л}]) - (0,66 \times [\text{альбумин, г/дл}])$.

Использовался онлайн-калькулятор <https://www.mdcalc.com/nafl-d-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>

³ В качестве верхней границы нормы взят 95-й перцентиль для соответствующего пола и возраста [8].

риска развития сердечно-сосудистых осложнений с использованием калькулятора Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) 2013⁴.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- женщины и мужчины в возрасте от 20 до 75 лет;
- установленный диагноз НАЖБП в сочетании со значением индекса FLI > 60 и компенсированной функцией печени (нормальное значение сывороточного альбумина и протромбинового индекса);
- решение врача назначить препарат УДХК вне зависимости от фактора включения пациента в исследование;
- подписание пациентами добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- перенесенные ранее инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
- прием статинов или основания для их незамедлительного назначения;
- прием других препаратов потенциально влияющих на изучаемые параметры (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, витамин Е, орнитин-аспартат, производные аминокислот, препараты на основе расторопши пятнистой, солодки, артишоков, куркумы, янтарной кислоты, полиненасыщенных жирных кислот, другие препараты инутрицевтические продукты с гепатотропным действием, указанным в инструкции);
- употребление алкоголя в количествах, которые имеют потенциальный риск для здоровья (40 г этанола в день для мужчин и 20 г этанола в день для женщин; количество баллов по анкете AUDIT > 8 как для мужчин, так и для женщин);
- доказанное заболевание печени другой этиологии;
- сахарный диабет 1-го типа.

Критерии исключения из исследования:

- решение пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе;
- острое гепатоцеллюлярное или холестатическое повреждение печени, возникшее во время исследования.

Для отбора участников исследования были подвергнуты скринингу 150 пациентов с НАЖБП, из них 139 соответствовали критериям включения, у одного была выявлена тромбоцитопения, 2 принимали статины и у 8-ми индекс FLI был ниже 60-ти. Шестеро пациентов были исключены из исследования из-за острого гепатоцеллюлярного повреждения, возникшего вследствие употребления алкоголя во время исследования. Исследование завершили 133 пациента.

Данные представлены в виде медианы [межквартильного интервала], среднего \pm стандартного

отклонения, абсолютных и относительных цифр в общей группе и подгруппах мужчин и женщин. Для проверки статистических гипотез применялся критерий Вилкоксона, парный *t*-критерий, точный тест Фишера, критерий χ -квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты

В исследовании приняли участие 102 мужчины и 31 женщина в возрасте от 24 до 68 лет, средний возраст 42 года [37; 51]. Среди основных характеристик между мужчинами и женщинами отмечены статистически значимые различия по возрасту ($p = 0,029$) и частоте сахарного диабета 2-го типа ($p = 0,006$), которые были выше у женщин. Частота артериальной гипертензии и курения в подгруппах не различалась (табл. 1).

Показатели печеночных функциональных тестов, основные параметры липидограммы, индекс FLI, NFS и риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD не различались между мужчинами и женщинами. Согласно индексу NFS выраженный фиброз (F3-F4) отсутствовал у 82% пациентов, у оставшихся 18% получены «неопределенные значения», что не позволяло однозначно оценить степень фиброза. Частота метаболического синдрома, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов, составила 76,5% у мужчин и 87% у женщин ($p = 0,309$). Превышение 95-го перцентиля ТКМ для соответствующего пола и возраста отмечено у 96% мужчин и 97% женщин.

За время исследования, у 23% пациентов на фоне соблюдения диеты и модификации образа жизни наблюдалось снижение веса на 1-3%, никто из них не достиг идеальной массы тела.

Динамика показателей печеночных функциональных тестов на фоне приема УДХК в течение 24-х недель характеризовалась статистически значимым ($p < 0,001$) снижением аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), также наблюдалась тенденция к снижению уровня билирубина и ЩФ (табл. 2).

Распределение пациентов по уровням АЛТ характеризовалось статистически значимым повышением доли лиц со значениями в пределах референсных значений к концу исследования (рис.)

Отмечено статистически значимое изменение показателей липидограммы: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Доля лиц с уровнем триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л статистически значимо

⁴ Шкала ASCVD (AtheroSclerotic CardioVascular Disease) была предложена в 2013 г. American Heart Association и American College of Cardiology как модификация Фрамингемской шкалы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение следующих 10-ти лет и всей предстоящей жизни [9].

Использовался калькулятор https://static.heart.org/ahamah/risk/Omnibus_Risk_Estimator.xls

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Basement patients' characteristics

Параметр Parameter	Значение Value	<i>p</i>
Пол: мужчины <i>n</i> (%) Gender: men <i>n</i> (%) женщины, <i>n</i> (%) women, <i>n</i> (%)	102 (77) 31 (23)	
Возраст, лет Age, years	42 [37; 51]	
Мужчины Men	42 [36; 49]	0,029
Женщины Women	46 [38; 58]	
Сахарный диабет 2 тип, <i>n</i> (%) Type 2 Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	53 (40)	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	34 (33)	0,006
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	19 (61)	
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	35 (26)	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	23 (23)	0,074
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	12 (39)	
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	55 (41)	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	43 (42)	0,734
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	12 (39)	

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в течение исследования

Table 2. The dynamics of laboratory indicators during the study

Параметр Indicator	Начало исследования Beginning of the study	Окончание исследования End of the study	<i>p</i>
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	58 [44; 84]	32 [26; 41]	<0,001
АСТ, Ед/л AST, U/L	32 [25; 44]	26 [23; 32]	<0,001
ГГТП, Ед/л, ВГН = 40 Ед/л GGT, U/L, UNL = 40 U/L	41 [29; 54]	28 [21; 40]	<0,001
ЩФ, Ед/л, ВГН = 112 Ед/л ALP, U/L, UNL = 112 U/L	71 [52; 89]	68 [52; 87]	0,195
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, umol/L	17,3±5,9	16,3±2,9	0,033
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	6,20± 1,40	5,83±1,24	<0,001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	3,50 [2,39; 4,41]	2,20 [1,40; 3,45]	<0,001
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л, <i>n</i> (%) Triglycerides ≥1.7 mmol/L, <i>n</i> (%)	124 (93)	86 (65)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,22±0,29	1,20±0,21	0,306
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	3,96±1,0	3,8±0,88	<0,001

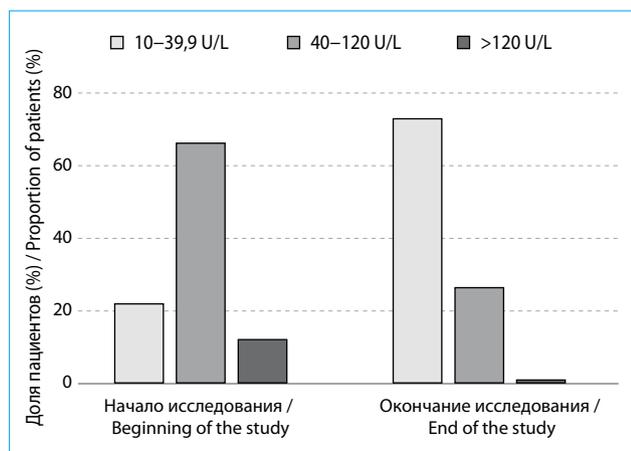


Рис. Распределение больных по уровню АЛТ в течение исследования

Fig. Distribution of patients by their ALT level during the study

снижалась. Существенных изменений уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в общей группе и подгруппах мужчин и женщин не наблюдалось (табл. 2).

К моменту окончания исследования индекс FLI статистически значимо снижался ($p < 0,001$). Распределение по значениям индекса FLI (более 60, от 30 до 60 и менее 30) значимо изменилось в сторону уменьшения числа пациентов с индексом более 60 в общей группе, а также при раздельном расчете среди мужчин и женщин (табл. 3). Через 24 нед. лечения у 30 (22,6%) пациентов наблюдалось снижение индекса FLI до значений т.н. «серой зоны», когда невозможно исключить или подтвердить стеатоз, еще у одного пациента индекс FLI оказался менее 30, что с высокой вероятностью исключало стеатоз. Существенной динамики фиброза печени согласно значениям индекса NFS за время проведения исследования не наблюдалось (табл. 3).

ТКИМ к окончанию исследования статистически значимо снижалась при расчете в общей группе пациентов ($p = 0,029$) и подгруппе женщин ($p = 0,048$); в подгруппе мужчин наблюдалась тенденция к снижению ТКИМ (табл. 4). При оценке

значения ТКИМ на момент окончания исследования по отношению к 95-му перцентилю для соответствующего пола и возраста достижение референсных значений не наблюдалось.

Статистически значимой динамики 10-ти летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD при оценке у всех пациентов и в подгруппе мужчин не выявлено. При оценке у женщин установлено статистически значимое снижение риска ($p = 0,022$). Риск сердечно-сосудистых осложнений в течение жизни существенно не менялся за время проведения исследования (табл. 4).

Обсуждение результатов

В последние годы НАЖБП заняла основное место в структуре как неинфекционных заболеваний печени, так и заболеваний печени в целом и составляет 27,0 % среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью [2]. При этом лишь 2,9 % пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3 % был диагностирован стеатоз, у 16,8 % — стеатогепатит. Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фредриксону) — 75,9 % пациентов, артериальная гипертензия — 69,9 % и гиперхолестеринемия — 68,8 % [3]. НАЖБП привлекает к себе столь пристальное внимание вследствие большого негативного потенциала влияния на долгосрочный жизненный прогноз пациента. В первую очередь этот негативный потенциал связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных и нефатальных осложнений, т.е. пациент либо погибает, либо становится временно или постоянно нетрудоспособным [10]. Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением индекса коронарного кальция и ТКИМ сонной артерии — основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности [5]. Доказано, что с прогрессированием НАЖБП снижается количество рецепторов к ЛПНП в печени [4]. Таким образом, НАЖБП — это заболевание,

Таблица 3. Динамика показателей стеатоза и фиброза печени в течение исследования

Table 3. The dynamics of liver steatosis and fibrosis indicators during the study

Параметр Indicator	Начало исследования Beginning of the study	Окончание исследования End of the study	<i>p</i>
FLI	86±10,1	72,8±17,8	<0,001
FLI ≥ 60, <i>n</i> (%) Fatty liver ruled in	133 (100%)	102 (76,7%)	<0,001
FLI 30-59, <i>n</i> (%) Fatty liver neither ruled in nor ruled out	-	30 (22,6%)	
FLI <30, <i>n</i> (%) Fatty liver ruled out	-	1 (0,8%)	
NFS	-2,476 ± 1,091	-2,477±0,950	0,798

Таблица 4. Динамика толщины комплекса интима-медиа и риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение исследования

Table 4. The dynamics of intima-media thickness and cardiovascular risk during the study

Параметр Indicator	Начало исследования Beginning of the study	Окончание исследования End of the study	<i>p</i>
ТКИМ, мм Intima-media thickness, mm	1,056±0,200	1,044±0,184	0,029
Мужчины Men	1,032±0,185	1,023±0,170	0,114
Женщины Women	1,136±0,230	1,111±0,215	0,048
ASCVD, десятилетний риск, % ASCVD, 10-year risk, %	6,3 [3,4; 11,3]	5,7 [3,0; 9,6]	0,245
Мужчины Men	5,8 [3,7; 11,1]	5,9 [3,4; 9,9]	0,957
Женщины Women	7,8 [2,5; 12,5]	4,9 [2,3; 9,4]	0,022
ASCVD, риск в течение жизни, % ASCVD, lifetime risk, %	50 [46; 69]	50 [46; 69]	0,095
Мужчины Men	50 [50; 69]	50 [46; 69]	0,376
Женщины Women	50 [39; 50]	39 [39; 50]	0,102

которое характеризуется не только прогрессирующим повреждением печени, но и связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых сердечно-сосудистые делают основной вклад в смертность населения.

В лечении коморбидного пациента с НАЖБП преимущества имеют плейотропные молекулы не только в аспекте их многофакторного действия, направленного сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания, но и в аспекте профилактики полипрагмазии и оптимизации экономических затрат на лечение пациента. Такими характеристиками обладает УДХК, которая оказывает цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие. Кроме того, УДХК модулирует процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно и играет роль патогенетического механизма повреждения печени, и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение уровня сывороточных трансаминаз и ГГТП. В клинической практике именно АЛТ служит маркером воспалительного процесса в печени и ориентиром эффективности того или иного метода терапии вне зависимости от причины повреждения печени. Существуют убедительные доказательства независимого вли-

яния уровней АЛТ и АСТ на смертность от заболеваний печени [11–14]. Вопросом дальнейшего наблюдения и анализа данных служит способность лиц, достигших нормального результата, длительно его сохранять, что обеспечит позитивный вклад в прогноз заболевания.

Заслуживают внимания изменения в липидном спектре в результате лечения УДХК: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Доля лиц с уровнем триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л статистически значимо снизилась. Этот показатель особенно актуален для участников исследования, поскольку служит критерием метаболического синдрома и входит в расчетные данные индекса FLI — инструмента для оценки стеатоза печени.

Связь стеатоза и ТКИМ, который выступает как ранний признак атеросклероза, была описана в литературе: наличие стеатоза исходно было предиктором образования каротидных бляшек [15, 16]. В проведенном исследовании лечение УДХК привело к уменьшению ТКИМ, а также к снижению десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин согласно калькулятору ASCVD. Уменьшение ТКИМ и стеатоза печени после лечения УДХК также свидетельствует в пользу единого патогенетического механизма, который лежит в основе метаболических нарушений при НАЖБП и эффективности УДХК — молекулы с плейотропным действием.

В данном исследовании ни у кого из пациентов не наблюдалось прогрессирования фиброза согласно индексу NFS, однако для более корректной

оценки требуется более длительный период наблюдения за пациентами.

Заключение

Применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает

показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами. На фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Никто из участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию, поэтому представленные положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам УДХК.

Литература / References

1. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический архив. 2019;91(2):109–17. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as the cause and effect of cardiometabolic complications. Features of pharmacotherapy. Place ursodeoxycholic acid. Therapeutic Archive. 2019;91(2):109–17 (In Rus.). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122]
2. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина 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 гастроэнт гепатол колопроктотол. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O., Tsukanov V.V., Maev 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. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2016;26(2):24–42. (In Rus.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42]
3. *Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). Рос журн гастроэнт гепатол колопроктотол. 2014;24(4):32–8. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multicenter prospective observational study, DIREG L 01903). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2014;24(4):32–8 (In Rus.).]
4. *Ахмедов В.А.* Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2018;1(II):86–8. [Akhmedov V.A. The relationship of cardiovascular complications and non-alcoholic fatty liver disease. Breast cancer. 2018;1(II):86–8 (In Rus.).]
5. *Pais R., Giral P., Khan J.F. et al.* Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. J Hepatol. 2016;65(1):95–102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
6. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al.* The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006;6:33. DOI: 10.1186/1471-230X-6-33
7. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.* J Hepatol. 2015;63(1):237–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
8. *Engelen L., Ferreira I., Stehouwer C.D., Boutouyrie P., Laurent S.* Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. Eur Heart J. 2013;34(30):2368–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs380
9. *Goff D.C., Lloyd-jones D.M., Bennett G. et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
10. *Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G.* Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? J Hepatol. 2018;68(2):335–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.021
11. *Kim H.C., Nam C.M., Jee S.H., Han K.H., Oh D.K., Suh I.* Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. BMJ. 2004;328(7446):983. DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63
12. *Lee T.H., Kim W.R., Benson J.T., Therneau T.M., Melton L.J.* Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology. 2008;47(3):880–7. DOI: 10.1002/hep.22090
13. *Ruhl C.E., Everhart J.E.* Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. Gastroenterology. 2009;136(2):477–85. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.052
14. *Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K.* ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):18–35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517
15. *Pais R., Giral P., Khan J.F. et al.* Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. J Hepatol. 2016;65(1):95–102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
16. *Ozel coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al.* Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(2):142–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000264

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: liver.orc@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: marianad@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Луньков Валерий Дмитриевич — врач-гастроэнтеролог ООО «Клиники Чайка»
Контактная информация: vdlunkov@gmail.com
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 3. Бизнес-центр МЕТРОПОЛИС.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель Центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр “Лотос”», Челябинск.
Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 43, кв. 58.

Чесноков Евгений Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tgm@tyumsmu.ru;
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

Кодзоева Хава Багаудиновна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kod_eva@bk.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

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: kont07@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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;
119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Maria Yu. Nadinskaia — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: marianad@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Valeriy D. Lunkov — gastroenterologist at Chaika Clinics Ltd.
Contact information: vdlunkov@gmail.com
125171, Moscow, Leningrad Highway, 16A, build. 3. Business Center METROPOLIS.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Head, LLC MC “Lotus” Center for Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: irina_pirogova@inbox.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 43, apt. 58.

Evgeny V. Chesnokov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Tyumen State Medical University.
Contact information: tgm@tyumsmu.ru;
625023, Tyumen, Odesskaya str., 54.

Khava B. Kodzoeva — medical resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kod_eva@bk.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

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).
Contact information: kont07@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 30.08.2019 Принята: 02.12.2019 Опубликована: 25.12.2019
Submitted: 30.08.2019 Accepted: 02.12.2019 Published: 25.12.2019



Отдаленные результаты этиотропной терапии субкомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С

П.О. Богомолов¹, А.О. Буеверов^{1,2}, В.Э. Бакирова^{1*}, Е.О. Люсина¹, Е.А. Федосынина¹, С.В. Коблов¹, О.В. Сумцова¹

¹ ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить отдаленные результаты противовирусной терапии (ПВТ) омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром у больных субкомпенсированным циррозом печени (ЦП) в исходе хронического гепатита С (ХГС).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные пациентов с субкомпенсированным ЦП (7–9 баллов по шкале Чайлда — Пью) в исходе ХГС (генотип 1b), получавших безынтерфероновую ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром в течение 12 недель с сентября по декабрь 2015 г. Всего терапию получили 66 пациентов (27 мужчин и 39 женщин), медиана возраста больных составила 56,4 года.

Результаты. После завершения ПВТ оценены отдаленные результаты через 147 недель (IQR — Интерквартильный размах (ИКР) 56–156); наблюдению на этот момент были доступны 27 пациентов. Оценка степени компенсации функции печени по шкале Чайлда — Пью показала улучшение у 25-ти (93 %) пациентов. При оценке лабораторных данных выявлено снижение медианы общего билирубина на 13,6 мкмоль/л, а также повышение медианы сывороточного альбумина на 9,7 г/л и медианы тромбоцитов на 41,7 тыс/мкл. Известно о двух летальных исходах вследствие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и кровотечения из варикозных вен пищевода. ГЦР был выявлен у 8-ми пациентов. Двум пациентам выполнена трансплантация печени.

Заключение. ПВТ у больных ЦП в исходе ХГС сопряжена с высокой частотой достижения устойчивого вирусологического ответа. Результаты длительного наблюдения указывают на значительное улучшение функции печени у большинства из них, но также на сохраняющийся высокий риск развития осложнений основного заболевания, в первую очередь ГЦР.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, лечение, отдаленные результаты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Богомолов П.О., Буеверов А.О., Бакирова В.Э., Люсина Е.О., Федосынина Е.А., Коблов С.В., Сумцова О.В. Отдаленные результаты этиотропной терапии субкомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):30–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-30-35>

Long-Term Results of the Etiotropic Therapy of Subcompensated Liver Cirrhosis in the Outcome of Chronic Hepatitis C

Pavel O. Bogomolov¹, Aleksei O. Bueverov^{1,2}, Veronika E. Bakirova^{1*}, Ekaterina O. Lyusina¹, Ekaterina A. Fedosyina¹, Sergey V. Koblov¹, Olga V. Sumtsova¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

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

Aim. The evaluation of long-term results of antiviral therapy (AVT) with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir in patients with noncompensated liver cirrhosis (LC) in the outcome of chronic hepatitis C.

Material and methods. A retrospective analysis included the data from patients with subcompensated liver cirrhosis (LC) of HCV etiology (genotype 1b) (7–9 points of the Child-Pugh score) having received interferon-free antiviral therapy (AVT) with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir during 12 weeks from September to December 2015. In total, 66 patients (27 men and 39 women) received such a therapy, the median age was 56.4 years.

Results. 147 weeks (IQR 56–156) following AVT completion, the long-term results were evaluated. At that time, 27 patients were available for observation. The assessment of liver function compensation using the Child-Pugh score showed improvement in 25 (93 %) patients. The assessment of laboratory data revealed a decrease in the median of total bilirubin by 13.6 $\mu\text{mol/l}$, as well as an increase in the median of serum albumin by 9.7 g/L and the median of platelets by 41,700/ μl . Two deaths were reported due to hepatocellular cancer (HCC) and bleeding from esophageal varices. HCC was detected in 8 patients. Two patients underwent liver transplantation.

Conclusion. AVT in patients with LC of HCV etiology is associated with a high frequency of virologic response. Long-term follow-up results indicate a significant improvement of liver function, but also a continuing high risk of developing complications of underlying disease, primarily HCC.

Keywords: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, treatment, long-term results

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest

For citation: Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Bakirova V.E., Lysina E.O., Fedosyina E.A., Koblov S.V., Sumtsova O.V. Long-Term Results of the Etiotropic Therapy of Subcompensated Liver Cirrhosis in the Outcome of Chronic Hepatitis C. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):30–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-30-35>

Диагноз «цирроз печени (ЦП)» длительное время предполагал возможность проведения только патогенетической и симптоматической терапии, позволяющей отсрочить развитие жизнеугрожающих осложнений. При этом персистенция этиологического фактора обуславливала прогрессирование патологического процесса, который в подавляющем большинстве случаев приводил к летальному исходу. К основным причинам смерти больных ЦП, помимо печеночной комы, инфекционных осложнений, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода относится гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), риск развития которого многократно повышается в первую очередь при ЦП вирусной этиологии [1–5].

Распространенность хронического гепатита С (ХГС) в мире превышает 185 млн человек. На протяжении жизни у 20–30 % больных ХГС формируется ЦП с частотой декомпенсации 2–5 % в год и развитием ГЦР 1–4 % в год [5, 6].

Перспективное изучение 404 больных компенсированным циррозом в исходе ХГС показало, что за 85,7 \pm 36 месяцев наблюдения у 28 % больных развивается хотя бы одно осложнение, в том числе ГЦР – у 19 %, асцит – у 17 %, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – у 5 %, декомпенсация – у 17 %, энцефалопатия – у 2 % [7]. В другом исследовании у 200-т пациентов ЦП с первым эпизодом декомпенсации в течение последующих трех лет ГЦР был обнаружен у 16,5 %. Выживаемость больных после диагноза «декомпенсированный ЦП HCV-этиологии» в течение 1-го года составила 82 %, 5-ти лет – 51 % [8].

Противовирусная терапия (ПВТ) с достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО) – единственный шанс остановить прогрессирование ЦП в исходе ХГС, предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений, а в ряде случаев инициировать его обратное развитие. ПВТ с применением пегинтерферона α и рибавирина у больных ЦП имеет невысокую эффективность и серьезные ограничения применения вследствие высокого риска развития цитопении [9, 10]. Терапия препаратами прямого противовирусного действия позволяет до-

стичь УВО среди больных компенсированным ЦП более чем у 90 % инфицированных генотипом 1, от 80 до 90 % – генотипом 2, до 70 % – генотипом 3 при хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных эффектов. В последние годы появились убедительные доказательства эффективности безинтерфероновых схем при декомпенсированном HCV-ЦП как в пред-, так и в посттрансплантационном периоде [6, 11].

Целью нашего исследования явилась оценка отдаленных результатов ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром у больных субкомпенсированным ЦП HCV-этиологии.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные пациентов с субкомпенсированным ЦП в исходе ХГС (генотип 1b), получавших безинтерфероновую ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром в течение 12 недель с сентября 2015 г. Препарат Викеира Пак, содержащий указанную комбинацию, назначали 2 раза в сутки согласно инструкции. ПВТ проводилась до внесения изменений в инструкцию к препарату, на основании заключения врачебной комиссии. Лечебную помощь оказывали за счет средств фонда обязательного медицинского страхования, мониторинг эффективности и безопасности терапии осуществляли в дневных стационарах учреждений здравоохранения Московской области.

Всего терапию получили 66 пациентов (27 мужчин и 39 женщин). Медиана возраста больных составила 56,4 года. На момент начала ПВТ у 21-го (31,8 %) пациента сумма баллов по шкале Чайлда – Пью составила 9, у 11-ти (16,7 %) человек – 8 баллов, у 34-х (51,5 %) – 7 баллов. Медиана MELD равнялась 13-ти баллам (ИКР 9–15). Медиана плотности печеночной ткани по данным эластографии печени составила 28,9 кПа (ИКР 21–41). Ранее не получали ПВТ 34 (51,5 %) человека, пяти пациентам проводилась интерферонотерапия в режиме постепенного повышения доз ввиду невозможности лечения полнодозовыми схемами.

У 14-ти предшествующий курс стандартной терапии оказался неэффективным, 13 больных задолго до начала безынтерферонового лечения получали «тройную» ПВТ с ингибиторами протеазы HCV 1-го поколения (боцепревир, телапревир).

Причинами неэффективности ранее получаемых схем комбинированной ПВТ явились:

- в 43,9 % случаев — отсутствие вирусологического ответа;
- в 30,3 % — рецидив репликации вируса;
- в 16,7 % — вирусологический прорыв;
- в 9,1 % — развитие серьезных нежелательных явлений.

Варикозное расширение вен пищевода до начала ПВТ выявлено у 74,2 % пациентов, при этом у 30,3 % было выполнено их лигирование.

Результаты

У 6 пациентов ПВТ была прервана в связи с прогрессированием печеночной недостаточности, трое из них умерли: 1 — вследствие декомпенсации ЦП, 1 — от бактериального эндокардита, 1 — вследствие язвенного кровотечения. УВО через 24 недели после окончания ПВТ (УВО24) достигли 93,9 % больных; анализ эффективности терапии проводился согласно назначенному лечению с учетом зарегистрированных летальных исходов (intention-to-treat анализ).

После завершения ПВТ были оценены отдаленные результаты через 147 (ИКР 56–156) недель. Наблюдению на этот момент были доступны 27 пациентов: 12 мужчин и 15 женщин, из них 24 пациента старше 50 лет. С 36-ю пациентами связь оказалась утеряна.

За период наблюдения рецидивов HCV-инфекции зарегистрировано не было. Оценка степени компенсации функции печени по шкале Чайлда — Пью на 147-й неделе наблюдения показала улучшение у 25-ти (93 %) пациентов: уменьшение на 1 балл у 2-х пациентов, на 2 балла у 11-ти паци-

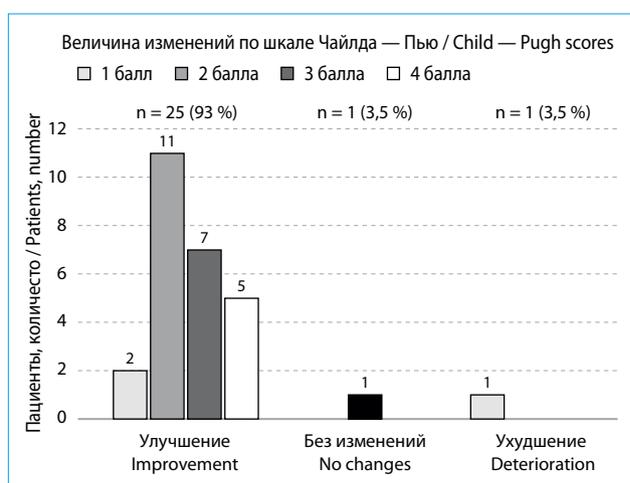


Рис. 1. Изменения по шкале Чайлда — Пью у пациентов с некомпенсированным циррозом печени через 147 недель после достижения УВО

Fig. 1. Changes in patients with noncompensated liver cirrhosis (the Child — Pugh score) 147 weeks after achieving the sustained virologic response (SVR)

ентов, на 3 балла у 7-ми пациентов, на 4 балла у 5-ти пациентов; 24 пациента (89 % из доступных наблюдению) из класса В перешли в класс А по шкале Чайлда — Пью. Ухудшение по шкале Чайлда — Пью на 1 балл наблюдалось у 1-го пациента, отсутствие динамики — у 1-го пациента (рис. 1).

При подсчете баллов по шкале MELD выявлены разнонаправленные изменения: у 15-ти пациентов (55 %) выявлено улучшение показателей: на 1 балл у 3-х пациентов, на 2 балла у 1-го пациента, на 4 балла у 3-х пациентов, на 5 баллов у 2-х пациентов, на 6 баллов у 6-ти пациентов. У 8-ми человек (30 %) отмечено ухудшение: на 1 балл у 2-х пациентов, на 2 балла у 3-х пациентов, на 3 балла у 2-х пациентов, на 5 баллов у 1-го пациента; у 4-х (15 %) результаты по шкале MELD не изменились. Медиана MELD при этом составила 9 баллов (ИКР 8–13).

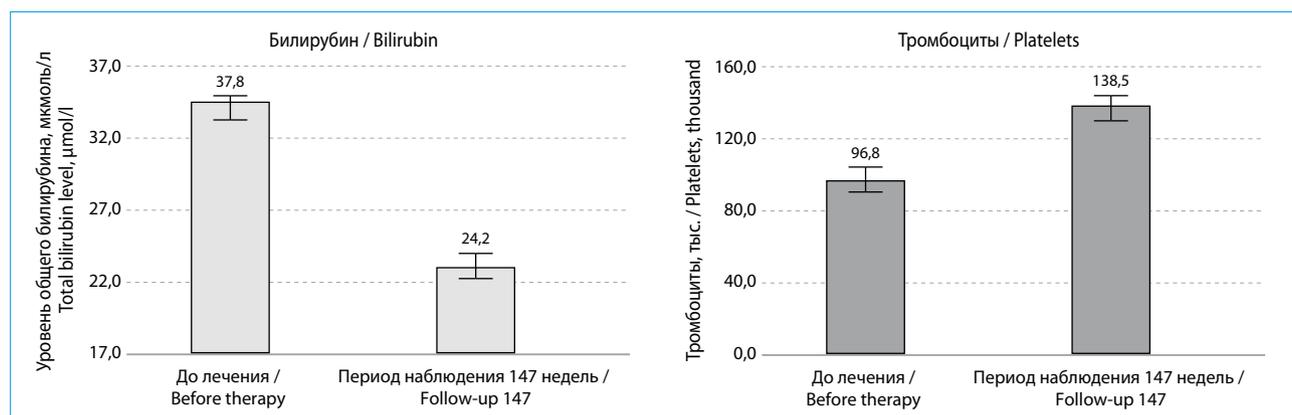


Рис. 2. Динамика уровня общего билирубина и тромбоцитов у пациентов с некомпенсированным циррозом печени через 147 недель после достижения УВО

Fig. 2. Dynamics of total bilirubin and platelet levels in patients with noncompensated liver cirrhosis 147 weeks after achieving the sustained virologic response (SVR)

При оценке лабораторных данных выявлено снижение медианы общего билирубина на 13,6 мкмоль/л, а также повышение медианы сывороточного альбумина на 9,7 г/л и медианы тромбоцитов на 41,7 тыс./мкл (рис. 2).

За 147 недель наблюдения после окончания ПВТ стало известно о 2-х летальных исходах вследствие ГЦР и кровотечения из варикозных вен пищевода. У 8 пациентов за период наблюдения был выявлен ГЦР. Двум пациентам выполнена трансплантация печени (1 — в связи с ГЦР, 1 — в связи с декомпенсацией ЦП).

Обсуждение

Комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавиром + дасабувир — первая появившаяся на российском фармацевтическом рынке безинтерфероновая схема — продемонстрировала впечатляющие результаты при ЦП в исходе ХГС. Так, в исследовании TURQUOISE-II у 165-ти из 172-х пациентов с ЦП класса А по Чайлду — Пью, завершивших 24-недельную ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром, в 95,9 % достигнут УВО12 [12]. В более позднее исследование TURQUOISE-III были включены 60 пациентов с HCV генотипа 1b на стадии ЦП, у 19-ти из которых (31,7 %) к моменту начала лечения были выявлены признаки декомпенсации функции печени. Все больные получили 12-недельный курс ПВТ омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром, по окончании которого УВО12 был констатирован в 100 % случаев [13].

Несмотря на столь благоприятные результаты, на основании анализа FDA [14] в апреле 2016 г. в инструкцию по применению препарата Виейра Пак были внесены коррективы, ограничивающие назначение омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира пациентами на доцирротической стадии ХГС и с компенсированным ЦП (класс А по Чайлду — Пью) [15]. Как указывалось выше, в настоящее исследование включали больных до изменений в инструкции.

Следует отметить, что мы приступали к лечению исходно весьма тяжелых больных с неблагоприятным не только отдаленным, но и краткосрочным прогнозом. Подавляющее большинство пациентов переносили ПВТ хорошо, отмена препаратов потребовалась менее чем в 10 % случаев. УВО24 был достигнут у 93,9 % больных, что сопоставимо с полученными в других работах показателями.

Судьбу почти половины из пролеченных пациентов удалось проследить через 147 (ИКР 56—

156) недель после окончания курса. С остальными связь возобновить не удалось, что может быть обусловлено как наступившим летальным исходом, так и нежеланием контактировать с врачами ввиду существенного улучшения состояния.

Важно отметить, что рецидив HCV-инфекции не был отмечен ни у одного из наблюдаемых. У 93 % констатирована положительная динамика по шкале Чайлда — Пью, причем у половины из них она составила 3–4 балла. Столь выраженное улучшение функции печени не только существенно снижает риск осложнений, но и дает шанс на обратное развитие ЦП.

Данные изменений шкалы MELD оказались неоднозначными. У части пациентов, продемонстрировавших улучшение по градации Чайлда — Пью, наблюдалось ухудшение по MELD. Данный факт характеризует шкалу MELD как инструмент динамической оценки функционального состояния печени при острой или острой на фоне хронической печеночной недостаточности. Для отслеживания долгосрочной динамики более валидной представляется шкала Чайлда — Пью.

Рассматривая динамику отдельных лабораторных показателей, следует отметить значимое уменьшение цитолитической активности и улучшение синтетической функции печени, выразившееся в снижении уровня сывороточного билирубина и повышении уровня альбумина. Помимо этого, наблюдался существенный рост числа тромбоцитов крови, что можно объяснить уменьшением их секвестрации в селезенке на фоне редукции портальной гипертензии.

Несмотря на сохраняющуюся авиремию, у больных субкомпенсированным ЦП HCV-этиологии сохраняется риск осложнений. Наиболее высока вероятность формирования ГЦР, причем этот диагноз нередко устанавливается на поздней стадии. В связи с вышеуказанным данная категория пациентов должна находиться под пожизненным наблюдением.

Заключение

ПВТ у больных ЦП в исходе ХГС сопряжена с удовлетворительной переносимостью и высокой частотой достижения первичной конечной точки — УВО. Результаты длительного наблюдения указывают на значительное улучшение функции печени у большинства из них, но, с другой стороны, также на высокий риск развития осложнений основного заболевания, в первую очередь ГЦР, что является основанием для беспрерывного мониторинга.

Литература / References

1. Яковлев А.А., Комарова А.Я., Мусатов В.Б. и др. Современные тенденции изменений этиологической структуры и клинико-лабораторной характеристики гепатоцеллюлярной карциномы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013;6:21–6. [Yakovlev A.A., Komarova A.A., Musatov V.B. et al. Sovremennyye tendentsii izmeneniy

etiologicheskoy struktury i kliniko-laboratornoy kharakteristiki gepatotsellyulyarnoy kartsinomy. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni / Current trends of the changes of the etiological structure and clinical and laboratory characteristics of hepatocellular carcinoma. Epidemiology and Infectious Diseases. 2013;6:21–26 (In Rus.).]

2. *Alazawi W., Cunningham M., Dearden J., Foster G.R.* Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;32:344–55. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04370.x
3. *Wong V.W., Wong G.L., Chim A.M.* et al. Surrogate end points and long-term outcome in patients with chronic hepatitis B. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7:1113–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.025
4. *Heller T., Rotman Y., Koh C.* et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;40:93–104. DOI: 10.1111/apt.12788
5. *Lingala S., Ghany M.G.* Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol. Clin. North Amer.* 2015;44(4):717–34. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
6. *Toshikumi N.* Therapy with direct-acting antiviral agents for hepatitis C-related liver cirrhosis. *Gut and Liver.* 2017;11(3):335–48. DOI: 10.5009/gnl15458
7. *Лопаткина Т.Н.* Лечение вирусного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. *Лечащий Врач.* 2005;6:41–4. [*Lopatkina T.N.* Lecheniye virusnogo tsirroza pecheni v iskhode khronicheskogo gepatita С. *Lechaschij vrach / Treatment of viral cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C. Lechaschij vrach.* 2005;6:41–44 (In Rus.)].
8. *Planas R., Balleste B., Alvarez M.A.* et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* 2004;40(5):823–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.005
9. *Vezaei E., Aghemo A., Colombo M.* A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clinical Therapeutics.* 2010;32:2117–38. DOI: 10.1016/S0149-2918(11)00022-1
10. *Богомолов П.О., Буеверов А.О., Воронкова Н.В., Дубинина Н.В., Никитин И.Г.* Обратимость вирусного цирроза печени (клиническое наблюдение). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;4:15–8. [*Bogomolov P.O., Voronkova N.V., Buyeverov A.O., Dubinina N.V., Nikitin I.G.* Obratimost' virusnogo tsirroza pecheni (klinicheskoye nablyudeniye). *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. / Reversibility of viral liver cirrhosis (Clinical case). Clinical prospects of gastroenterology, hepatology.* 2013;4:15–18 (In Rus.)].
11. *Spengler U.* Direct antiviral agents (DAAs) – a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol. Ther.* 2018;183:118–26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009
12. *Poordad F., Hezode C., Trinh R.* et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *NEJM.* 2014;370:1973–82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402869
13. *Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y.* et al. Sustained virologic response of 100 % in HCV genotype 1 patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J. Hepatol.* 2016;64:301–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.005
14. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-serious-liver-injury-risk-hepatitis-c-treatments-viekira-pak>
15. *Вукейра Пак.* Инструкция по применению [*Viekira Pak.* Instructions for use]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_80482.htm

Сведения об авторах

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, научный руководитель отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: bpo73@list.ru;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Бакирова Вероника Эдуардовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: drveronikabakirova@gmail.com;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4360-2613>

Люсина Екатерина Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: eka-lusina@yandex.ru;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>

Information about the authors

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: bpo73@list.ru;
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Aleksei O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Medical and Social Expertise and Polyclinic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Leading Research fellow, hepatology department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: bcl72@yandex.ru;
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Veronika E. Bakirova* — Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow, Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: drveronikabakirova@gmail.com
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4360-2613>

Ekaterina O. Lyusina — Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow, Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: eka-lusina@yandex.ru;
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>

Федосына Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: starkat@mail.ru;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5446-0884>

Коблов Сергей Вячеславович — врач отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: koblov17@yandex.ru;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Сумцова Ольга Васильевна — врач отделения гепатологии ГБУ МЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: olga.vasina.do4@gmail.com;
129119, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-6685>

Ekaterina A. Fedosyina — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: starkat@mail.ru;
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5446-0884>

Sergey V. Koblov — Doctor, Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: koblov17@yandex.ru;
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Olga V. Sumtsova — Doctor, Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).
Contact information: olga.vasina.do4@gmail.com;
129119, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-6685>

Поступила: 30.11.2019 Принята: 18.12.2019 Опубликовано: 25.12.2019
Submitted: 30.11.2019 Accepted: 18.12.2019 Published: 25.12.2019



Коррекция дисбиотических нарушений при диверсионном проктите: возможности внутрипросветной санации и профилактика осложнений после восстановительных операций

В. С. Грошилин, Д. В. Мартынов, Ю. Л. Набока, М. Ю. Бакуляров, Г. А. Мрыхин*

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Актуальность. Повторные оперативные вмешательства по устранению колостомы и восстановлению кишечной непрерывности после обструктивных резекций относятся к травматичным и сложным реконструктивным операциям на толстой кишке. Среди осложнений восстановительных операций доминируют нагноение ран (от 30 до 60%), несостоятельность швов анастомоза (5–23%), причем в 0,4–2,8% случаев эти осложнения приводят к летальным исходам. Выраженные дисбиотические изменения, прогрессия катарального или эрозивного диверсионного колита и проктосигмоидита являются факторами риска несостоятельности анастомоза и послеоперационной дисфункции кишки. Это определяет необходимость формирования лечебного алгоритма санации кишки и внедрения методов профилактики несостоятельности анастомозов после обструктивной резекции дистальных отделов толстой кишки (операции Гартмана).

Цель — оценить возможность и эффективность внутрипросветного применения рифаксимины в полиморфной форме альфа (рифаксимина-α) (препарат Альфа Нормикс®, компания Альфасигма) в качестве saniрующего кишечного антисептика для купирования диверсионного колита и профилактики послеоперационных осложнений при восстановительных операциях после обструктивных резекций толстой кишки (операций типа Гартмана).

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное контролируемое исследование результатов оперативного лечения 63 пациентов в 2 сопоставимых группах по принципу «случай-контроль». Операции включали ликвидацию колостомы и восстановление непрерывности кишечной трубки путем наложения толсто-толстокишечного анастомоза. В первой, основной группе (30 больных) применен оригинальный «Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толстокишечного анастомоза» (патент РФ № 2523822). В контрольной группе (33 пациента) использованы рутинные методы профилактики несостоятельности анастомоза, антибиотикопрофилактика. Проведен сравнительный анализ количества и тяжести гнойно-септических осложнений (с учетом возможности их купирования), а также качества и темпов купирования кишечного дисбиоза и проявлений диверсионного проктита.

Результаты. В основной группе получены лучшие результаты по основным анализируемым параметрам при меньшем числе осложнений и несостоятельности анастомоза. Так, общее число осложнений в I группе составило 16,7%, а во второй — 27,3%. Удельный вес осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза, воспалительными изменениями в его зоне и нарушением проходимости, составил в I группе 6,7%, а во II группе — 12,1%. Непереносимости рифаксимина-α (Альфа Нормикс®) и патологических реакций, ассоциированных с его применением, не отмечено. Выявлена возможность эффективного купирования нарушений количественного и качественного состава микрофлоры культуры толстой кишки. В основной группе удалось достичь лучшего устранения локальных проявлений диверсионного колита и аноректальной дисфункции в сравнении с традиционными схемами послеоперационной терапии.

Выводы. Внутрипросветное дозированное применение суспензии Альфа Нормикс®, при концентрации рифаксимина-α в суспензии 100 мг на 5 мл, является эффективным методом послеоперационной профилактики гнойно-септических осложнений, связанных с недостаточностью шва анастомозов при реконструктивных операциях на дистальных отделах толстой кишки. Введение рифаксимина-α в схему послеоперационного лечения позволяет стабилизировать результаты за счет санации просвета кишки, устранения дисбиоза, купирования воспалительной реакции и устранения факторов, поддерживающих развитие диверсионного проктита.



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

Рифаксимин-α (альфа) —
полиморфная форма рифаксимины
с минимальным всасыванием¹



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимины обусловлено обратимым повреждением гена groV, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Печёночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов. Симптоматический неосложнённый дивертикулёз: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НА 2020 ГОД

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XXXIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2020. Метаболическая организация функций желудка. Революция во взглядах на микроорганизмы” (400–450 участников)	6 февраля	Москва, гостиница “Рэдиссон Славянская”
116 Международная Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)	28 февраля – 1 марта	Москва, гостиница “Холидей Инн Сокольники”
Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	9–10 апреля	Краснодар, Гостиничный комплекс Екатерининский
XXXV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Pancreas 2020. Заболевания желчевыводящей системы” (250–300 участников)	4 июня	Москва, гостиница “Рэдиссон Славянская”
XXXVI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2020. Нейрогастроэнтерология, моторика, защита слизистой оболочки” (400–450 участников)	10 сентября	Москва, гостиница “Холидей Инн Сокольники”
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)	25–27 сентября (даты проведения могут быть уточнены)	Москва
XXVI Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (3000–4000 участников)	28–30 сентября	Москва, РАНХиГС
Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Ноябрь – декабрь (дата проведения будет уточнена)	Оренбург
XXXVII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2020. Воспаление, моторика, микробиом” (300–400 участников)	3 декабря	Москва, гостиница “Рэдиссон Славянская”

Ключевые слова: обструктивная резекция, толстокишечный анастомоз, диверсионный колит, рифаксимин- α , кишечные антисептики, послеоперационная терапия

Конфликт интересов: публикация поддерживается компанией Альфасигма.

Для цитирования: Грошилин В. С., Мартынов Д. В., Набока Ю. Л., Бакуляров М. Ю., Мрыхин Г. А. Коррекция дисбиотических нарушений при диверсионном проктите: возможности внутрипросветной санации и профилактика осложнений после восстановительных операций. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):36–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-36-48>

Correction of Dysbiosis in Diversion Proctitis: Possibilities of Intraluminal Sanitation and the Prevention of Complications after Reconstructive Surgery

Vitalii S. Groshilin, Dmitry V. Martynov, Yulia L. Naboka, Mikhail Yu. Bakulyarov, Gleb A. Mrykhin*

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

Background. Repeated surgical interventions aimed at the colostomy closure and restoration of intestinal continuity after obstructive resections are traumatic and complex reconstructive operations on the colon. The complications of recovery operations largely feature wound abscesses (30–60%) and anastomotic leakage (5–23%), with the mortality levels from these complications reaching 0.4–2.8%. Pronounced dysbiotic changes, the progression of catarrhal or erosive diversion colitis and proctosigmoiditis are the risk factors for anastomotic leakage and postoperative bowel dysfunction. This determines the need for a therapeutic algorithm of intestine sanitation and the introduction of methods for preventing the anastomotic leakage after obstructive resection of the distal colon (Hartmann's operation).

Aim. To evaluate the capability and efficiency of the intraluminal application of rifaximin- α (Alfa Normix® preparation, Alphasigma company) as a sanitising intestinal antiseptic for relieving diversion colitis and preventing postoperative complications of restorative operations after obstructive resection of the colon (Hartmann's operation).

Material and methods. A prospective comparative controlled study of the results of surgical treatment in 63 patients was conducted. The patients were divided into 2 groups, which were compared using the case-control principle. The operations included the colostomy closure and the restoration of intestinal continuity by applying a colonic anastomosis. In group I (main group, 30 patients), the original "Method of postoperative prevention of colonic anastomotic leakage" (Russian patent No. 2523822) was applied. In the control group (33 patients), routine methods for preventing anastomotic leakage and antibiotic prophylaxis were used. A comparative analysis of the number and severity of purulent-septic complications (taking into account the possibility of their relief), as well as the quality and rate of intestinal dysbiosis relief and the manifestations of diversion proctitis, was carried out.

Results. The main group indicated the best results in terms of the main analysed parameters, fewer complications and anastomotic leakage. Thus, the total number of complications in groups I and II was 16.7% and 27.3%, respectively. The proportion of complications associated with the anastomotic leakage, inflammatory changes in this area and impaired patency in groups I and II was 6.7% and 12.1%, respectively. Rifaximin- α (Alpha Normix®) intolerance and pathological reactions associated with its use were not observed. The possibility for effective relief of the violations of quantitative and qualitative composition of the microflora in the colon stump was revealed. The main group showed better results in terms of eliminating local manifestations of diversion colitis and anorectal dysfunction compared to group II, where traditional schemes of postoperative therapy were used.

Conclusions. Intraluminal dosed use of the Alpha Normix® suspension with the rifaximin concentration of 100 mg per 5 ml is an effective method of postoperative prevention of purulent-septic complications associated with anastomotic leakage during reconstructive operations on the distal colon. The introduction of Alpha Normix® in the scheme of postoperative treatment allows its results to be stabilised due to the sanitation of the intestinal lumen, the elimination of dysbiosis, the relief of inflammatory reaction and the elimination of factors supporting the development of diversion proctitis.

Keywords: obstructive resection, colonic anastomosis, diversion colitis, Alpha Normix®, rifaximin- α , intestinal antiseptics, postoperative therapy

Conflict of interest: The publication is supported by the Alphasigma company.

For citation: Groshilin V.S., Martynov D.V., Naboka Yu.L., Bakulyarov M.Yu., Mrykhin G.A. Correction of Dysbiosis in Diversion Proctitis: Possibilities of Intraluminal Sanitation and the Prevention of Complications after Reconstructive Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):36–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-36-48>

Общее число стомированных пациентов остается высоким, их количество не снижается вследствие распространенности операций по поводу перфораций и повреждений толстой кишки различной этиологии [1–4]. При выполнении как радикальных, так и паллиативных операций по поводу злокачественных новообразований толстой кишки одной из существенных проблем является необходимость наложения больного колостомы [5, 6]. Несмотря на то что в последние годы эффективность выявления рака левых отделов толстой кишки повысилась на 4,3% [6, 7], число операций, выполняемых по поводу обтурационной толстокишечной непроходимости, не имеет тенденции к снижению. Более того, большинство экстренных хирургических вмешательств по поводу осложнений дивертикулярной болезни заканчиваются выполнением obstructивной резекции с наложением колостомы [7, 8]. Указанные операции, как правило, выполняются на фоне перитонита, острой непроходимости, межпетельного абсцесса или кровотечения, что значительно увеличивает риск развития послеоперационных гнойно-септических осложнений [8, 12, 13].

Повторные оперативные вмешательства с целью восстановления непрерывности кишечника и устранения колостомы относятся к наиболее травматичным и сложным реконструктивным операциям на толстой кишке [5, 9, 10]. Увеличение числа публикаций на эту тему в последние годы свидетельствует не только о нарастающем внимании к проблеме, но и о том, что сохраняется много нерешенных и спорных вопросов.

Опыт современных исследований свидетельствует о том, что повторные оперативные вмешательства, направленные на восстановление непрерывности толстой кишки, занимают почти вдвое больше времени, чем сама операция Гартмана [11]. Кроме того, реконструктивная операция сопряжена с выделением культи из массивных рубцов, с большим риском послеоперационных осложнений. Отметим, что одним из наиболее частых и опасных является несостоятельность швов ободочной кишки, отмечаемая у 12–20% больных [5, 12, 13]. По современным статистическим данным, среди осложнений последние десятилетия неизменно доминируют нагноение ран (от 30 до 60% по весьма вариabельным сведениям различных публикаций), несостоятельность швов анастомоза (3–23%), причем в отдельных случаях эти осложнения приводят и к летальным исходам (0,4–2,8%). Учитывая вышеизложенное, представляется перспективным внедрение современных методов профилактики несостоятельности анастомозов после восстановления непрерывности толстой кишки у больных, перенесших obstructивную резекцию толстой кишки (операции Гартмана).

Показано, что в конечную задачу успешно проведения толстокишечной реконструкции входит устранение дисфункции толстой кишки и ликвидация патологических состояний, связан-

ных с негативными последствиями перенесенных оперативных вмешательств в отдаленные сроки [14–16]. При длительно существующей разгрузочной колостоме в отключенной кишке возникают атрофические, склеротические и дисбактериальные процессы [17]. Некоторые авторы настаивают на необходимости проведения восстановительной операции через 6 месяцев – 1 год после операции Гартмана [18, 19], обосновывая это тем, что воспалительные изменения в кишке при гистологическом исследовании обнаруживаются в течение 3 месяцев, а при сроках свыше года дисфункция кишки и ее запирающего аппарата ведет к дистрофии компонентов мышечной оболочки, сфинктеров и мускулатуры тазового дна кишки [14, 18, 20–22]. Однако полученные в последнее десятилетие результаты функциональных и морфологических исследований демонстрируют, что уже спустя 9–12 месяцев атрофия стенки кишки приобретает резко выраженный характер [18, 23, 24]. Соответственно при восстановлении непрерывности кишки и ликвидации стомы в сроки более 12 месяцев число случаев несостоятельности межкишечного анастомоза возрастает. Отметим, что, несмотря на усилия по сокращению сроков выполнения операций по восстановлению непрерывности толстой кишки, по мнению ряда авторов, закрытие колостомы в слишком ранние сроки также увеличивает число гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений [23, 25–28].

В настоящее время в научной литературе появляются работы, посвященные диверсионному колиту (колиту отключенной толстой кишки). Это патологическое состояние требует пристального внимания специалистов, так как может являться одной из основных причин послеоперационной дисфункции кишки, хронических воспалительных реакций, а в отдельных случаях и послеоперационных осложнений различной степени выраженности (от анастомозитов до несостоятельности анастомоза). Исследования последних лет [2, 29, 30] позволяют констатировать выраженные изменения микробиоценоза в отключенных отделах кишечника и их непосредственное влияние на развитие воспаления отключенной кишки.

Выключение из естественного пассажа участка толстой кишки приводит к выраженным, вплоть до декомпенсированных и критических, изменениям нормальной среды обитания микроорганизмов отключенной культи. Количество облигатных микроорганизмов с течением времени значительно уменьшается, и они замещаются остаточной или патогенной микрофлорой. Последняя оказывает выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку толстой кишки за счет выделения эндо- и экзотоксинов и других агрессивных метаболитов, что ведет к развитию хронического воспаления стенки отключенной кишки [30, 31]. Отметим, что подобные изменения происходят и в стомированном отделе кишки. Публикации

на эту тему немногочисленны и не создают комплексной картины происходящего, не говоря уже об отрывочности данных по возможности коррекции развивающихся изменений.

Интерес заслуживают работы, указывающие на то, что частота выявления различных видов микроорганизмов в функционирующих сегментах толстой кишки в зависимости от сроков с момента оперативного вмешательства подтверждает гипотезу о том, что в содержимом функционирующих отделов толстой кишки отмечается снижение представителей облигатной и факультативной микрофлоры, однозначно достигая достоверных отличий к десятому месяцу после обструктивной резекции. Авторы констатируют более выраженные изменения в составе просветной микрофлоры в отключенных отделах толстой кишки [29, 31, 32].

Несмотря на отдельные экспериментальные работы, крайне мало клинических исследований, посвященных вопросам профилактики и лечения диверсионного колита и нарушений микробиоценоза толстой кишки после операции типа Гартмана. Следовательно, изучение механизмов развития хронического воспалительного процесса в отключенных отделах и разработка патогенетически обоснованных методов лечения диверсионного колита с целью коррекции результатов реконструктивно-восстановительных операций являются актуальными проблемами хирургии на современном этапе.

Отдельные специалисты в своих публикациях констатировали, что при ведении комплексного консервативного лечения воспалительного поражения отключенных отделов толстой кишки после обструктивной резекции противовоспалительными антибактериальными препаратами широкого спектра действия и средствами, рекомендованными для коррекции нарушенного микробиоценоза, у 40–50% пациентов удается достичь прогресса, а иногда — ликвидации клинических и эндоскопических проявлений колита отключенной кишки [33–35]. Это касается в том числе ситуаций со значительной распространенностью и тяжелой степенью выраженности воспаления.

Рутинные способы профилактики осложнений, помимо системной антибиотикотерапии, а также укрепления линии швов и сохранения васкуляризации зоны анастомоза не включают в себя возможности активного промывания антисептиками и санации зоны анастомоза со стороны просвета, что позволило бы снизить вероятность несостоятельности анастомоза и гнойно-септических осложнений.

С начала XXI века в лечении гастроэнтерологических заболеваний стали применять невсасывающиеся (кишечные) антибиотики. К их преимуществам, по сравнению с системными антибиотиками, относятся: возможность непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкая частота системных побочных эффектов, отсутствие лекарственного взаимодействия, а также низкий риск развития резистентных штаммов [33–35].

Мы впервые для «защиты» анастомоза использовали рифаксимин-α (коммерческое наименование — Альфа Нормикс®) — синтетическое производное рифамицина, синтезированный с целью создания невсасывающегося антибиотика при сохранении высокой антибактериальной активности [34]. Этот кишечный антисептик обладает весьма широким спектром действия. Его отличает низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (менее 1%), благодаря чему создаются высокие концентрации препарата в просвете кишечника. Именно улучшению результатов лечения и снижению числа осложнений восстановительных операций за счет внутрипросветного применения Альфа Нормикс® и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования — оценить возможность и эффективность внутрипросветного применения рифаксимины-α (препарат Альфа Нормикс®, компания Альфасигма) в качестве санирующего кишечного антисептика для купирования диверсионного колита и профилактики послеоперационных осложнений при восстановительных операциях после обструктивных резекций толстой кишки (операций типа Гартмана).

Материал и методы

Проведено проспективное сравнительное контролируемое исследование результатов оперативного лечения 63 пациентов в 2 сопоставимых группах по принципу «случай-контроль». В представленное исследование включались больные в возрастной категории от 18 до 80 лет, перенесшие обструктивные резекции дистальных отделов толстой кишки (операции типа Гартмана) и госпитализированные для выполнения реконструктивно-восстановительных операций, целью которых было восстановление непрерывности кишечной трубки и пассажа кишечного содержимого естественным путем.

Операции включали ликвидацию колостом и восстановление непрерывности кишечной трубки путем наложения механического толсто-толстокишечного анастомоза. Общая продолжительность наблюдений — 6 лет. Проведение исследований, его компоненты и дизайн одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проводилось на базе клинических отделений ГБОУ ВПО РостГМУ и МБУЗ «Городская больница № 6» г. Ростова-на-Дону. Возраст больных составлял от 30 до 78 лет, средний возраст $53 \pm 1,6$ года. При распределении по полу в исследуемых группах мужчин было 26 (41,3%), женщин — 37 (58,7%). В первой, основной группе (30 больных) применен оригинальный «Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толстокишечного анастомоза» (патент РФ № 2523822 [36]). В контрольной группе (33 пациента) использованы рутинные методы

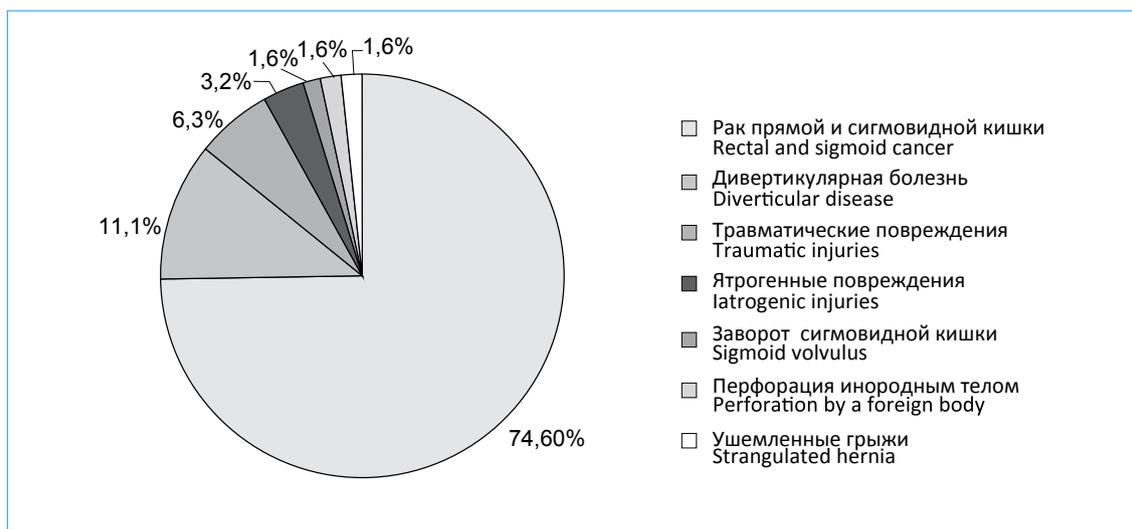


Рис. 1. Распределение больных по нозологии, показаниям к первичной операции
 Fig. 1. Patient distribution according to nosology and the indications for primary operation

профилактики несостоятельности анастомоза, антибиотикопрофилактика. Проведен сравнительный анализ количества и тяжести гнойно-септических осложнений (с учетом возможности их купирования), а также качества и темпов купирования кишечного дисбиоза и явлений диверсионного протита.

В рамках объективизации анализа нами были определены следующие критерии исключения из исследования.

1. Наличие у пациента злокачественных новообразований любой локализации, в том числе рецидив опухоли толстой кишки.

2. Наличие доброкачественных новообразований кишечника.

3. Наличие более одной стомы или повторных стомирующих операций в анамнезе.

4. Тяжелое состояние пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и инфарктом миокарда в периоперационном периоде, гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости сердца.

5. Наличие у больных при обращении хронической почечной (печеночной) недостаточности.

6. Появление до госпитализации признаков кишечной непроходимости.

По нозологии, приведшей к выполнению первичной операции в объеме обструктивной резекции дистальных отделов толстой кишки, пациенты из общего пула распределились следующим образом. Оперированные радикально по поводу осложненного течения рака прямой и сигмовидной кишки — 47 (74,6%), в том числе при наличии перитонита при первичной операции — 29 (61,7% из числа по поводу рака). Пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки — 7 (1,1%) (в т. ч. 4 — при наличии перитонита). Остальным 9 пациентам (14,3%) опера-

ция типа Гартмана также была выполнена на фоне перитонита, в их числе 4 травматических повреждения кишки (6,3%) при авариях, дорожно-транспортных происшествиях, 2 ятрогенных повреждения дистальной части сигмовидной кишки (3,2%), по 1 наблюдению (1,6%) больных с перенесенной обструктивной резекцией после заворота сигмовидной кишки, перфорации ректосигмоидного отдела инородным телом, ущемления грыжи с некрозом и перфорацией стенки сигмовидной кишки.

Длина дистальной отключенной культи кишки составляла (по данным эндоскопического исследования) до 10 см — 19 наблюдений, от 10 до 15 см — у 11 больных, 15–20 см — 13 пациентов и более 20 см — 20 пациентов (рис. 2).

Отметим, что во включенных в анализ наблюдениях максимальная длина нефункционирующей культи кишки составляла 32 см. Длина культи определялась нами при внутрипросветной эндоскопии путем регистрации меток на колоноскопе. Стомированные пациенты после левосторонней гемиколэктомии в исследование не включались. Показатель длины дистальной культи отключенной кишки считаем чрезвычайно важным вследствие того, что он во многом определяет хирургическую тактику, сложность и трудоемкость операции. Пациенты с короткой, до 10 см культи в подавляющем большинстве (16 из 19) относились к числу оперированных по поводу рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода. Предоперационное обследование выполнялось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по ведению взрослых пациентов с кишечной стомой [2].

Все оперативные вмешательства выполнялись из срединного лапаротомного доступа. Анастомозы были наложены с использованием механических циркулярных сшивающих аппаратов про-

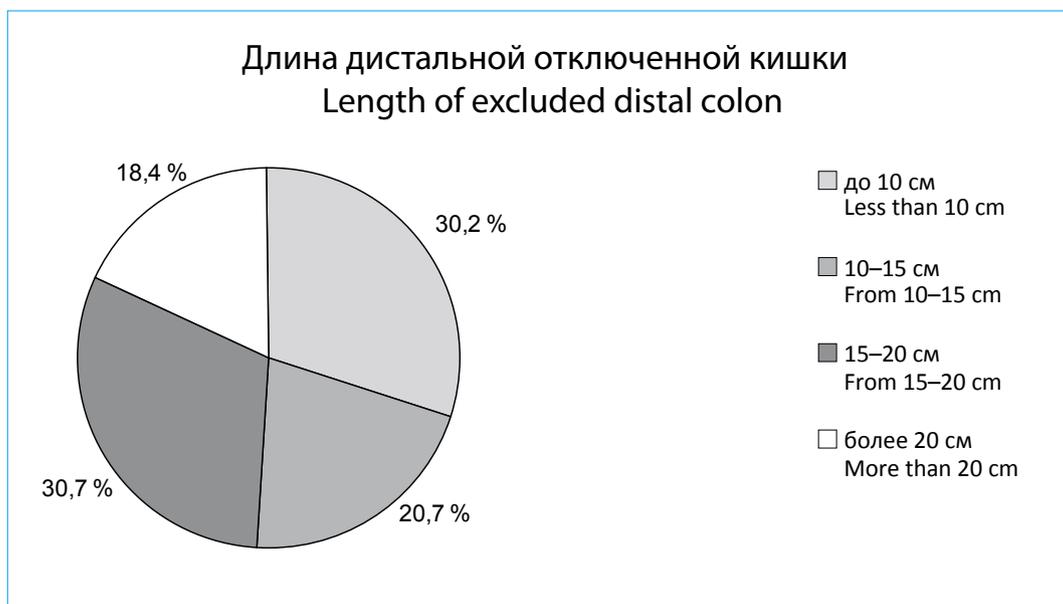


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от длины дистальной отключенной кишки
Fig. 2. Patient distribution according to the length of excluded distal colon

изводства "Ethicon", "Autosuture", "Covidien" (США) диаметром рабочей части головки от 28,5 до 33 мм. Контроль герметичности наложенных анастомозов проводился выполнением пробы с инфуляцией газа.

С целью профилактики несостоятельности анастомозов, абдоминальных и тазовых гнойно-септических осложнений в основной группе исследования применены разработанный «Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза» (патент РФ № 2523822), направленный на снижение вероятности послеоперационной несостоятельности толстокишечного анастомоза за счет трансанальной внутрипросветной его санации и декомпрессии, а также техническое «Устройство для санации и декомпрессии толсто-толстокишечного анастомоза» (патент РФ на полезную модель № 142797).

Согласно нашему «Способу послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза» устанавливали в просвет кишки на 10–12 см проксимальнее анастомоза двухканальную трубку, имеющую каналы разных диаметров. После трансанальной установки трубки через канал меньшего диаметра при помощи инфузomата дозированно вводили суспензию рифаксими-а с последующим пассивным оттоком по каналу большего диаметра. Для санации зоны анастомоза использовали ведение суспензии Альфа Нормикс® из расчета 0,01 мкг действующего вещества на 1 кг массы тела пациента в минуту. Введение суспензии рифаксими-а осуществляли непрерывно в течение первых суток и 3 раза в сутки в последующие дни до появления активной перистальтики кишечника (рис. 3).

Альфа Нормикс® использован в виде гранул для приготовления суспензии (Справочник РЛС, 2019), которые находятся в герметически закрытом флаконе. Флакон необходимо открыть, добавить воду к метке и хорошо встряхнуть. Снова добавить воду, пока уровень суспензии не достигнет указанного уровня. Концентрация рифаксими-а в готовой суспензии равняется 100 мг на 5 мл. Для отмеривания 5, 10 или 15 мл суспензии добавляется мерный стаканчик.

В контрольной группе пациентов использованы рутинные стандартные методы профилактики несостоятельности анастомоза, типовая антибиотикопрофилактика.

Забор материала (мазков из прямой кишки, толстокишечной стомы, биоптатов прямой кишки) для бактериологического исследования проводили согласно методическим указаниям 4.2.2039-05 (2006).

Мазки забирали до операции стерильными тампонами с транспортной средой (Transport Swabs with Cary-Blair Medium in polystyrene tube),

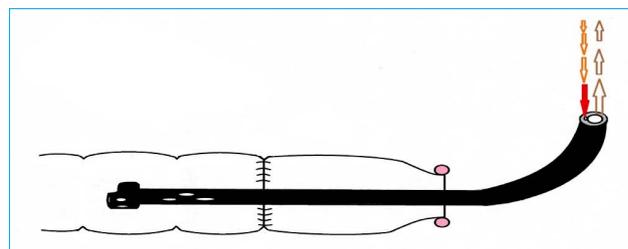


Рис. 3. Схема выполнения «Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза»
Fig. 3. Execution scheme of a "Method of postoperative prevention of colonic anastomotic leakage"

посев материала проводили на питательные среды для культивирования аэробных, факультативно-анаэробных и анаэробных микроорганизмов.

Посевы инкубировали при температуре 37 °С. Использованы аэробные и анаэробные методы культивирования. Для создания анаэробноза применяли Anaero Hi Gas Pack с индикатором анаэробноза (Hi Anaero Indicator Tablet). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия).

Проведено морфологическое исследование операционного материала от 30 пациентов основной и 33 — контрольной групп, перенесших восстановительные операции на толстой кишке по обструктивной резекции дистальных ее отделов. Были исследованы: иссеченная стома, концевые «кольца» анастомоза, от каждого объекта было забрано от 4 до 6 фрагментов. Окраску препаратов проводили гематоксилин-эозином по общепринятой методике, пикрофуксином по Ван Гизону, ШИК-реакцией, все методы гистологического исследования в основной группе не имели каких-либо принципиальных особенностей и соответствовали методикам исследования в контрольной группе.

Для проведения статистической обработки полученных данных для каждой выборки мы проверяли гипотезу о нормальности распределения. При этом, различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов выполненных исследований произведена при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows и лицензионной программы Biostat. При сравнении качественных показателей использован точный критерий Фишера. При сравнении непрерывных количественных показателей использовали t -критерий Стьюдента.

Всем больным оценено качество жизни (КЖ) до и после восстановительного этапа хирургического лечения в сравнении между основной и контрольной группой. Для оценки показателей КЖ проводили качественное тестирование пациентов, с использованием русскоязычной версии общего опросника SF-36.

Результаты

Результаты проведенного гистологического исследования позволяют судить о прямой связи между выраженностью морфологической картины и сроками отключения кишки из пассажа, а также об эффективности предложенного алгоритма по ведению и тактике лечения таких больных. При изучении микробного спектра мазков и биоптатов прямой кишки, колостомы, установлено, что после операций типа Гартмана изменения флоры значительны и должны быть учтены при подготовке к восстановительной операции. Патологические процессы (в основе которых лежит диверсионный

колит), наиболее выраженные в «отключенной» культуре, служат базой для развития нарушений микрофлоры, потенцирующих воспаление и дистрофию в стенке нефункционирующей кишки, замыкая «порочный круг».

При исследовании мазков из прямой кишки в группе факультативно-анаэробных бактерий (ФАБ) во все сроки наблюдения доминировали *E. coli* (89,5%) и *Enterococcus sp.* (78,9%). Штаммы кишечной палочки по составу и свойствам резко отличались от нормы. Так, 41,2% штаммов *E. coli* представлены лактозонегативными вариантами, а 23,5% обладали гемолитической активностью. Таксономическая структура неклостридиально-анаэробных бактерий (НАБ) представлена 7 родами с доминированием *Propionibacterium sp.* (78,9%) и *Eubacterium sp.* (68,4%).

В микрофлоре приводящего к стоме участка толстой кишки преобладают анаэробные бактерии. При бактериологическом исследовании мазков из толстокишечной стомы среди ФАБ доминировали *E. coli* (89,5%). Штаммы кишечных палочек в 47,0% наблюдений представлены лактозонегативными вариантами, в 29,4% обладали гемолитической активностью. Представители семейства *Enterobacteriaceae* также включали род *Proteus sp.* Обращают на себя внимание высокие количественные показатели при их выявлении ($10^{7,0} \pm 1,0$ КОЕ/тампон). Из толстокишечной стомы энтерококки выделяли достоверно ($p < 0,05$) реже (63,2%), чем из прямой кишки (78,9%); 58,3% культур были представлены видом *E. faecalis*, 25,0% — *E. faecium*.

Паттерн НАБ так же, как и в прямой кишке, представлен 7 родами с доминированием *Eubacterium sp.*, *Peptococcus sp.* (по 78,9%) и *Propionibacterium sp.* (68,4%).

В биоптатах прямой кишки в группе ФАБ выявлена аналогичная тенденция с доминированием *Enterococcus sp.* (47,3%) и *E. coli* (31,6%), чуть реже — *E. faecalis* (31,5%). Меньший удельный вес лактозонегативных штаммов и штаммов с гемолитической активностью обусловлен меньшими дисбиотическими и функциональными нарушениями в проксимальной части культы. В совокупности с функциональными расстройствами и большей дисфункцией тазового дна это определяет важность более раннего восстановления непрерывности кишки при «короткой» культе.

Сравнительный анализ факультативно-анаэробных микроорганизмов выявил обнаружение *E. coli* и *Enterococcus sp.* в трех изучаемых локусах (рис. 4). Однако *E. coli* и *Enterococcus sp.* достоверно реже ($p < 0,05$) выделяли из биоптатов прямой кишки. Коринебактерии, кандиды, эпидермальный, золотистый стафилококки и протей чаще выявляли в мазке из толстокишечной стомы. Штаммы гемолитического стафилококка достоверно чаще ($p < 0,05$) обнаруживали в мазках из прямой кишки.

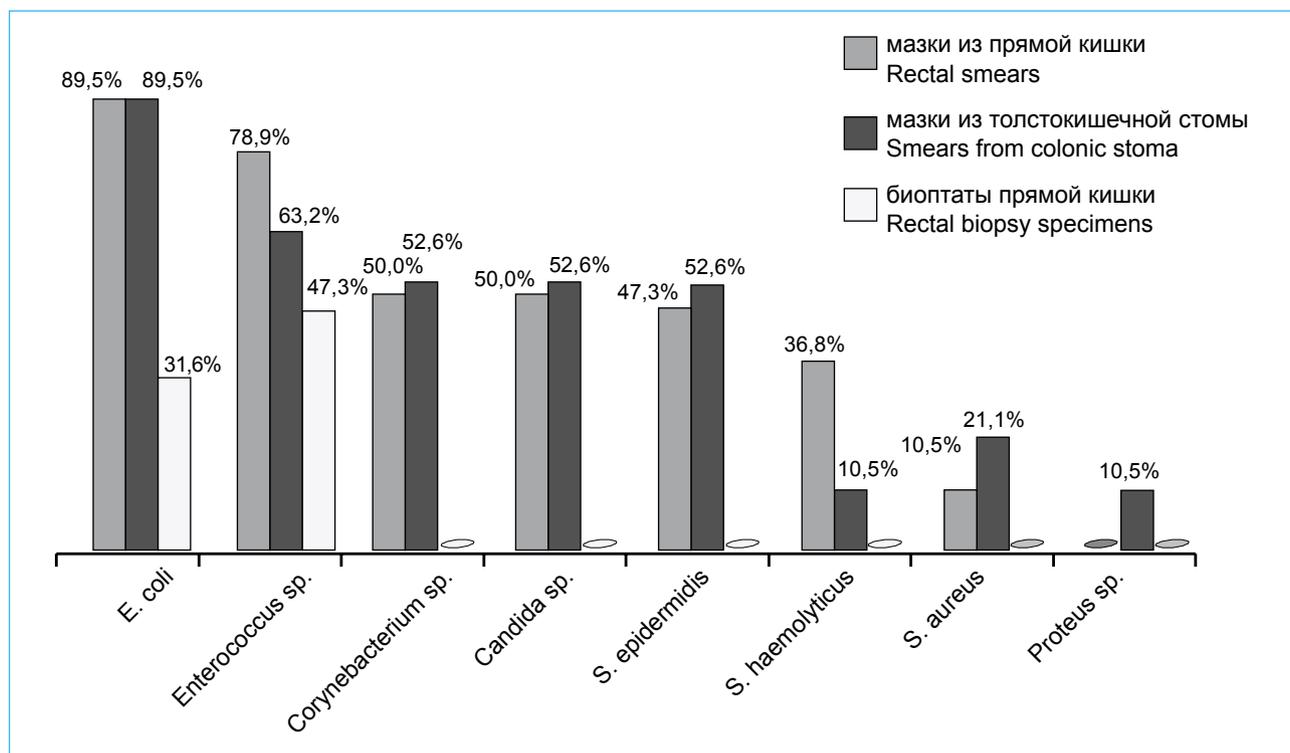


Рис. 4. Сравнительная характеристика ФАБ, выделенных из мазков прямой кишки, толстокишечной стомы и биоптатов прямой кишки

Fig. 4. Comparative characteristics of facultatively anaerobic bacteria (FAB) cultivated from the smears of rectum, colonic stoma and rectal biopsy specimens

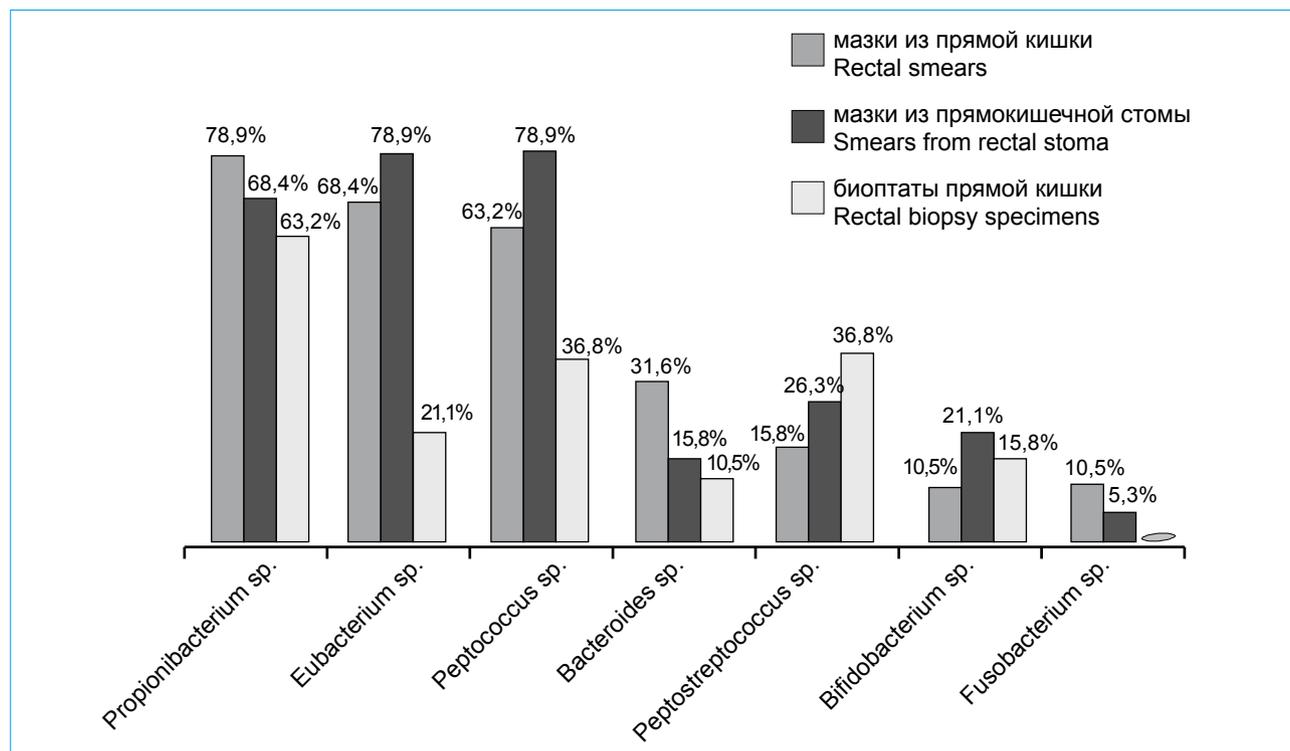


Рис. 5. Сравнительная характеристика НАБ, выделенных из мазков прямой кишки, толстокишечной стомы и биоптатов прямой кишки

Fig. 6. Comparative characteristics of non-clostridial anaerobic bacteria (NAB) cultivated from the smears of rectum, colonic stoma and rectal biopsy specimens

При сравнительном анализе НАБ, выделенных из изучаемых локусов, обнаружено, что 6 родов с различной частотой обнаружения регистрировали в мазках из прямой кишки, толстокишечной стомы и биоптатах прямой кишки (рис. 5). Исключением явились фузобактерии, которые отсутствовали в биоптатах прямой кишки.

Обнаруженные микроорганизмы совпадают со спектром микрофлоры толстой кишки с доминированием НАБ. Обращает внимание высокая обсемененность биоптатов ($\lg 4,8 \pm 0,5$) прямой кишки ФАБ (кишечные палочки и энтерококки) и широким паттерном НАБ (6 родов). Обнаруженные микроорганизмы обладают широким арсеналом факторов патогенности и персистенции, что может стать причиной послеоперационных осложнений.

Наиболее показательны общие результаты сравнения с учетом всех осложнений, включая отдаленные (табл. 1). Так, общее число осложнений в I группе клинических наблюдений составило 16,7%, а во второй — 27,3%. Удельный вес осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза, воспалительными изменениями в его зоне и нарушением проходимости, составил в I группе 6,7% (2 анастомозита, в т. ч. одно наблюдение с последующим развитием рубцового сужения), а во II группе — 12,1% (в т. ч. 3 несостоятельности — 12,1%, одна из которых завершилась формированием свища, «закрывшегося» позднее консервативными мерами, а в 2 наблюдениях потребовались релапаротомии и дезанастомозирование). При отсутствии несостоятельности в I группе неудовлетворительные отдаленные результаты имели место у 1 пациента (3,33%) I группы и у 2 пациентов контрольной группы (6%).

В итоге хорошие результаты при отсутствии жалоб, функциональных нарушений и необходимости продолжения лечения получены у 25 пациентов I клинической группы (83,3%) и у 24 пациентов II клинической группы (72,7%), удовлетворительные результаты при кушировании осложнений — нагноения ран, кровотечения, анастомозита — у 4 пациентов I группы (13,3%) и 7 больных II группы (21,2%).

При этом общий подход и выбранная тактика оправдали себя, что подтверждено полученными в общей группе результатами: хорошие результаты — у 49 пациентов (77,8%), удовлетворительные — у 11 больных (17,4%), неудовлетворительные отдаленные результаты — лишь в 3 наблюдениях, что составило 4,8%.

Приведенные результаты подтверждаются анализом основных клинико-экономических и социальных показателей в группах сравнения.

При анализе длительности введения анальгетиков, сроков нормализации общего анализа крови, средней длительности гипертермии, сроков восстановления функции кишечника, послеоперационного койко-дня (7,23 в I группе против 9,48 во II группе) получены достоверно лучшие

результаты по основным критериям в I группе клинических наблюдений при значимой разнице в показателях от 10 до 32%. Результаты подтверждены отсутствием значимых расстройств системы пищеварения по шкале GSRS, причем показатели в I клинической группе статистически достоверно лучше. Анализ по шкалам SF-36, с учетом индивидуальной физической, психологической и социальной адаптации и реабилитации, показал лучшие результаты в основной группе по 6 из 8 основных групп параметров.

Следует констатировать, что наилучшие отдаленные результаты получены среди больных I группы (83,3% — хорошие, 13,3% — удовлетворительные, 3,3% — неудовлетворительные, в 1 наблюдении развилась рубцовая стриктура анастомоза в отдаленные сроки), по сравнению с результатами во II группе (72,7% — хорошие, 21,2% — удовлетворительные, 4,8% — неудовлетворительные). Приведенные результаты достигнуты благодаря применению разработанных методик, алгоритма предоперационной подготовки, «Способа послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза», позволяющих снизить вероятность послеоперационной несостоятельности толстокишечного анастомоза за счет трансанальной внутрипросветной его санации и декомпрессии и уменьшить вероятность послеоперационных осложнений в целом.

Обсуждение результатов

Ведущими факторами риска развития послеоперационных осложнений и несостоятельности анастомоза, наряду с ишемией анастомозируемой стенки кишки, являются наличие диверсионного колита и выраженных изменений количественного и качественного состава толстокишечной микрофлоры. Оценивая полученные данные по изменениям состава микробиоты «отключенной» культуры кишки, необходимо подчеркнуть наличие нетипичной высокопатогенной флоры, большего удельного веса лактозонегативных и гемолитических штаммов кишечной палочки и энтерококков при «короткой» культуре, а также более значимого содержания грибов и нетипичных для толстой кишки микроорганизмов. Одновременно отметим снижение общего числа бактерий и уменьшение разнообразия кишечной микрофлоры при длинной (особенно более 15 см) культуре, что повышает риск выраженных дисбиотических изменений и бактериальных осложнений при неадекватной подготовке к восстановительной операции и в послеоперационном периоде. При «короткой» культуре и выраженном диверсионном колите целесообразно назначение кишечных антисептиков местно, а также более раннее выполнение восстановительных операций. При культуре более 15 см следует пролонгировать предоперационную очистку кишечника, механическую стимуляцию ее тонуса.

Таблица 1. Общие результаты оперативного лечения и сравнительная оценка осложнений в I и II клинических группах

Table 1. General results of surgery and the comparative assessment of complications in I and II clinical groups

Осложнения Complication	Группа клинических наблюдений Clinical observation group		Всего (%) Total (%)
	I группа (%) Group I (%)	II группа (%) Group II (%)	
Ранние Early			
Несостоятельность анастомоза Anastomotic leakage	0	3 (9,1)	3 (4,76)
В том числе с развитием перитонита кишечных свищей Including the development of peritonitis intestinal fistula	0	2 (6,0) 1 (3,0)	2 (3,17) 1 (1,58)
Анастомозит Anastomosis	2 (6,7)	1 (3,0)	3 (4,76)
Нагноение: Abscess of:	3 (10)	4 (12,1)	7 (11,11)
лапаротомной раны laparotomy wound	2 (6,7)	2 (6,0)	4 (6,35)
постколостомической раны post colostomy wound	1 (3,3)	2 (6,0)	3 (4,76)
Желудочно-кишечное кровотечение Gastrointestinal bleeding	0	1 (3,0)	1 (1,58)
Поздние (отсроченные) Late (delayed)			
Послеоперационные грыжи (после нагноения ран) Postoperative hernias (after wound abscesses)	1 (3,3)	1 (3,0)	2 (3,17)
Стриктура анастомоза (на фоне анастомозита) Anastomotic stricture (against the background of anastomosis)	1 (3,3)	0	1 (1,58)
Итого (% в группе) Total (% in group)	5 (16,7)	9 (27,3)	14 (22,22)

Примечание. Пациенты с развитием послеоперационной грыжи повторно не добавлялись в общее число осложнений, так как были учтены по нагноению лапаротомной раны.

Note. The patients with postoperative hernia development were not included in the total number of complications, since these patients were taken into account as those with laparotomy wound abscess.

При этом всем пациентам с выраженными дисбиотическими изменениями необходима, помимо очистки и стимуляции кишечника, послеоперационная терапия, направленная на восстановление слизистой оболочки и купирование воспалительных изменений.

Предложенный способ позволил снизить частоту несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза при выполнении операций по восстановлению непрерывности кишечной трубки после обструктивных резекций левых отделов толстой кишки (операций типа Гартмана), а также сократить сроки лечения. Осуществляется надежная профилактика гнойно-септических осложнений, в том числе параколических инфильтратов, абсцессов за счет адекватной санации и декомпрессии зоны толсто-толстокишечного анастомоза интраоперационно и в послеоперационном периоде.

Полученный клинический опыт позволил нам выработать следующий алгоритм реализации пред-

ложенной методики. Под общей анестезией в положении больного как для промежностной литотомии, при выполнении операции по восстановлению непрерывности кишечной трубки после обструктивных резекций левых отделов толстой кишки (операций типа Гартмана), после наложения толсто-толстокишечного анастомоза трансанально устанавливают двухканальную трубку на 10–12 см проксимальнее сформированного анастомоза под контролем руки хирурга, удерживающего зону анастомоза со стороны брюшной полости. Ассистенты, набрав в шприц Жане суспензию Альфа Нормикса®, разведенную водой для инъекций, через канал меньшего диаметра двухканальной трубки промывают до появления визуально чистого промывного раствора.

После транспортировки больного в послеоперационную палату при помощи инфузомата через просвет меньшего диаметра осуществляют дозированную подачу суспензии рифаксими-а

со скоростью 0,01 мг действующего вещества на 1 кг массы тела пациента непрерывно в течение первых суток и три раза в сутки продолжительностью по 3 часа в последующие дни до появления активной перистальтики кишечника.

Выводы

«Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза» позволяет за счет внутриспросветной санации и декомпрессии зоны анастомоза снизить вероятность развития несостоятельности анастомоза и анастомозита, его применение показано у пациентов с повышенным риском развития послеоперационных осложнений: при наличии диверсионного колита, выраженных дисбиотических изменениях (особенно в «отключенной» культе), ишемии анастомозируемых участков стенки кишки.

Полученные данные убедительно свидетельствуют об эффективности включения Альфа Нормикса® в схему интра- и послеоперационного лечения пациентов, оперируемых повторно после операций типа Гартмана, которым проводится «закрытие» колостомы и восстановление непрерывности кишечника. Препарат, подтвердивший

безопасность применения, отсутствие побочного системного действия, практически полное отсутствие всасывания из просвета кишки, способствует стабильному и качественному устранению патогенной микрофлоры и, следовательно, восстановлению кишечной микробиоты, являясь эффективным в борьбе с основной проблемой стомированных пациентов перед реконструкцией — колитом «отключенной» кишки (диверсионным колитом или проктитом). Применение препарата Альфа Нормикс® (рифаксимин-α) в виде дозированной внутриспросветной инфузии суспензии в разведении из расчета 0,01 мг действующего вещества на 1 кг массы тела пациента в минуту позволяет значимо влиять на течение послеоперационного периода при реконструктивных операциях на дистальных отделах толстой кишки, стабилизировать непосредственные результаты лечения и достоверно улучшить отдаленные. Препарат способствует быстрому и плавному восстановлению функции кишечника.

Представленные данные позволяют рекомендовать разработанную тактику и способы профилактики осложнений при восстановительных вмешательствах после операций типа Гартмана для применения в клинической практике.

Литература / References

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литерра, 2012:596. [Shelygin Yu.A. *Blagodarnyi L.A.* Coloproctology reference book. M.: Literra, 2012. 596 p. (In Rus.).]
2. Шельгин Ю.А. Колопроктология. Клинические рекомендации. М: ГЭОТАР-Медиа; 2015;30–53:430–49. [Shelygin Yu. A. Coloproctology. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015;30–53:430–49 (In Rus.).]
3. Каливо Э.А., Фридман М.Х. Хирургическое лечение параколостомических грыж. Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии: тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. СПб., 2007;143–4. [Kalivo E.A., Fridman M.Kh. Surgical treatment of paracolostomy hernias. Achievements and prospects of treatment and rehabilitation in coloproctology: abstracts of All-Russian scientific-practical conference with the international participation. St. Petersburg, 2007;143–44. (In Rus.).]
4. Brian J. Miller. Colonic injury: does colostomy still have a place? *Injury – Int. J. Care Injured.* 2001;32:433–4. DOI: 10.1016/s0020-1383(00)00238-2
5. Яццкий Н.А., Чаня З.Д., Сопия Р.А. и др. Реабилитация больных с одностольной колостомой. Первый съезд колопроктологов России. Актуальные вопросы колопроктологии. 2003;381–2. [Yaitskiy N.A., Chaniya Z.D., Sopiya R.A. et al. Rehabilitation of patients with a single-barrel colostomy. The first congress of coloproctologists of Russia. Relevant issues of coloproctology. 2003;381–82 (In Rus.).]
6. Топузов Э.Г., Плотноков Ю.В., Абдулаев М.А. Осложненный рак ободочной кишки: диагностика, лечение, реабилитация. СПб.; 2006:154. [Topuzov E.G., Plotnikov Yu.V., Abdulaev M.A. Complicated colon cancer: diagnosis, treatment, rehabilitation. St. Petersburg, 2006;154 (In Rus.).]
7. Аллахаров Т.Ч. Анализ заболеваемости колоректальным раком в Саратовской области. Бюллетень медицинских конференций. 2013;3(3):804. [Allahyarov T.Ch. Analysis of the incidence of colorectal cancer in the Saratov region. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2013;3(3):804 (In Rus.).]
8. Воробьев Г.И. Вопросы организации службы реабилитации стомированных пациентов. Колопроктология. 2005;2(12):46–52. [Vorob'ev G.I. Issues of organising a rehabilitation service for ostomy patients. Coloproctology. 2005;2(12):46–52 (In Rus.).]
9. Oomena V.A., Cuestab A.F., Engela J.L.T. Reversal of Hartmann's Procedure after Surgery for Complications of Diverticular Disease of the Sigmoid Colon Is Safe and Possible in Most Patients. *Digestive Surgery.* 2005;22(6):419–25. DOI: 10.1159/000091444
10. Banerjee S. Feasibility and morbidity of reversal of Hartmann's. *Colorectal Disease.* 2005;7 (5):454–9. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00862.x
11. Воробьев Г.И. Хирургия толстой кишки. 50 лекций по хирургии. М.: 2003;183. [Vorob'ev G. I. Colon surgery. 50 lectures on surgery. Moscow. 2003;183 (In Rus.).]
12. O'Connor G. Discharge planning in rehabilitation following surgery for a stoma. *Br. J. Nurs.* 2003;12(13):800–7. DOI: 10.12968/bjon.2003.12.13.11348
13. Anaya D. A., Flum D.R. Risk of emergency colectomy and colostomy in patients with diverticular disease. *Arch. Surg.* 2005;140:681–5. DOI: 10.1001/archsurg.140.7.681
14. Васильев В.В. Хирургическая реабилитация больных с временными колостомами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. СПб., 2008:23. [Vasil'ev V.V. Surgical rehabilitation of patients with temporary colostomy: PhD Thesis of dissertation Cand. Sci. (Med.): 14.00.27/V.V. Vasil'ev. St. Petersburg, 2008;23 (In Rus.).]
15. Khaikin M., Zmora O., Rosin D., Bar-Zakai B., Goldes Y., Shabtai M., Ayalon A., Munz Y. Laparoscopically assisted reversal of Hartmann's procedure. *Surg. Endosc.* 2006;20(12):1883–6. DOI: 10.1007/s00464-005-0848-4
16. Haugen V., Bliss D.Z., Savik K. Perioperative factors that affect long-term adjustment to an incontinent ostomy. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing.* 2006;33(5):525–35.
17. Грошвили В.С. Современные аспекты профилактики осложнений после обструктивных резекций дистальных отде-

- лов толстой кишки. Фундам. исследования. 2013;9(1):24–7. [Groshilin V.S. Modern aspects of the prevention of complications after obstructive resections of the distal colon. Fundamental research. 2013;9(1):24–7 (In Rus.)].
18. Longatti T.S., Acedo S.C., de Oliveira C.C., Miranda D.D., Priolli D.G., Ribeiro M.L., Gambero A., Martinez C.A. Inflammatory alterations in excluded colon in rats – a comparison with chemically-included colitis. Scand Gastroenterol. 2010;45:315–24. DOI: 10.3109/00365520903471572
 19. Hundorjean G., Chiriac M. T., Siebler J., Neurath M.F., Mudter J. Confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of diversion colitis Endoscopy. 2012;44(2):358–9. DOI: 10.1055/s-0032-1310019
 20. Аюбян А.С., Мацукян Э.В., Багдасарян Т.Г., Абрамян А.Ф., Аюбян А.А. Количественная характеристика морфо-структурных изменений в отключенных отделах толстой кишки. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2011;21(6):69–73 [Аюбян А.С., Мацукян Э.В., Багдасарян Т.Г., Абрамян А.Ф., Аюбян А.А. The quantitative characteristic of morphological and structural changes in the diverted regions of the large intestine. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2011;21(6):69–73 (In Rus.)].
 21. Горбуров Г. Ф., Мережко А. М., Бабенко А. К. Оптимальные сроки хирургической реабилитации больных после обструктивных операций по поводу осложненного колоректального рака. Тезисы конференции посвященной памяти профессора В.И. Кныша. М., 2011:33–4. [Gorburov G.F., Merezko A.M., Babenko A.K. The optimal time for surgical rehabilitation of patients after obstructive surgery for complicated colorectal cancer. Abstracts of the conference dedicated to the memory of Professor V.I. Knysh. Moscow; 2011:33–4 (In Rus.)].
 22. Martinez C.A.R., Nonose R., Spadari A.P.P., Máximo F.R., Priolli D.G., Pereira J.A., Margarido N.F. Quantification by computerized morphometry of tissue levels of sulfomucins and sialomucins in diversion colitis in rats. Acta Cir Bras. 2010;25(3):231–40. DOI: 10.1590/S0102-86502010000300004
 23. Дарвин В.В., Ильканич А.Я. Сроки выполнения восстановительных операций у стомированных больных: возможно ли их сокращение? Тезисы докл. науч. конф. с междунар. участием, посв. 40-летию ГНЦ колопроктологии. М., 2005:205–7. [Darvin V.V. Il'kanich A.Ya. Time of recovery operations in ostomy patients: is it possible to reduce it? Abstracts of scientific conference with the international participation, dedicated to the 40th anniversary of SSC of Coloproctology. Moscow. 2005;205–7 (In Rus.)].
 24. Афендулов С.А., Введенский В.С., Мишин А.С. Алгоритм выполнения операций по закрытию колостом. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010;3(3):242–5. [Afendulov S.A., Vvedenskiy V.S., Mishin A.S. Algorithm for performing operations of colostomy closure. Bulletin of Experimental and Clinical Surgery. 2010;(3): 242–245. (In Rus.)].
 25. Дезортцев Т.Л. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке при ликвидации колостом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. Нижний Новгород; 2005;140. [Dezortsev T. L. Reconstructive surgery on the colon during colostomy closure: PhD Thesis of dissertation Cand. Sci. (Med.): 14.00.27 / T.L. Dezortsev. Nizhny Novgorod. 2005;140 (In Rus.)].
 26. Ермолов А.С. Осложнения после операции Гартмана. Хирургия. 2007;9:11–4. [Ermolov A.S. Complications after Hartmann's operation. Surgery. 2007;9:11–4 (In Rus.)].
 27. Nijhof H.W., Claassen A.T., Delemarre J.B. Colostomy as a devariation colitis in a blind – ended bowel segment. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;111(150):559–62.
 28. Nielsen O.H., Vainer B., Rask-Madsen J. Non-IBD and noninfectious colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. 2008;5:28–39. DOI: 10.1038/ncp-gasthep1005
 29. Ардатская М.Д., Китчиева Г.М., Ачкасов С.И. Роль микрофлоры в развитии колита отключенных отделов толстой кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011;(3):48–54. [Ardatskaya M.D., Kitchieva G.M., Achkasov S.I. The role of microflora in the development of colitis in excluded sections of the colon. Kremlin medicine. Clinical Herald. 2011;(3):48–54 (In Rus.)].
 30. Patora A. Colitides. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(13):1795–805.
 31. Tsironi E., Irving P.M., Feakins R.M., Rampton D.S. "Diversion" colitis caused by Clostridium difficile infection: report of a case. Dis Colon Rectum. 2006;49(7):1074–7. DOI: 10.1007/s10350-006-0577-3
 32. Китчиева Г.М. Подготовка отключенных отделов толстой кишки к реконструктивно-восстановительным операциям: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. М., 2011:24. [Kitchieva G.M. Preparation of excluded sections of the colon for reconstructive surgery: Thesis of dissertation Cand. Sci. (Med.): 14.01.17 / G. M. Kitchieva. Moscow. 2011;24 (In Rus.)].
 33. Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin. 2006;15–39. DOI: 10.1159/000089776
 34. Steffen R., Sack D.A., Riopel L., Jiang Z.D., Stürchler M., Ericsson C.D., Lowe B., Waiyaki P., White M., DuPont H.L. Therapy of travelers diarrhea with rifaximin on various continents Am. J. Gastroenterol. 2003;98:1073–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07283.x
 35. Грошилин В.С., Султанмурадов М.И., Харагезов А.Д., Хоронько Р.Ю. Способ послеоперационной профилактики несостоятельности толсто-толстокишечного анастомоза. Патент России № 2523822. 2013. Бюлл. № 14 [Groshilin V.S., Sultanmuradov M.I., Kharagезov A.D., Khoron'ko R.Yu. Method of postoperative prevention of colonic anastomotic leakage. Russian patent. No. 2523822. 2013. Bull. No. 14.

Сведения об авторах

Грошили Виталий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: groshilin@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Мартынов Дмитрий Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3644-5274>

Набока Юлия Лазаревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>

Бакуляров Михаил Юрьевич — врач-колопроктолог клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: mikhajl-b@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Мрыхин Глеб Александрович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: mryhin.gleb@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6344-6267>

Information about the authors

Vitalii S. Groshilin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, No.2 Surgical Diseases Department, Rostov State Medical University.

Contact information: groshilin@yandex.ru;
344022, 29 Nahichevansky per., Rostov-on-Don, Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Dmitry V. Martynov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3644-5274>

Yulia L. Naboka — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, No. 1 Department of Microbiology and Virology, Rostov State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4808-7024>

Mikhail Yu. Bakulyarov — Coloproctologist specialist, Rostov State Medical University Clinic.

E-mail: mikhajl-b@yandex.ru;
344022, 29 Nahichevansky per., Rostov-on-Don, Russian Federation

Gleb A. Mrykhin* — Cand. Sci. (Med.), Assist., No. 2 Surgical Diseases Department, Rostov State Medical University

Contact information: mryhin.gleb@yandex.ru;
344022, 29 Nahichevansky per., Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6344-6267>

Поступила: 30.08.2019 Принята: 02.12.2019 Опубликовано: 25.12.2019
Submitted: 30.08.2019 Accepted: 02.12.2019 Published: 25.12.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита

С.И. Мозговой, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец*, А.Г. Шиманская

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

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать современные подходы к диагностике и тактике лечения нейроэндокринных опухолей желудка, ассоциированных с хроническим аутоиммунным гастритом на примере клинического наблюдения.

Основное содержание. Пациентка Х., 1948 года рождения, обратилась с жалобами на диспепсию, наличие хронического экс-хеликобактерного гастрита и нейроэндокринной опухоли неясного гистогенеза в верхней трети тела желудка. Известно, что пациентка страдает системной красной волчанкой с поражением кожи (дискоидная сыпь, ладонные и подошвенные капилляриты) и поражением суставов (мигрирующий полиартрит). Пациентке было проведено общеклиническое обследование, по результатам которого выявлена хроническая железодефицитная анемия легкой степени, повышение нейрон-специфичной энлазы (NSE), субэпителиальные образования тела желудка по результатам проведения ЭГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI. Результаты гистологического исследования демонстрируют морфологическую картину, соответствующую высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли (G1), тип 1, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом.

Заключение: аутоиммунный генез хронического воспаления слизистой оболочки желудка служит фоном для развития нейроэндокринной опухоли желудка, что определяет дальнейшую тактику ведения пациента.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, нейроэндокринные опухоли желудка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мозговой С.И., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Шиманская А.Г. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):49–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>

Neuroendocrine Tumour as a Diagnostic and Prognostic Criterion for Autoimmune Gastritis

Sergei I. Mozgovoï, Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets*, Anna G. Shimanskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim. To describe modern approaches to the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastric tumours associated with chronic autoimmune gastritis on the example of a clinical case.

General provisions. Patient H., born in 1948, suffered from a dyspepsia syndrome, the presence of chronic helicobacter gastritis and neuroendocrine tumour of unclear histogenesis in the upper third of the stomach body. The patient also suffered from systemic lupus erythematosus with skin lesions (discoid rash, palmar and plantar capillaries) and joint lesions (migrating polyarthritis). A general clinical examination revealed mild chronic iron deficiency anemia and increased neuron-specific enolase (NSE). An EGDS examination using expert-class equipment with the NBI function of close focus identified subepithelial formations of the stomach body. The histological results showed a morphological pattern consistent with a highly differentiated neuroendocrine tumour (G1), type 1, associated with chronic autoimmune gastritis.

Conclusion. The autoimmune genesis of the chronic inflammation of the gastric mucosa may serve as a background for the development of neuroendocrine tumours of the stomach, which determines the management tactics in such conditions.

Keywords: autoimmune gastritis, neuroendocrine tumours of the stomach, tactics, prognosis.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest

For citation: Mozgovoï S.I., Livzan M.A., Krolevets T.S., Shimanskaya A.G. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):49–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) пищеварительной системы объединяют широкий спектр редких эпителиальных новообразований, которые могут возникать в различных отделах желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железе, состоят из клеток с фенотипическими характеристиками эндокринных и нервных и обладают общей способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны. Эти опухоли составляют более 60-ти % нейроэндокринных неоплазий всех анатомических локализаций [1, 2].

Согласно современным представлениям, все нейроэндокринные новообразования обладают биологическим потенциалом злокачественности, но при этом клиническое течение может варьировать от медленного до быстро прогрессирующего высокоагрессивного вариантов заболевания [3, 4].

Использование достижений современных иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярно-биологических технологий позволило на протяжении последних десятилетий в определенной степени поменять взгляд на природу нейроэндокринных новообразований, при этом произошла значительная эволюция в подходах к номенклатуре и оценке злокачественного потенциала опухолей данного типа.

Цель данной публикации — продемонстрировать современные подходы к диагностике и тактике лечения нейроэндокринной опухоли желудка, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом, на примере клинического наблюдения.

Пациентка Х., 1948 года рождения, обратилась на амбулаторный прием с жалобами на боль в эпигастрии, периодическую, чаще в ранее утреннее время и до еды, купируемую приемом пищи, боль в правом подреберье, околопупочной области после приема пищи (особенно жирной или жареной), сопровождающуюся тошнотой и ухудшением общего самочувствия (слабость, головокружение). Аппетит сохранен. Вес стабилен. Стул ежедневный, оформленный, самостоятельный, без патологических примесей.

Со стороны других органов пациентка предъявляла жалобы на перебои в работе сердца периодические, возникающие после физического и/или психоэмоционального перенапряжения, проходящие в покое самостоятельно; головную боль в височных областях, сдавливающую, периодическую, при повышении артериального давления (максимально до 160/100 мм рт. ст. при адаптированном 130/80 мм рт. ст.), купируется приемом каптоприла 25 мг под язык через 20 минут.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые дискомфорт в эпигастрии до еды, в ранние утренние часы стала отмечать год назад. Пациентка обратилась за медицинской помощью к участковому терапевту и была направлена на ЭГДС, по результатам которой были выявлены хронические эрозии антрального отдела желудка. Взят 1 биоптат из антрального отдела желудка для исследования на инфекцию *Helicobacter pylori* — результат

положительный. По назначению участкового терапевта прошла успешное лечение ингибитором протонной помпы в стандартной дозировке, эрадикационную терапию 1-й линии (получен отрицательный результат по данным анализа кала ПЦР на *H. pylori* через 4 недели после окончания антибиотикотерапии). Боль в эпигастрии возобновилась через 2 месяца после окончания лечения. В связи с рецидивирующей болью пациентка была направлена на прием к гастроэнтерологу. По результатам повторной ЭГДС — в нижней трети желудка по малой кривизне одиночная хроническая эрозия до 3 мм с ярким чистым дном, в верхней трети тела, по большой кривизне, полиповидное образование округлой формы, на широком основании до 3 мм с гладкой поверхностью. Гистологическое заключение по данным биопсийного исследования — морфологические признаки опухоли неясного гистогенеза, вероятно, нейроэндокринной опухоли (карциноид).

В связи с наличием рецидивирующих эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка и выявлением полиповидного образования верхней трети желудка пациентка была направлена на консультацию на кафедру факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в Омской области доношенным здоровым ребенком. Имеет высшее образование (педагогическое), трудовая деятельность с 23 лет, в настоящий момент не работает (пенсионер). Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Травм, гемотрансфузий не было. Из оперативных вмешательств перенесла экстирпацию матки по поводу миомы больших размеров. Аллергологический, наследственный анамнез не отягощены. Более 15-ти лет страдает артериальной гипертензией, по поводу которой ежедневно получает моксонидин 0,2 мг, торасемид 5 мг ежедневно, в связи с эпизодами пароксизмальной желудочковой экстрасистолии принимает ежедневно бисопролол 5 мг. Пять лет назад пациентке при обследовании у ревматолога по поводу боли, припухлости и скованности в лучезапястных суставах был установлен диагноз «системная красная волчанка, хроническое течение, активность 1–2 с поражением кожи (дискоидная сыпь, ладонные и подошвенные капилляриты), поражением суставов (мигрирующий полиартрит)», по поводу чего пациентка принимает гидроксихлорохин 400 мг ежедневно. С пациенткой была проведена беседа о возможных побочных эффектах от приема препаратов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (ацетилсалициловая кислота, НПВП) [5], в ходе которой было выяснено, что пациентка принимала аспирин 100 мг в сутки более 2-х лет до настоящего обследования по рекомендации кардиолога.

Status praesens. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное,

абдоминальный тип распределения жировой ткани. Рост 160 см, вес 86,0 кг, ИМТ 33,59 кг/м² — ожирение I степени. Кожные покровы бледно-розового цвета, с множественными гиперпигментированными высыпаниями на коже лица, кистей рук, передней поверхности грудной клетки, неправильной формы, не возвышающимися над поверхностью кожи, диаметром до 5-ти мм (пигментные невусы), единичными мелкими (максимально до 3-х мм в диаметре) рубиновыми пятнами на передней поверхности живота. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Зев бледно-розового цвета, чистый, миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не пальпируются. Суставы — вальгусная деформация коленных суставов, узловая деформация дистальных суставов кистей (узелки Гебердена), умеренно ограничен объем активных и пассивных движений в лучезапястных и коленных суставах, хруст при движениях в данных суставах. Позвоночник искривлен (кифосколиоз), при пальпации безболезненный. Грудная клетка симметричная, неправильной формы, кифосколиотическая. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца: левая граница относительной сердечной тупости по среднеключичной линии в 5-м межреберье, правая граница относительной сердечной тупости сердца определяется на 1,5 см кнаружи от правого края грудины, верхняя — по верхнему краю III ребра. Тоны сердца ритмичные, приглушены, 70 в минуту. АД правая рука — 130/70 мм рт. ст., АД левая рука — 130/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен густым бело-желтым налетом у корня. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации болезненность в эпигастрии. Симптомы напряжения брюшины — отрицательные. Симптомы желчного пузыря: Кера, Ортнера — отрицательные, Мерфи — слабоположительны. Печень не увеличена, край гладкий, плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Таким образом, у нас на приеме пациентка с диспепсией, наличием хронического эхеликобактерного гастрита, НЭО неясного гистогенеза в верхней трети тела желудка.

Пациентке было проведено общеклиническое обследование, по результатам которого выявлена нормохромная нормоцитарная легкой степени тяжести анемия, увеличение СОЭ до 44 мм/ч; положительный анализ МРСК на сифилис; по результатам биохимического анализа крови — гипербилирубинемия до 35,1 ммоль/л с преобладанием прямой фракции 7,9 ммоль/л при нормальных значениях трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, а также снижение уровня сывороточного железа до 5,8 ммоль/л.

С учетом клинических признаков билиарной дисфункции, гипербилирубинемии пациентке

проведены исследования сыворотки крови методом ИФА на выявление антител к описторхозу, лямблиозу, токсокарозу, амебиазу, а также кала на я/глист (отрицательно). При ПЦР для выявления полиморфизма гена UGT1A1, характерного для болезни Жильбера, установлена гомозиготная мутация. По результатам абдоминального ультразвукового исследования — признаки спленомегалии (площадь селезенки до 110 см²), диффузные изменения в печени по типу жирового гепатоза, наличие деформации желчного пузыря (перегиб в теле), застойного содержимого в нем, диффузных изменений в поджелудочной железе.

В качестве обязательных лабораторных маркеров НЭО любой локализации мы также исследовали уровень хромогранина А (CgA) и нейрон-специфичной энтолазы (NSE): NSE 14,5 мкг/л при норме до 18,3 мкг/л, CgA 163,5 мкг/л при норме менее 100 мкг/л [6].

С учетом малого объема полученного биопсийного материала и необходимости проведения ИГХ пациентке была проведена повторная ЭГДС аппаратом экспертного класса в узком спектре (NBI) в режиме близкого фокуса, по результатам которой в пищеводе — слизистая бледно-розовая на всем протяжении, кардия периодически зияет, смыкается полностью; желудок — обычной формы и размеров, стенки эластичны, складчатость сохранена, перистальтика умеренная, прослеживается во всех отделах, слизистая оболочка в теле, антральном отделе пятнисто гиперемирована, в теле желудка, начиная с уровня 42 см от резцов до нижней трети включительно, видны очаги приподнятой слизистой с округлыми крупными ямками, с расширенными сосудами; двенадцатиперстная кишка — луковица округлой формы, складки циркулярные, слизистая умеренно гиперемирована, в постбульбарном отделе умеренное количество пенистой слизи, слизистая легко гиперемирована, дистальная БДС полуокруглой формы, на широком основании, слизистая над ним не изменена. Заключение: эндоскопическая картина может соответствовать субэпителиальным образованиям тела желудка.

Забор фрагментов слизистой оболочки желудка проведен в соответствии с рекомендациями (протоколом) OLGA-system [7]. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли (G1), тип 1, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом (рис. 1). Морфологический диагноз в соответствии с ICD-O 8240/3 — нейроэндокринная опухоль G1.

Рассмотрим тактику ведения пациентки и прогноз заболевания.

Распространенность НЭО желудка по результатам проспективного исследования оценивается до 23-х % среди всех новообразований пищеварительного тракта нейроэндокринного характера [8], что составляет около 0,2 на 100 000 населения. Среди нейроэндокринных опухолей желудка

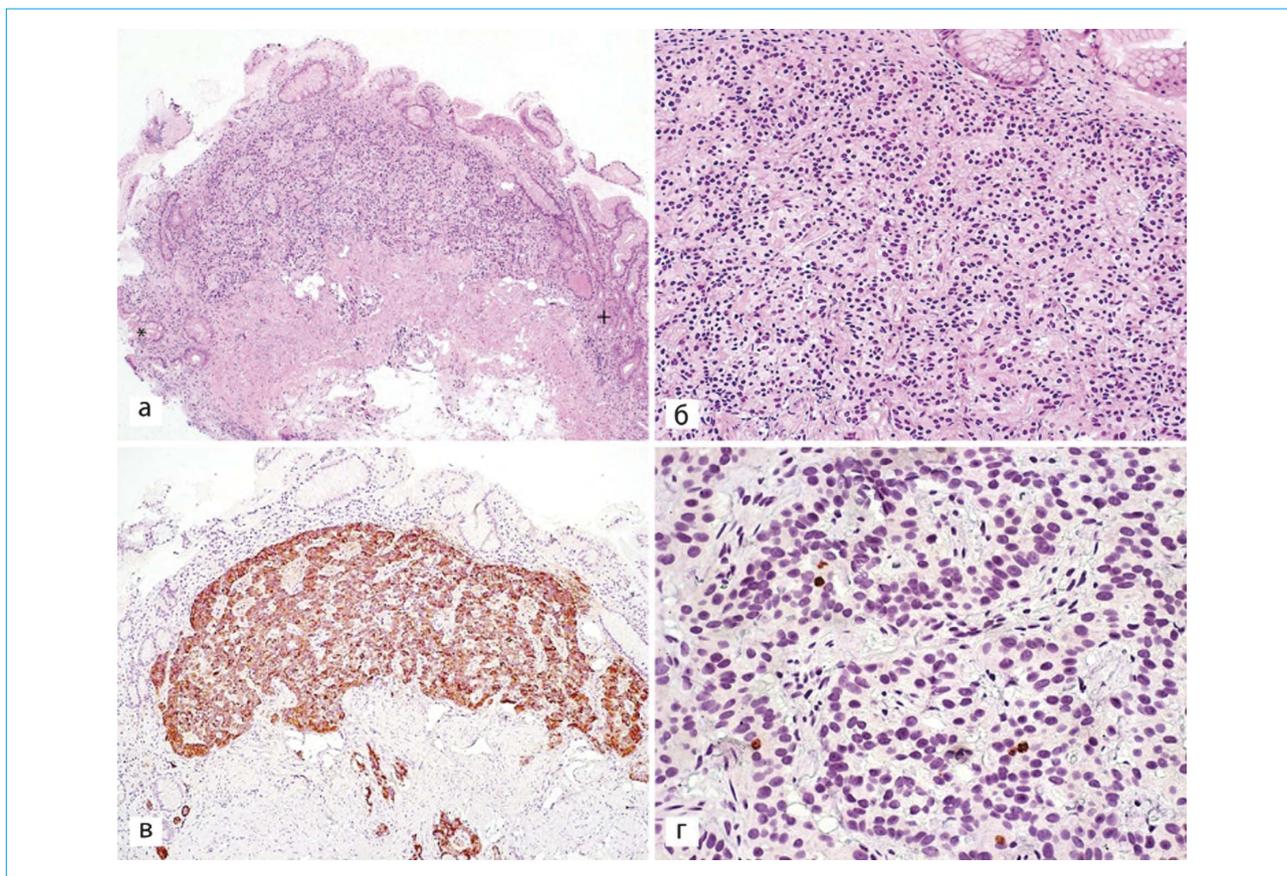


Рис. 1. Биоптат тела желудка из полиповидного образования диаметром 3 мм на широком основании. а — общий вид полиповидного образования с наличием опухолевых комплексов в собственной пластинке слизистой оболочки с вытеснением желез, гнезда нейроэндокринных клеток в мышечной пластинке слизистой оболочки с признаками гиперплазии. Признаки атрофии желез с пилорической (+) и кишечной (*) метаплазией эпителия; б — трабекулярный тип строения (паттерн) нейроэндокринной опухоли, монотипные клетки с эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами, отсутствие фигур митоза; в — выраженная иммуногистохимическая реакция опухолевых клеток с антителами к хромогранину А; г — экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена в единичных клетках, значение индекса менее 3 %. а, б — окраска гематоксилином и эозином; в, г — иммуногистохимическая реакция с антителами к хромогранину А (клон 5H7, RTU, LeicaBiosystems, Германия) и Ki-67 (клон MM1, RTU, LeicaBiosystems, Германия) система детекции UnoVuePlus (DiagnosticBioSystems, США). а — $\times 60$, б — $\times 200$, в — $\times 100$, г — $\times 400$.

Fig. 1. Biopsy material of the stomach body from a polypoid formation with a diameter of 3 mm on a wide base. а — a general view of the polypoid formation with the presence of tumour complexes in the plate of the mucous membrane with the displacement of glands; nests of neuroendocrine cells in the muscle plate of the mucous membrane with signs of hyperplasia. Signs of gland atrophy with pyloric (+) and intestinal (*) epithelial metaplasia; б — trabecular type (pattern) of the neuroendocrine tumour, monomorphic cells with an eosinophilic cytoplasm and centrally located nuclei, the absence of mitosis figures; в — pronounced immunohistochemical reaction of tumour cells with antibodies to chromogranin A; г — expression of the Ki-67 proliferation marker detected in single cells, with the index value lower than 3 %. а, б — hematoxylin and eosin staining; в, г — immunohistochemical reaction with antibodies to chromogranin A (clone 5H7, RTU, LeicaBiosystems, Germany) and Ki-67 (clone MM1, RTU, LeicaBiosystems, Germany) UnoVuePlus detection system (DiagnosticBioSystems, USA). а — $\times 60$, б — $\times 200$, в — $\times 100$, г — $\times 400$.

(НЭОЖ) выделяют 3 типа: типы 1 и 2 — энтерохромаффинные, обусловленные хронической гипергастринемией, в то время как НЭОЖ 3-го типа редки и спорадичны, так как они не связаны с фоновыми заболеваниями. НЭОЖ типа 1 возникают при ахлогидрии при аутоиммунном атрофическом фундальном гастрите, в то время как тип 2 развивается в ответ на гипергастринемия в результате

неопластической секреции гастрином при синдроме Золлингера — Эллисона, в основном у пациентов с множественной эндокринной неоплазией типа 1 [9]. В таблице 1 приведены основные характеристики НЭОЖ.

Опухоли 1-го типа составляют 75–80 % всех НЭОЖ, ассоциированы с аутоиммунным гастритом [11], встречаются в основном у женщин и редко

Таблица 1. Характеристика нейроэндокринных опухолей желудка [3, 10]

Table 1. Characteristics of neuroendocrine stomach tumours [3, 10]

	Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3
Доля среди всех НЭОЖ, % Fraction of all NETs, %	70–80	6–10	15–20
Ассоциированные состояния Associated conditions	Хронический атрофический гастрит, пернициозная анемия Chronic atrophic gastritis, pernicious anemia	Гастриннома (синдром Золлингера – Эллисона), MEN-1 Gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome), MEN-1	Спорадический карциноидный синдром Sporadic carcinoid syndrome
Эпидемиология Epidemiology	Пациенты женского пола (71 %) в возрасте 50–70 лет Female patients (71%) aged 50–70 years	Семейный анамнез MEN-1 Family anamnesis of MEN-1	Афроамериканцы, мужской пол (74 %) African Americans, males (74%)
Характеристика Characteristic	Мультицентрический характер, тело/дно желудка, малого размера (менее 1–2 см), множественные в 65 % случаев, полиповидные в 78 % случаев Multicentric, body/bottom of the stomach, small size (less than 1–2 cm), multiple in 65% of cases, polypoid in 78% of cases	Мультицентрический характер, тело/дно желудка, обычно малого размера (менее 1–2 см), полиповидные Multicentric, body/bottom of the stomach, usually small (less than 1–2 cm), polypoid	Одиночное образование, без определенной локализации, большого размера (более 2 см), полиповидные и изъязвленные Solitary formation, without a certain localization, large size (more than 2 cm), polypoid and ulcerated
Уровень гастрина в сыворотке крови Gastrin level in blood serum	↑	↑	Норма Norm
Уровень pH pH	↓↓	↑↑	Норма Norm
Метастазы Metastases	В лимфоузлы: 5–10 %, гематогенные метастазы (печень): 2–5 %, уровень инвазии: собственная пластинка, подслизистый слой In lymph nodes: 5–10%, hematogenous metastases (liver): 2–5%, invasion level: lamina propria, submucosal layer	В лимфоузлы: 30 %, гематогенные метастазы (печень): 10 %, уровень инвазии: мышечная пластинка, подслизистый слой In lymph nodes: 30%, hematogenous metastases (liver): 10%, invasion level: muscle plate, submucosal layer	В лимфоузлы: 55 %, гематогенные метастазы (печень): 22–75 %, уровень инвазии: мышечная пластинка, подслизистый слой In lymph nodes: 55%, hematogenous metastases (liver): 22–75%, invasion level: muscle plate, submucosal layer
Возраст пациента при первичной диагностике, лет Patient age at primary diagnosis, years	60–65	50	55
Прогноз Prognosis	Благоприятный Favourable	В большинстве случаев благоприятный Mostly favourable	Неблагоприятный Unfavourable
Смертельные исходы, ассоциированные с опухолью, % Lethal outcomes associated with tumour, %	0	Менее 10 Less than 10	25–30

Примечание: MEN-1 – множественная эндокринная неоплазия типа 1, НЭОЖ – нейроэндокринные опухоли желудка.

Note: MEN-1 – type 1 multiple endocrine neoplasia, NET – Stomach neuroendocrine tumors

сопровождаются симптомами [12]. Чаще данные опухоли являются находкой во время проведения эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта при диспепсии или обнаружении дефицита железа и/или анемии [13]. Они часто представляют собой полиповидные образования в теле желудка, но также могут быть обнаружены только при биопсии (микрокарциномы – 22,2 %). Опухоли 1-го типа имеют множественный характер (примерно в 65-ти % случаев) со средним диаметром 5 мм [14].

Опухоли 2-го типа ассоциированы с гастриномы при синдроме Золлингера – Эллисона. Гипергастринемия не является результатом потери париетальных клеток, но обусловлена гастрин-секретирующей неоплазией G-клеток в сочетании с синдромом Золлингера – Эллисона и/или множественной эндокринной неоплазией типа 1 (MEN-1). Данные опухоли составляют примерно 5–8 % желудочных карциномидов [15]. У большинства пациентов хороший прогноз, но более чем в 30-ти % случаев заболевание выявляют на стадии с отдаленными метастазами. Локализация НЭОЖ 1-го типа ограничена слизистой оболочкой тела желудка и дна, НЭОЖ 2-го типа иногда встречается и в антруме [16, 17].

НЭОЖ 3-го типа являются спорадическим заболеванием, при котором уровень гастрина нормальный. Они характеризуются самым высоким уровнем метастазирования (>50-ти %) и, таким образом, худшим прогнозом [18, 19].

Рассмотрим патофизиологические основы развития НЭОЖ. Известно, что в ответ на прием пищи антральные G-клетки желудка вырабатывают гастрин, который связывается с холецистокининовыми (ССК) рецепторами, расположенными на клеточной мембране ECL, вызывая высвобождение гистамина. Гистамин впоследствии связывается с H₂-рецепторами, расположенными на поверхности париетальных клеток, таким образом стимулируя секрецию соляной кислоты (рис. 2а) [20]. Помимо влияния на секрецию кислоты гастрин стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток желудка, не экспрессируя рецепторы ССК-2, что является стимулом к выработке других факторов, таких как гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста альфа [21]. При развитии карциномидов желудка гастрин становится способным оказывать прямое пролиферативное действие на ECL-клетки (рис. 2б).

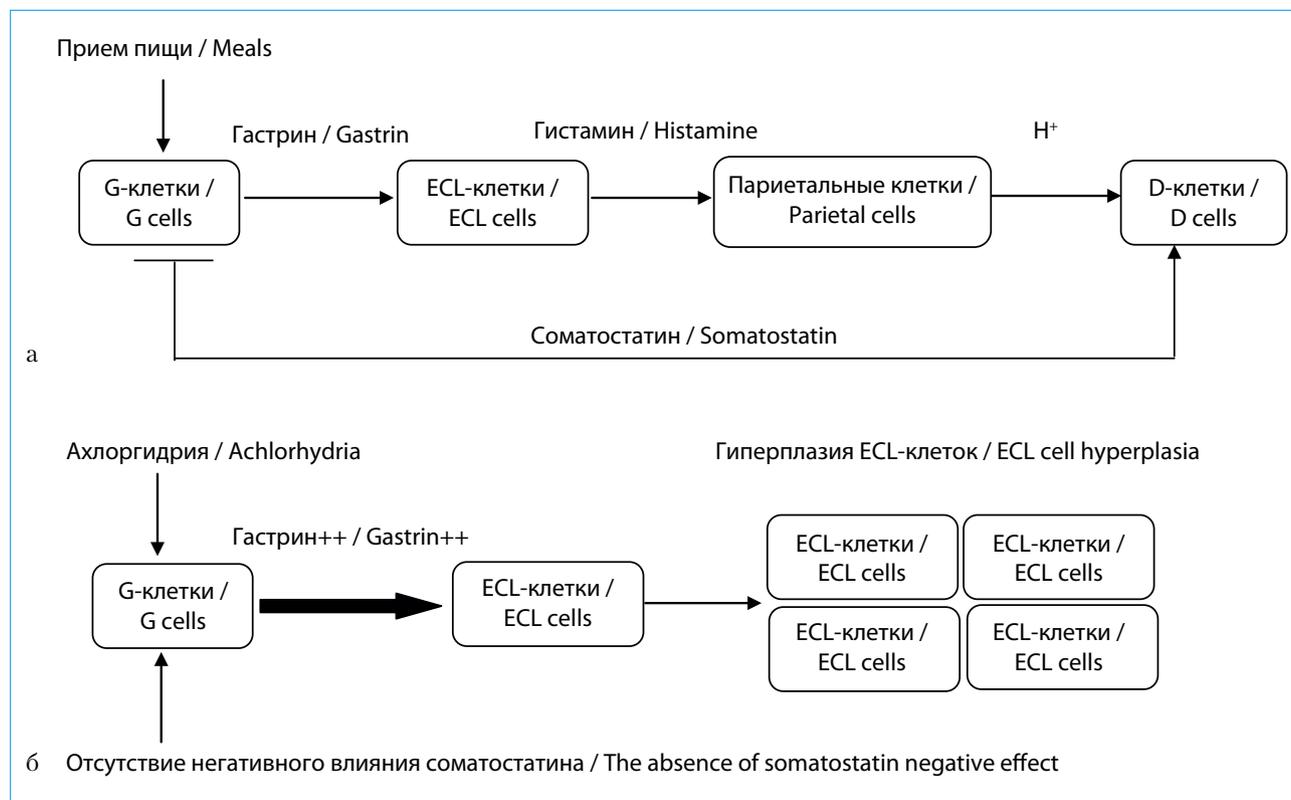


Рис. 2. Секреция париетальными клетками в ответ на прием пищи (а) и гиперплазия ECL-клеток у пациентов с ахлоргидрией и отсутствием тормозящего влияния соматостатина (б). Примечание: ECL-клетки – энтерохромаффинные клетки, G-клетки – клетки, продуцирующие гастрин, D-клетки – клетки, вырабатывающие соматостатин, H⁺ – ионы водорода.

Fig. 2. Secretion by parietal cells in response to food intake (a) and ECL cell hyperplasia in patients with achlorhydria and the absence of inhibitory effect of somatostatin (b). Note: ECL cells are enterochromaffin cells, G cells are gastrin-producing cells, D cells are somatostatin-producing cells, and H⁺ are hydrogen ions

При аутоиммунном хроническом атрофическом гастрите париетальные клетки желудка не способны выделять кислоту, возникающая на данном фоне ахлоргидрия приводит к гиперплазии G-клеток и гипергастринемии. Гастрин оказывает «трофическое» воздействие на ECL-клетки, которые подвергаются гиперплазии и в некоторых случаях прогрессируют до НЭОЖ 1-го типа. Однако такие состояния, приводящие к гипергастринемии, как ваготомия и/или длительное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), не связаны с развитием желудочных НЭО у людей. Таким образом, гипергастринемия — необходимая, но недостаточная предпосылка для их развития [22]. Предполагается участие ряда кофакторов: генетические мутации, факторы роста, бактериальные инфекции, которые могут влиять на механизмы клеточной гибели (апоптоз, аутофагия), пролиферации и дифференцировки (рис. 3) [23].

Частота аутоиммунного гастрита (АИГ) в популяции составляет от 1-го до 5-ти %, по некоторым данным, до 15-ти %, однако широкомасштабных эпидемиологических исследований проведено до сих пор не было [24, 25]. АИГ чаще встречается у женщин в соотношении 3:1. Клинические проявления АИГ можно представить в виде гастроэнтерологического, гематологического и неврологического синдромов. У пациентов с развернутым аутоиммунным гастритом может наблюдаться железодефицитная анемия с типичными проявлениями в виде слабости, головокружения, сидеропенических симптомов. Гипохромная анемия (у 15-ти % пациентов) может быть вызвана ахлоргидрией, так как соляная кислота важна для абсорбции негемового железа [26]. При исследовании в сыворотке уровня витамина В₁₂ у нашей пациентки мы получили результат, соответствующий норме. В то же время по результатам общего анализа кро-

ви и уровня сывороточного железа мы делаем вывод, что у пациентки хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Известна ассоциация АИГ с другими заболеваниями аутоиммунного характера. Наиболее распространенная ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом: более 50-ти % пациентов, страдающих аутоиммунным гастритом, имеют циркулирующие антипероксидазные антитела (а-ТПО) [27]. В стандарты диагностики НЭОЖ 1-го типа входит определение α-ТПО, которые оказались в норме у нашей пациентки, так же как и отсутствие структурных изменений щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. Сообщалось об ассоциации АИГ с витилиго, алопецией, целиакией, миастенией и аутоиммунным гепатитом [28, 29]. В отношении системной красной волчанки данных по частоте ассоциации с АИГ нет, но имеются отдельные клинические случаи, чаще у пациентов женского пола среднего и пожилого возраста [30, 31].

С учетом выявленной НЭО и необходимости уточнения степени инвазии и отдаленных метастазов была проведена рентгеноскопия пищевода и желудка [6]. Заключение — достоверных патологических рентгенологических признаков не обнаружено.

С учетом малосимптомного течения АИГ и НЭОЖ 1-го типа важна эндоскопическая диагностика с использованием NBI или эндосонографии с оценкой локализации и степени атрофии слизистой желудка и/или глубине инвазии [3, 4]. При АИГ слизистая оболочка истонченная, бледная с сероватым оттенком, складки слизистой оболочки продольные, истончены, просвечивают сосуды подслизистого слоя [32]. НЭО, в свою очередь, выглядит, как правило, в виде полипа на широком основании, диаметром до 1 см, при 1-м типе имеет мультицентрический характер и располагается пре-

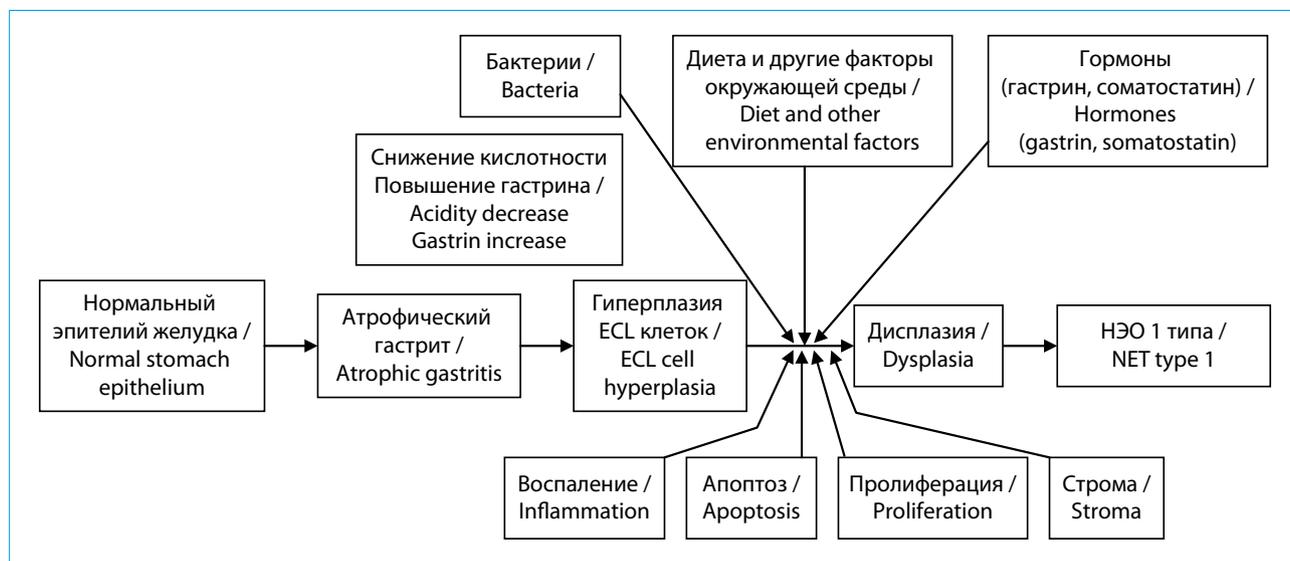


Рисунок 3. Развитие нейроэндокринной опухоли 1-го типа.

Fig. 3. Development of a neuroendocrine tumour of type 1

имущественно в теле желудка, что совпадает с нашими эндоскопическими находками в клиническом примере. Эндосонография, особенно высокочастотными мини-датчиками, является высокочувствительным методом для оценки размеров и глубины инвазии опухоли. Данный метод исследования рекомендован в случае размера опухоли более 1–2-х см в диаметре для НЭОЖ 1-го или 2-го типа. Магнитно-резонансная томография, так же как и скintiграфия со соматостатином, не рекомендована при данных типах НЭО [3, 4, 6].

В данном клиническом примере альтернативой скintiграфии была позитронная эмиссионная томография всего тела с радиофармпрепаратом ^{68}Ga -DOTA-NOС, проведенная на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ. Заключение гласило, что ПЭТ/КТ-признаков ^{68}Ga -DOTA-NOС позитивной опухоли не выявлено. Вероятно, это связано с малыми размерами опухоли. В рекомендациях Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей в редакции от 2016 года говорится, что применение ПЭТ с данным радиофармпрепаратом редко бывает полезным для НЭОЖ 1-го типа, которые имеют малый размер, но может быть полезно при НЭОЖ 2-го и 3-го типа для определения стадии и, возможно, выбора терапии [33, 34].

В 2018 году ВОЗ была принята унифицированная классификация всех опухолей из нейроэндокринных клеток, основанная на проведенном ранее в 2017 году консенсусе ведущих специалистов в данной области [35]. Ключевым отличием этой новой классификации стало разделение на высококодифференцированные нейроэндокринные опухоли, ранее обозначенные в пищеварительном тракте как карциноидные опухоли, и низкокодифференцированные нейроэндокринные карциномы. Данный классификационный подход с подразделением нейроэндокринных новообразований на нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы подтверждается наличием генетических различий, а также клиническими и эпидемиологическими данными.

Нейроэндокринные опухоли по степени дифференцировки подразделяются на градации G1, G2 и G3 в зависимости от уровня пролиферативной активности, который оценивается методом подсчета числа митозов и иммуногистохимической оценкой маркера пролиферации Ki-67. Оценивают число фигур митоза 2 мм², что эквивалентно подсчету митозов в 10-ти полях зрения при использовании объектива микроскопа $\times 40$ и диаметра поля зрения 0,5 мм. При этом оценивают 50 полей зрения площадью 0,2 мм² (т.е. на общей площади 10 мм²). Индекс пролиферации при иммуногистохимической оценке Ki-67 рассчитывают путем подсчета процента позитивно меченных клеток при суммарном подсчете не менее 500 клеток в участках ткани с наиболее выраженной экспрессией (так называемых «горячих точках»). Согласно имеющимся представлениям,

у пациентки выявлена высококодифференцированная нейроэндокринная опухоль (G1), тип 1.

Не менее важной частью диагностики является серологическое исследование: увеличение в сыворотке антител (IgG) к париетальным клеткам, что клинически сопровождается умеренной или выраженной секреторной недостаточностью; антител (IgG) к внутреннему фактору Кастла, что клинически манифестирует гиперхромной B_{12} -дефицитной анемией; гипопепсиногемия 1, гипергастринемия в исходе функциональной гиперплазии антральных G-клеток. У нашей пациентки антитела к париетальным клеткам обнаружены в диагностическом титре (1:80 при норме до 1:40). Антитела к внутреннему фактору продемонстрировали низкую чувствительность в диагностике АИГ [36]. Уровень же антител к париетальным клеткам обладает высокой специфичностью, но не коррелирует с тяжестью заболевания [37]. Эти специфические аутоантитела на годы могут опережать развитие клинических симптомов, как продемонстрировано для ряда других аутоиммунных нарушений [38]. Уровни гастрин и пепсиногена не являются специфическими для диагностики аутоиммунного гастрита, но предсказывают уровень атрофии.

Хронический аутоиммунный гастрит отличается от гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, прежде всего топикой поражения: *H. pylori*-ассоциированный гастрит в основном локализуется в антральном отделе желудка, тогда как АИГ ограничен телом желудка и дном. Тем не менее имеются данные о существовании своеобразной формы АИГ, которая может развиваться у генетически предрасположенных субъектов при наличии инфекции *H. pylori* [39]. *H. pylori* может индуцировать АИГ посредством механизмов молекулярной мимикрии и/или эпителиального распространения, так как было обнаружено, что субъединица уреазы *H. pylori* и субъединица желудочной АТФ-азы гомологичны [40]. Связь между инфекцией *H. pylori* и АИГ все-таки остается спорной. Следует отметить, что в то время как бактерия присутствует в начальной стадии АИГ, в атрофической стадии диагностика инфекции затруднена, потому что гипохлоридрия и атрофия слизистой оболочки приводят к условиям, непригодным для выживания *H. pylori*. У нашей пациентки эрадикационная терапия *H. pylori* была проведена до диагностики карциноида, и на момент нашего обследования инфекция не была выявлена.

Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), что приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия и служит фактором риска образования язв и эрозий. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной

эрадикации хеликобактерной инфекции. Несколько позднее путем активации апоптоза уменьшается количество лимфоцитов и плазматических клеток. Последними подвергаются редукции лимфоидные фолликулы собственной пластинки [41]. Эти процессы, развиваясь асинхронно, отличаются и разной скоростью редукции воспаления [42]. В проспективном когортном исследовании с включением 181 больного *H. pylori*-ассоциированным гастритом период наблюдения с клиническим и гистологическим контролем в динамике составил 1 год [43]. По истечении данного времени после эрадикации инфекта выявлено, что восстановление структуры слизистой оболочки желудка отмечено только у 24-х (13,2 %) пролеченных; частичный регресс воспалительных изменений выявлен у 106-ти (58,6 %) больных; сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка после элиминации возбудителя зафиксировано у 51-го (28,2 %) пациента.

Безусловно, проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцерпревенции. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток [44, 45], в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации [46].

Пациентке после комплексного обследования был установлен диагноз: Нейроэндокринная опухоль желудка 1-го типа. Хронический гастрит, аутоиммунный, *H. pylori*-негативный (эрадикационная терапия в 2018 г.), степень II, стадия II.

Прогноз НЭО напрямую зависит от типа опухоли. Опухоли 1-го типа с низким Ki67 (G1),

как правило, имеют отличный прогноз. Пациенты, которым проводится эндоскопическое наблюдение и эндоскопическая резекция пораженных участков слизистой, показала 100 %-ную выживаемость. Это заболевание, демонстрирующее среднюю безрецидивную выживаемость 24 месяца и в 3-х % случаев развитие аденокарциномы [3, 4].

Некоторые исследователи выступают за эндоскопическое удаление всех видимых участков пораженной слизистой оболочки: биопсийными щипцами для малых образований и резекцией для НЭО >5 мм. Однако рандомизированные исследования, сравнивающие такой эндоскопический подход (резекция всех видимых опухолей) и более селективный (резекция только более крупных очагов), отсутствуют. Риск метастазирования при НЭОЖ 1-го типа низок и непосредственно коррелирует с размером опухоли (размер 10 мм служит пороговым значением) [3, 4, 6].

Таким образом, ввиду малых размеров опухолей у нашей пациентки (в виде приподнятой слизистой) и сочетанных заболеваний выбрана консервативная тактика, рекомендовано динамическое наблюдение с лабораторным и клиническим контролем 1 раз в 6 месяцев и контролем ЭГДС с биопсией каждые 12 месяцев.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность установления этиологических факторов хронического гастрита, его типа и стадии, а также динамического наблюдения в постэрадикационном периоде. Аутоиммунный генез хронического воспаления слизистой оболочки желудка может служить фоном для развития нейроэндокринных опухолей желудка, представляющих собой гетерогенную по прогнозу и тактике ведения группу образований.

Литература / References

1. Anlauf M., Gerlach P., Schott M., Raffel A., Krausch M., Knoefel W.T., Pavel M., Kloppel G. Pathology of neuroendocrine neoplasms. *Chirurg*. 2011;82(7):567–73.
2. Caplin M., Yao J.C. An overview of thoracic and gastrointestinal neuroendocrine tumours. In: M. Caplin, J.C. Yao (eds.). *Handbook of Gastroenteropancreatic and Thoracic Neuroendocrine Tumours*. BioScientifica. 2011:1–9.
3. Delle Fave G., Kwekkeboom D.J., Van Cutsem E., Rindi G., Kos-Kudla B., Knigge U., Sasano H., Tomassetti P., Salazar R., Ruszniewski P.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95:74–87. DOI: 10.1159/000335595
4. DelleFave G., Sundin A., Taal B., Ferolla P., Ramage J.K., Ferone D., Ito T., Weber W., Zheng-Pei Z., De Herder W.W., Pascher A., Ruszniewski P., all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119–24. DOI: 10.1159/000443168
5. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. *Лечащий врач*. 2016;5:78. [Livzan M.A., Lyalyukova E.A., Kostenko M.B. Non-steroid anti-inflammatory preparations: risk assessment and ways of the therapy safety enhancement. *Lechashhij vrach*. 2016;5:78 (In Rus.)].
6. Бохан В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашихмадзе Л.А. и др. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. Утверждено на заседании правления Ассоциации онкологов России. Москва; 2014:28. [Bohjan V.Ju., Bel'cevich D.G., Vashakmadze L.A. et al. Clinical recommendations for the treatment of neuroendocrine tumors. All-Russian Union of Public Associations. Association of Oncologists of Russia. Approved at the Board meeting of the Association of Oncologists of Russia. Moscow; 2014. 28 p. (In Rus.)].
7. Ruge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–8. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030
8. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:909–18. DOI: 10.1677/ERC-10-0152

9. *Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M.* et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104:994–1006. <https://doi.org/10.1053/gie.1993.104.994>
10. *Coburn N., Cosby R., Klein L., Knight G., Malthaner R., Mamazza J., Mercer C.D., Ringash J.* Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 2018;63:104–15. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.12.006
11. *Vannella L., Sbrozzi-Vanni A., Lahner E.*, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1361–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x
12. *Borch K., Ahren B., Ahlman H.*, et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 2005;242:64–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973103>
13. *Vanella Marignani M., Delle Fave G., Mecarocci S.* et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia. A prospective screening study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:766–72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086664>
14. *Merola E., Sbrozzi-Vanni A., Panzuto F., D'Ambra G., Di Giulio E., Pillozzi E., Capurso G., Lahner E., Bordi C., Annibale B., Delle Fave G.* Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrences. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):207–13. DOI: 10.1159/000329043
15. *Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R.T.* Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine.* 2004;83:43–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747767>
16. *Bordi C., Falchetti A., Azzoni C.* Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *American Journal of Surgical Pathology.* 1997;21(9):1075–82. <https://www.pubfacts.com/detail/9298884/Aggressive-forms-of-gastric-neuroendocrine-tumors-in-multiple-endocrine-neoplasia-type-I>
17. *Norton J.A., Melcher M.L., Gibril F., Jensen R.T.* Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery.* 2004;136(6):1267–74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657586>
18. *Hassan M.M., Phan A., Li D., Dagohoy C.G., Leary C., Yao J.C.* Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study. *International Journal of Cancer.* 2008;123(4):867–73. DOI: 10.1002/ijc.23529
19. *Ooi A., Ota M., Katsuda S., Nakanishi I., Sugawara H., Takahashi I.* An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocrine Pathology.* 1995;6(3):229–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114744>
20. *Zhao C.M., Chen D.* The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Current Medicinal Chemistry.* 2012;19(1):98–108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300082>
21. *Fanelli M.F., Chinen L.T., Begnami M.D.* et al. The influence of transforming growth factor- α , cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-9 and CXCR4 proteins involved in epithelial-mesenchymal transition on overall survival of patients with gastric cancer. *Histopathology.* 2012;61(2):153–61. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04139.x
22. *Hodgson N., Koniaris L.G., Livingstone A.S., Franceschi D.* Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surgical Endoscopy and other Interventional Techniques.* 2005;19(12):1610–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211437>
23. *Germain M., Slack R.S.* MCL-1 regulates the balance between autophagy and apoptosis. *Autophagy.* 2011;7(5):549–51. DOI: 10.4161/auto.7.5.15098
24. *Massironi S., Cavalcoli F., Rossi R.E.* et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:755–61. DOI: 10.1530/EJE-12-1067
25. *Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А.* Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога. *Фарматека.* 2019;26(2):121–29. [*Mozgovoy S.I., Kostenko M.B., Krolevets T.S., Livzan M.A.* Autoimmune gastritis in the focus of clinician and morphologist. *Farmateka.* 2019;26(2):121–29 (In Rus.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.121-129
26. *Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др.* Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2009;8:50–4. [*Jakovenko E.P., Ivanov A.N., Illarionova Ju.V.* et al. Chronic gastritis: diagnosis and treatment. *Farmateka.* 2009;8:50–54 (In Rus.)].
27. *Massironi S., Cavalcoli F., Rossi R.E.* et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:755–61. DOI: 10.1530/EJE-12-1067
28. *Amerio P., Tracanna M., De Remigis P.* et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3 B+C and 4. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006;31:746–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02171.x
29. *Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С.* Многоликая проблема непереносимости глютена. *Клиническая медицина.* 2018;96(2):123–8. [*Livsan M.A., Osipenko M.F., Zayakina Natalya V., Krolevets T.S.* Many faces of the problem of intolerance to gluten. *Clinical Medicine.* 2018;96(2):123-128 (In Rus.)].
30. *Oshima T., Okugawa T., Hori K., Kim Y., Tanaka J., Watari J., Miwa H.* Successful endoscopic submucosal dissection of gastric carcinoid in a patient with autoimmune gastritis and systemic *lupus erythematosus*. *Intern Med.* 2012;51(10):1211–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7077
31. *Däcker D., Marx U., Braun B.* Gastric neuroendocrine tumors in a woman with systemic *lupus erythematosus*. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135(36):1723–6. DOI: 10.1055/s-0030-1263306
32. *Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta RM.* Autoimmune atrophic gastritis — pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):529–41. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.101
33. *Cavallaro A., Zanghi A., Cavallaro M.* et al. The role of 68-Ga-DOTATOC CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment: our experience: a case report. *Int J Surg.* 2014;12(suppl 1):S225–31. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.05.017
34. *Alexander H.R., Fraker D.L., Norton J.A., Barlett D.L., Tio L., Benjamin S.B., Doppman J.L., Goebel S.U., Serrano J., Gibril F., Jensen R.T.* Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 1998;228:228–38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712569>
35. *Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., Asa S.L.* et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770–86. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y
36. *Lahner E., Norman G.L., Severi C.* et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2071–79. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
37. *Tozzoli R., Kodermaz G., Perosa A.R.* et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):80–3. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.006
38. *Tozzoli R.* The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008;46(5):577–87.

39. *Weck M.N., Brenner H.* Association of *Helicobacter pylori* infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition. *Int. J. Cancer.* 2008;123:874–81. DOI: 10.1002/ijc.23539
40. *Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.* et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺K⁺-adenotriphosphatase in human gastric autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2003;198:1147–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14568977>
41. *Niikura R., Hayakawa Y., Hirata Y., Ogura K., Fujishiro M., Yamada A., Ushiku T., Konishi M., Fukayama M., Koike K.* The Reduction in Gastric Atrophy after *Helicobacter pylori* Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion. *Int J MolSci.* 2019;20(8). PII: E1913. DOI: 10.3390/ijms20081913
42. *Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В.* Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? Лечащий врач. 2011;7:7. [*Livzan M.A., Mozgovej S.I., Kononov A.V.* Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* — simple traces or serious consequences? *Lechashchij vrach.* 2011;7:7 (In Rus.)].
43. *Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И.* Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum.* 2008;10(8):15–20. [*Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovej S.I.* Post-eradication period of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Consilium Medicum.* 2008;10(8):15–20. (In Rus.)].
44. *Matysiak-Budnik T., Megraud F.* *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):708–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.020
45. *Correa P.* The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC SciPubl.* 2004;157:301–11.
46. *Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И.* Течение хронического гастрита, ассоциированного *Helicobacter pylori*, в постэрадикационном периоде. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007;5:116–23. [*Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovej S.I.* The course of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in the post-eradication period. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2007;5:116–123. (In Rus.)].

Сведения об авторах

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: simozgovoy@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Кролевец Татьяна Сергеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: mts-8-90@mail.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Шиманская Анна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Information about the authors

Sergei I. Mozgovi — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University. Contact information: simozgovoy@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Therapy and Occupational (Professional) Diseases, Omsk State Medical University. Contact information: mlivzan@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Tatyana S. Krolevets* — Cand. Sci. (Med.), Assist., Departmental Head, Department of Therapy and Occupational (Professional) Diseases, Omsk State Medical University. Contact information: mts-8-90@mail.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Anna G. Shimanskaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University. Contact information: 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Поступила: 28.11.2019 Принята: 14.12.2019 Опубликована: 25.12.2019
Submitted: 28.11.2019 Accepted: 14.12.2019 Published: 25.12.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Трудности консервативного лечения болезни Крона, осложнившейся аутоиммунной гемофилией А

Е.Л. Беляева^{1,2,*}, О.И. Филиппова^{1,2}, А.В. Колосков^{1,2}, А.А. Найденов², Ф.Д. Албегова²

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

² СПбГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать клиническое наблюдение пациентки с болезнью Крона, осложненной рецидивирующими кишечными кровотечениями, аутоиммунной гемофилией А.

Основное содержание. Больная 21 года, поступила в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» с диагнозом «Болезнь Крона с поражением подвздошной, сигмовидной, прямой кишки, воспалительная форма, непрерывно-рецидивирующее течение». У пациентки на фоне течения основного заболевания отмечено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, в связи с чем определен уровень фактора свертывания VIII (FVIII) и фактора свертывания IX (FIX), содержание антигена фактора Виллебранда, проведено исследование на выявление антител к этим факторам, связывающей способности фактора Виллебранда с коллагеном I и III типа. Выявлено снижение уровня FVIII до 7 % и наличие антител к FVIII. Пациентке установлен диагноз: «Аутоиммунная гемофилия А». 14.08.19 г. начата пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в сутки внутривенно капельно. После первой инфузии показатель АЧТВ нормализовался и составил 30 с, активность FVIII увеличилась до 255 %.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует важность своевременной диагностики и лечения приобретенной коагулопатии, так как приобретенная гемофилия А сама по себе может быть опасным для жизни состоянием, а в случае развития ее у больного с кровотечением на фоне воспалительного заболевания кишечника отягощает течение заболевания и ухудшает прогноз.

Ключевые слова: болезнь Крона, кровотечение, аутоиммунная гемофилия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Беляева Е.Л., Филиппова О.И., Колосков А.В., Найденов А.А., Албегова Ф.Д. Трудности консервативного лечения болезни Крона, осложнившейся аутоиммунной гемофилией А. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-60-64>

Difficulties the Conservative Treatment of Crohn's Disease Complicated by Autoimmune Hemophilia A

Elena L. Beliaeva^{1,2,*}, Olga I. Philippova^{1,2}, Andrey V. Koloskov^{1,2}, Aleksander A. Naydenov², Fuza D. Albegova²

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

² City Hospital No 26, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. To present a clinical case describing the management of a patient with Crohn's disease complicated by recurrent intestinal bleeding and autoimmune hemophilia A.

General provisions: A 21-year-old patient was admitted to St. Petersburg City Hospital No. 26 and diagnosed with Crohn's disease with the lesions of the ileum, sigmoid and rectum in inflammatory form and continuously recurrent course. Upon admission, the patient demonstrated an elongated activated partial thromboplastin time (aPTT). In this connection, the levels of VIII (FVIII) and IX (FIX) coagulation factors and the content of von Willebrand factor antigen were determined. A study was conducted to the antibodies to these factors connecting von Willebrand factor capabilities with type I and III collagen. A 7 % decrease in the FVIII level and the presence of FVIII antibodies were detected. The patient was diagnosed with autoimmune hemophilia A. On August 14 in 2019, pulse therapy with methylprednisolone of 1000 mg per day by intravenous drip was started. After the first infusion, the aPTT index returned to normal and comprised 30 seconds, while the FVIII activity increased to 255 %.

Conclusion. The presented clinical case demonstrates the importance of timely diagnosis and treatment of acquired

coagulopathy. Acquired hemophilia A can be a life-threatening condition. When acquired coagulopathy develops in a patient with bleeding against the background of an inflammatory bowel disease, it aggravates the course of the disease and worsens the prognosis.

Keywords: Crohn's disease, bleeding, autoimmune hemophilia

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Beliaeva E.L., Philippova O.I., Koloskov A.V., Naydenov A.A., Albegova F.D. Difficulties the conservative treatment of Crohn's disease complicated by autoimmune hemophilia A. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-60-64>

Воспалительные заболевания кишечника и, в частности, болезнь Крона (БК) в случае тяжелого, осложненного течения представляют очевидные трудности в лечении и нередко требуют мультидисциплинарного подхода к ведению пациента [1]. Тяжесть течения заболевания определяется протяженностью поражения, наличием внекишечных проявлений заболевания, осложнений, рефрактерностью к лечению. Внекишечные проявления БК, обусловленные аутоиммунным процессом, такие как анемия, узловатая эритема, периферическая артропатия, кожные язвы, увеиты, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения [2]. В доступных источниках литературы нам не встретилось сочетание БК и приобретенной формы гемофилии А.

Приобретенная гемофилия А — остроразвивающееся патологическое состояние, характеризующееся нарушением свертывания крови в результате появления антител к фактору VIII у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза. Поскольку ингибиторы, вырабатываемые при приобретенной гемофилии, являются аутоантителами, заболевание может иметь аутоиммунную причину и связано с аутоиммунным процессом при БК. Приобретенная гемофилия встречается у больных с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, лимфопролиферативными заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника. Хотя приобретенная гемофилия А является редким заболеванием с частотой встречаемости приблизительно 1 человек на 1 миллион в год, но имеет высокий уровень смертности — более 20-ти % [3, 4]. Коагулопатия проявляется спонтанными и/или посттравматическими кровотечениями, часто жизнеугрожающими.

В случае наличия острых и хронических осложнений БК, а также при неэффективности консервативной терапии, врачи сталкиваются с необходимостью прибегнуть к хирургическому лечению [5], объем которого может варьировать от резекции пораженного сегмента до колэктомии. Оперативное вмешательство само по себе сопряжено со значимыми рисками, выполнение же операции на высоте активности процесса увеличивает риски вмешательства многократно. К острым осложнениям, помимо кишечного кровотечения, относят перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной

кишки. При таком осложнении БК, как кровотечение, показания к оперативному лечению не всегда конкретизированы [6], экстренное хирургическое вмешательство показано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на гемотранфузионную терапию и проведение интенсивной гемостатической терапии. В подобных случаях выполняется резекция пораженного участка кишечника с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией.

Учитывая вышеизложенное, опыт успешного консервативного лечения тяжелой формы БК, осложненной развитием аутоиммунной гемофилии А, у молодой пациентки 21 года может представлять клинический интерес для практикующих хирургов, гастроэнтерологов, гематологов, трансфузиологов и терапевтов.

Больная С., 1996 года рождения, поступила в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» 19.07.2018 г. в 07:33 по экстренным показаниям по направлению неотложной помощи с диагнозом направления: «Острый живот». На основании клинических данных, сведений анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования дежурным хирургом данный диагноз был отвергнут. Больная была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38 °С, боли в поясничной области, нижних отделах живота.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считала себя больной с августа 2017 года, когда впервые была диагностирована БК — илеоколит, воспалительная форма. Диагноз был подтвержден эндоскопически. Лабораторно: кальпротектин — 940 мкг/л, антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgG > 200 отн. ЕД/мл, ASCA IgA > 60,69 отн. ЕД/мл. Больная получала 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), однако на фоне данной терапии ремиссия не была достигнута, в связи с чем к терапии был добавлен метилпреднизолон 40 мг в сутки в течение 1-го месяца, благодаря чему получена клиническая ремиссия заболевания. При попытках снижения дозы наблюдалось обострение процесса, учащение стула, появление слизи и крови в стуле. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) [7] и условиями реальной жизни для индукции ремиссии в зависимости от степени тяжести и локализации БК используются препараты

5-АСК или системные стероиды в комбинации с азатиоприном. В октябре 2017 года больной для индукции ремиссии к терапии добавлен азатиоприн в дозе 125 мг в сутки с временным положительным клиническим эффектом. В январе—феврале 2018 г. терапия была представлена следующей комбинацией: азатиоприн 125 мг, месалазин 3 г, метилпреднизолон 20 мг в сутки. Попытки снижения дозы метилпреднизолона сопровождались появлением болей в животе, субфебрильной лихорадкой, учащением стула, появлением крови в стуле, что требовало увеличения дозы глюкокортикостероидов (ГКС). В мае 2018 года было вновь зафиксировано ухудшение течения заболевания, учащение стула до 4-х раз в сутки, изменение его консистенции, появление примеси крови в стуле, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Уровень С-реактивного белка (СРБ) увеличился до 74 мг/л.

С 03.05.2018 по 20.06.2018 г. больная находилась на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 26». При колоноскопии — афтозная колонопатия с изолированным поражением нижней трети сигмовидной кишки. При биопсии фрагмента слизистой из терминального отдела подвздошной кишки — гистологическая картина хронического гранулематозного илеита, в остальных отделах — хронический колит. В связи с отсутствием эффекта от 6-месячной терапии азатиоприном препарат был отменен. Увеличена дозировка метилпреднизолона до 48 мг в сутки, к лечению добавлено внутримышечное введение метотрексата в дозе 25 мг 1 раз в неделю. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия. Уровень СРБ составил 1,2 мг/л. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии в центр воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с диагнозом: «Болезнь Крона с поражением подвздошной, сигмовидной, прямой кишки, воспалительная форма, непрерывно-рецидивирующее течение, гормональная зависимость». После повторной внутримышечной инъекции метотрексата в дозе 25 мг 09.07.2018 г. у больной вновь наблюдался подъем температуры, выраженная слабость. При поступлении 19.07.2018 г. в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» состояние больной расценено как средней степени тяжести. Больная субфебрильно лихорадила. Лабораторно: в клиническом анализе крови: эритроциты $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 128 г/л, MCV 103 fl, лейкоциты $13 \times 10^9/л$, уровень СРБ увеличился до 57,1 мг/л. Стул 1 раз в день, оформленный, без патологических примесей. По данным проведенного обследования ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости — без патологии. Диаскин-тест — отрицательный. Ревматоидный фактор 20,1 МЕ/мл, антистрептолизин-О от 26.07.2018 г. 14,0 ед/мл; ПЦР исследование на цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барр: вирусы не обнаружены. Копрограмма от 20.07.2018 г., 02.08.2018 г. — без патологии, уровень СРБ от 02.08.2018 г. — 109,0 мг/л.

С 03.08.2018 г. было отмечено ухудшение состояния, клинически значимое нарастание активности заболевания: учащение стула до 10 раз в сутки с примесью большого количества крови, лихорадка до 38 °С. По результатам лабораторных исследований: токсины А и В *Clostridium difficile* не выявлены, при бактериологическом исследовании кала *Klebsiella oxytoca* и дизентерийная, сальмонеллезная, брюшнотифозная группы бактерий не выделены. Посев крови на стерильность: микрофлора не выделена. 06.08.2018 г. уровень СРБ достиг 176,0 мг/л. Учитывая тяжесть обострения, больная была переведена на в/в введение ГКС — преднизолон 75 мг/сутки. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости (10.08.2018 г.): картина воспалительных изменений в стенке ободочной кишки, преимущественно восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей, утолщение стенки до 12 мм, увеличение забрюшинных лимфоузлов. В ходе динамического наблюдения за больной, при выполнении рентгенографии органов брюшной полости убедительных данных за токсическую дилатацию кишки не получено. Осуществлялось наблюдение больной абдоминальными хирургами, показаний для оперативного лечения не было выявлено.

У пациентки на фоне течения основного заболевания с 12.08.2018 г. отмечено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Уровень АЧТВ на 21-е сутки нахождения в стационаре увеличился до 79 с, на 23-и сутки до 147 с. Уровень фибриногена определялся на уровне от 507 до 530 мг/дл, показатель МНО оставался в пределах референсных значений. При изучении семейного и личного анамнеза данные за врожденные нарушения системы гемостаза не получены. Известно, что пациентка не получала антикоагулянтной терапии. С учетом значительного увеличения АЧТВ пациентке определен уровень фактора свертывания VIII (FVIII) и фактора свертывания IX (FIX), содержание антигена фактора Виллебранда, проведено исследование на выявление антител к этим факторам, связывающей способности фактора Виллебранда с коллагеном I и III типов. Выявлено снижение уровня FVIII до 7 % и наличие антител к FVIII. Уровень антигена фактора Виллебранда был повышен — 174 %, что обусловлено имеющимся воспалительным процессом. Показатели связывающей способности фактора Виллебранда с коллагеном I и III типа были в пределах референсных значений: 1,0 и 1,78 ед/мл соответственно. Пациентке установлен диагноз: «Аутоиммунная гемофилия А». 14.08.2019 г. начата пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в сутки внутривенно капельно. После первой инфузии показатель АЧТВ нормализовался и составил 30 с, активность FVIII увеличилась до 255 %. После двух дней лечения пульс-терапия была прекращена. Дальнейшее введение глюкокортикоидов с понижением дозы направлено на лечение основного

заболевания. Наряду с этим с 14.08 начата терапия транексамовой кислотой 1500 мг сутки.

В связи с тяжелым течением для индукции ремиссии БК 15.08.2018 г. введено 300 мг инфликсимаба. Больная была переведена на парентеральное питание. При посеве крови на гемокультуру 15.08.2018 г. выделен *Staphylococcus epidermidis* MRSE, чувствительный к ванкомицину и линезолиду. Антибиотикотерапия была представлена комбинацией дорипенема и ванкомицина.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки ухудшалось, объем кишечной кровопотери увеличивался, в связи с чем 16.08.2018 г. больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась под наблюдением анестезиологов-реаниматологов, гастроэнтерологов, гематологов, трансфузиологов, хирургов. В динамике было зафиксировано закономерное снижение уровня гемоглобина со 128 г/л при поступлении до 81 г/л на 23-и сутки, показатель MCV соответственно 103–97,6 fl, в дальнейшем гемоглобин снизился до 50 г/л (16.08.2018 г.), что потребовало неоднократной заместительной терапии эритроцитарными средами. Общий объем гемотрансфузий составил 4,3 л донорских эритроцитов. Пациентке неоднократно выполнялось фиброколоноскопия. Результаты исследования от 20.08.2018 г.: дистальный эрозивный илеит; эрозивно-язвенный колит с преимущественным поражением поперечного и нисходящего отделов поперечно-ободочной кишки, верхней трети сигмовидной кишки, осложненный состоявшимся кровотечением, вероятнее всего, источником является тонкая кишка. В связи с сохранением признаков продолжающегося кишечного кровотечения и отсутствием эффекта от проводимой терапии был применен синтетический полипептид, аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина — терлипессин в дозе 1,0 мг каждые 6 ч внутривенно капельно в течение 7 дней (21–26.08). Препарат повышает тонус гладких мышц сосудистой стенки, вызывает сужение артериол, вен и венул, повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника, предназначен для купирования кровотечений, связанных с хирургическими вмешательствами, успешно применяется при кровотечениях у больных с портальной гипертензией, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, однако у больных с язвенным колитом и БК в рутинной практике не применяется в связи с эффектом стимуляции перистальтики кишечника.

Литература / References

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;754 [Gastroenterology. National guidelines. Ed. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 754 p. (In Rus.)].
2. 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 по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A.,

На фоне проводимой терапии наблюдалась значительная положительная динамика: купировано рецидивирующее кишечное кровотечение, уменьшился астенический синдром, достигнута нормализация температуры, восстановился аппетит — больная переведена на диетический стол 4. Нормализовался стул — 1 раз в сутки без патологических примесей визуально и лабораторно. Необходимость в гемотрансфузионной поддержке возникла в последний раз 21.08.2017 г. Показатели клинического анализа крови после последней трансфузии донорских эритроцитов: эритроциты $3,34 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина 95 г/л, MCV 92,8 fl. С целью дальнейшей коррекции анемического синдрома назначена терапия препаратами железа. Лабораторно также определялся регресс синдрома системного воспаления (уменьшение лейкоцитоза, снижение уровня СРБ). В связи со стабилизацией состояния 27.08.2018 г. пациентка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в гастроэнтерологическое отделение, где 28.08.2018 г. было произведено повторное введение инфликсимаба.

Больная выписана 14.09.2018 г. в удовлетворительном состоянии, направлена в центр ВЗК для продолжения лечения и наблюдения. Клинический анализ крови при выписке из стационара: лейкоциты $8,3 \times 10^9/л$, эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 103 г/л, MCV 94,7 fl, тромбоциты $247 \times 10^9/л$. Коагулологические показатели: АЧТВ 28 с, МНО — 0,9, фибриноген 352 мг/дл. При контрольном визите в стационар через 3 месяца пациентка находилась в клинической ремиссии, получила биологическую терапию.

Данное клиническое наблюдение представляет собой пример успешного консервативного лечения тяжелой формы БК, осложненной рецидивирующими кишечными кровотечениями, гемофилией А. Важными составляющим терапии явились своевременная диагностика и лечение приобретенной коагулопатии, так как приобретенная гемофилия А сама по себе может быть опасным для жизни состоянием, а в случае развития ее у больного с кровотечением на фоне воспалительного заболевания кишечника отягощает течение заболевания и ухудшает прогноз. Представляет интерес также положительный опыт применения терлипессина в комплексе гемостатической терапии при кишечном кровотечении.

3. 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 for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology 2017;2(60):7–29 (In Rus.)].
4. Shetty S., Bhave M., Ghosh K. Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. Autoimmun Rev. 2011;10(6):311–6.
5. Sakurai Y., Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. J Immunol Res. 2014;2014:320674. DOI: 10.1155/2014/320674

5. *Адлер Г.* Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001:27. [Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Moscow: GEOTAR-Media, 2001; 527 p. (In Rus.)].
6. *Korzenik J.R.* Massive lower gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Curr. Treat Options Gastro-*

enterol. 2000;3:211–6.

7. *Dignass A., Assche G., Lindsay J.O., et al.* The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis.* 2010;4(1):28–62.

Сведения об авторах:

Беляева Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Контактная информация: t7363783@mail.ru;
196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Филиппова Ольга Ильинична — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гематолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Контактная информация: milidoctor@mail.ru;
196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

Колосков Андрей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по контролю качества оказания медицинской помощи СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Контактная информация: Andrei.Koloskov@szgmu.ru;
196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Найденов Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Контактная информация: al_naydenov@mail.ru;
196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2223-365X>

Албегова Фуза Дзебаевна — врач-гастроэнтеролог, заведующая отделением гастроэнтерологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Контактная информация: alfuza@bk.ru;
196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2.

Information about the authors

Elena L. Belyaeva* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Deputy Chief Physician on Medicine, City Hospital No 26.

Contact information: t7363783@mail.ru;
196247, 2 Kostyushko str., St. Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Olga I. Filippova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Hematologist, City Hospital No 26.

Contact information: milidoctor@mail.ru;
196247, 2 Kostyushko str., St. Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

Andrey V. Koloskov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Deputy Chief Physician on the Quality Control, City Hospital No 26.

Contact information: Andrei.Koloskov@szgmu.ru;
196247, 2 Kostyushko str., St. Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Aleksander A. Naydenov — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician on Surgery, City Hospital No 26.

Contact information: al_naydenov@mail.ru;
196247, 2 Kostyushko str., St. Petersburg
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2223-365X>

Fuza D. Albegova — Gastroenterologist, Departmental Head, Gastroenterological Department, City Hospital No 26.

Contact information: alfuza@bk.ru;
196247, 2 Kostyushko str., St. Petersburg

Поступила: 23.08.2019 Принята: 24.11.2019 Опубликована: 25.12.2019
Submitted: 23.08.2019 Accepted: 21.11.2019 Published: 25.12.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Информация о 25-й юбилейной Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе

А.А. Шептулин

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

Information about the 25th Anniversary United Russian Gastroenterology Week

Arkady A. Sheptulin

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

С 7 по 9 октября 2019 г. в г. Москве под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Гастроэнтерология», Отделения медицинских наук Российской академии наук и ООО «ГАСТРО» проходила 25-я юбилейная Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (ОРГН). В ней приняли участие свыше 4000 врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, эндоскопистов, педиатров, инфекционистов, специалистов по лучевой диагностике и др.) из более чем 20-ти стран. В рамках ОРГН было проведено более 60-ти заседаний, представлено более 300 устных и стендовых докладов (фото 1).

В ходе ОРГН были проведены 14 симпозиумов (в том числе мультидисциплинарных), посвященных стратегии канцерпревенции. Было подчеркну-

то значение эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) как основы профилактики рака желудка и отмечены возможности применения висмута трикалия дицитрата в качестве меры вторичной профилактики рака желудка у больных хроническим гастритом. Были показаны современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении злокачественных опухолей органов пищеварения различной локализации, рассматривались современные подходы к ведению больных с пищеводом Барретта и предраковыми заболеваниями желудка, ключевые вопросы канцерогенеза при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и вопросы ранней диагностики колоректального рака. Обсуждались факторы риска рака поджелудочной железы, а также иммунологические аспекты гепатоцеллюлярной карциномы.

В рамках ОРГН состоялось 7 заседаний под рубрикой «Новые диагностические и лечебные



технологии». Большое внимание было уделено роли нарушений моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в развитии различных гастроэнтерологических заболеваний, современным методам оценки двигательной функции пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), значению повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ в развитии его функциональных и органических заболеваний, возможностям применения релиз-активных препаратов, новым подходам к лечению функциональных нарушений кишечника.

В программе ОРГН 5 симпозиумов были посвящены обсуждению клинических рекомендаций по ведению больных с ГЭРБ, лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, и современным схемам эрадикации, эндоскопической диагностике и динамическому контролю поверхностных эпителиальных образований толстой кишки, роли стартовой терапии в лечении алкогольной болезни печени.

В рамках ОРГН было проведено большое число клинических симпозиумов и пленарных сессий по наиболее актуальным проблемам патогенеза, диагностики и лечения ГЭРБ и грыж пищеводного отверстия диафрагмы, язвенной болезни и хронического гастрита, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, дискинезий желчевыводящих путей и желчнокаменной болезни, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита и болезни Крона.

В рамках ОРГН состоялся симпозиум Российского эндоскопического общества (РЭНДО), который был посвящен современным возможностям эндоскопических методов диагностики и лечения рака пищевода, желудка, опухолей тонкой и толстой кишки.

Две пленарные сессии были посвящены актуальным вопросам детской гастроэнтерологии и гепатологии: функциональной диспепсии, хронических воспалительных заболеваний кишечника, синдрома короткой кишки, аутоиммунного гепатита и лекарственных поражений печени, гепатитов у детей первого года жизни.



Отдельная пленарная сессия касалась новых методов лучевой диагностики. Были продемонстрированы современные возможности В-сканирования и точечной эластометрии при проведении скрининга диффузных изменений печени, эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике стеатоза печени, роль трансабдоминального УЗИ в диагностике тромбоза ветвей воротной, нижней полой и печеночных вен, болезни Менетрие, осложненного аппендицита у детей.

Были представлены 43 стендовых доклада, которые были подробно обсуждены в ходе специальной постерной сессии (фото 2). Авторы лучших докладов были удостоены специальных дипломов и грантов (фото 3).





4

В работе ОРГН приняли участие известные зарубежные ученые. **Т. Vanuytsel** (Бельгия) остановился на сложных и многообразных механизмах формирования функциональных заболеваний ЖКТ. **Р. Whorwell** (Великобритания) охарактеризовал роль кишечной микрофлоры в развитии синдрома раздраженного кишечника и его течения. **А.Ж. Bredenoord** (Нидерланды) совместно с **А.С. Трухмановым** (Москва) и **С.В. Кашиным** (Ярославль) выступили в роли «водителей» экспресса Амстердам—Москва—Ярославль, посвятив свои доклады вопросам лечения кислотозависимых и *H. pylori*-зависимых заболеваний. **М. Löhr** (Швеция) подчеркнул важность выполнения целого ряда требований при проведении ферментозаместительной терапии препаратами панкреатина. **М. Noureddin** (США) дал в своем докладе оценку новых направлений в лечении неалкогольной жи-

ровой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита.

В рамках ОРГН было проведено объединенное заседание профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов Федерации (фото 4).

Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В.Т. Ивашкин** представил отчет о работе профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «Гастроэнтерология» и охарактеризовал основные задачи, стоящие перед гастроэнтерологической службой Российской Федерации по снижению смертности от заболеваний органов пищеварения (фото 5).

В докладе содержалась оценка полугодовой динамики показателей смертности от болезней органов пищеварения в Центральном, Уральском, Южном и Северо-Западном федеральных округах. В Центральном и Уральском федеральных округах была отмечена положительная динамика, характеризовавшаяся снижением общих показателей смертности от болезней органов пищеварения. Некоторый рост показателей смертности от заболеваний поджелудочной железы в Южном федеральном округе, а также показателей смертности от язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы в Северо-Западном федеральном округе был обусловлен сохраняющимся высоким потреблением алкоголя, а также бесконтрольным приемом (особенно пожилыми людьми) нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, антикоагулянтов и антиагрегантов.

В.Т. Ивашкин отметил большую работу, проведенную в 2019 г. Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА). По заданию Минздрава России были подготовлены, утверждены и опубликованы методические рекомендации для врачей первичного звена здравоохранения по раннему выявлению онкологических заболеваний органов пищеварения. После появления в конце июля 2019 г. на сайте Минздрава РФ списка заболеваний, по которым была определена необходимость разработки клинических рекомендаций, РГА взяла на себя подготовку клинических рекомендаций по следующим нозологическим



5

формам: язвенной болезни, гастриту и дуодениту, болезни Крона, язвенному колиту, дивертикулярной болезни кишечника, синдрому раздраженного кишечника, запору, хроническому вирусному гепатиту В, хроническому вирусному гепатиту С, алкогольной болезни печени, фиброзу и циррозу печени, желчнокаменной болезни, холециститу, хроническому панкреатиту. Ряд их этих рекомендаций готовятся совместно с членами других российских общественных медицинских ассоциаций (хирургами, колопроктологами).

За период, прошедший после предыдущей, 24-й ОРГН, РГА организовала и провела специализированные монотематические научно-практические конференции по заболеваниям кишечника («Intestinum 2018. Воспаление, моторика, микробиом»), желудка («Желудок 2019. Метаболическая организация функций желудка»), поджелудочной железы («Pancreas 2019. Как сохранить жизнь больным с заболеваниями поджелудочной железы»). На каждой из проведенных конференций соответствующая тематика рассматривалась с мультидисциплинарных позиций.

Большой популярностью среди врачей различных специальностей пользуется учрежденный РГА «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». Журнал продолжает занимать лидирующие позиции среди российской научной периодики по данным Российского индекса научного цитирования. Так, на конец 2018 г. в общем рейтинге SCIENCE INDEX он занимал 57-е место из 66 316 журналов, а в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» — 4-е место из 7343 журналов. В 2018 г. был достигнут рекордный показатель импакт-фактора журнала (8,865). Растет число авторов журнала, среди которых в 2019 г. были врачи и ученые не только из Российской Федерации, но и из Азербайджана, Белоруссии, Украины, Германии, Франции.

Обновлен состав редакционной коллегии журнала. Из 28 ее членов — 4 академика РАН, 1 член-корреспондент РАН, 26 докторов медицинских наук. Они представляют Российскую Федерацию, Армению, Белоруссию, Казахстан, Украину, Германию, Италию, Францию. Журнал включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований.

Российским обществом по изучению печени (РОПИП) совместно с Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) 29–31 марта 2019 г. был проведен Ежегодный XXIV международный конгресс «Гепатология сегодня», получивший статус «best of EASL». В рамках РОПИП в 2019 г. были проведены выездные мероприятия: «Актуальные вопросы гепатологии» в г. Волгограде и Краснодаре. В формате «Школы клинического диагноза академика В. Т. Ивашкина» состоялась монотематическая конференция «Дифференциаль-

ный диагноз портальной гипертензии». В сентябре 2019 г. была проведена VII ежегодная конференция «Алкоголь, алкоголизм и последствия» в формате интернет-конференции. Новым и перспективным направлением работы РОПИП являются вебинары и мастер-классы.

Активно продолжала свою работу Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов РГА. Были проведены 2 основные (в марте и октябре) сессии в Москве и выездные сессии в Омске и Казани.

В докладе было подчеркнuto, что задача снижения смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения остается в настоящее время наиболее важной, что определяет необходимость продолжения активного проведения широкого круга мероприятий, включающих в себя информирование населения о факторах риска заболеваний органов пищеварения, правильном питании, здоровом образе жизни и пагубном влиянии алкоголя и его суррогатов; совершенствование диспансерного наблюдения пациентов с язвенной болезнью, заболеваниями печени и поджелудочной железы, проведение обязательного тестирования на инфекцию *H. pylori* и ее последующей эрадикации у всех больных язвенной болезнью, а также у пациентов, которым планируется проведение лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. Важной остается задача раннего выявления злокачественных новообразований органов пищеварения, решение которой предполагает проведение первичных диагностических эзофагогастро-дуоденоскопий и колоноскопий лицам в возрасте от 45 до 70 лет. Проведение указанных мероприятий позволит добиться существенного снижения смертности от заболеваний органов пищеварения.

Главный внештатный гастроэнтеролог г. Санкт-Петербурга **Ю.П. Успенский** в своем докладе остановился на вопросах онконадзора и канцерпревенции в современных условиях. Автор привел данные, согласно которым заболеваемость раком толстой кишки и раком желудка занимает во всем мире соответственно 3-е и 6-е места в общей структуре онкологических заболеваний (1,80 и 1,04 млн случаев в год), а показатели смертности от рака толстой и прямой кишки (862 тыс. случаев), рака желудка (783 тыс.) и рака печени (627 тыс.) находятся в общей структуре смертности от злокачественных новообразований соответственно на 2, 3 и 4-м местах. В России заболеваемость колоректальным раком и раком желудка занимает в общей структуре онкологических заболеваний у мужчин соответственно 3-е и 4-е места, у женщин — 2-е и 4-е места.

Диагностика злокачественных опухолей органов пищеварения на ранних стадиях предполагает проведение скрининговых мероприятий с целью выявления, лечения и последующего наблюдения больных с предраковыми заболеваниями (диспластическими изменениями слизистой оболочки



лярной карциномой и раком внепеченочных желчных протоков, раком поджелудочной железы. Изложение каждой нозологической формы, включенной в рекомендации, было дано по единому плану, включавшему в себя факторы риска и предраковые заболевания, жалобы и данные анамнеза, данные непосредственного обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований и алгоритм действий врача при подозрении на рак данной локализации. Отсутствие жалоб у больных с ранними стадиями злокачественных опухолей органов пищеварения или их неспецифический характер обуслов-

при раке желудка, аденоматозными полипами при колоректальном раке). Единый подход к проведению мероприятий по канцерпревенции может быть обеспечен разработкой для врачей практического звена здравоохранения клинических рекомендаций по раннему выявлению злокачественных новообразований органов пищеварения.

Заместитель председателя профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «Гастроэнтерология» **А.А. Шептулин** (Москва) представил «Методические рекомендации для врачей первичного звена здравоохранения», разработанные под редакцией акад. РАН В.Т. Ивашкина, акад. РАН И.В. Маева и акад. РАН А.Д. Каприна. Докладчик подчеркнул, что ведущая роль в выявлении злокачественных опухолей органов пищеварения на ранних стадиях принадлежит врачам первичного звена здравоохранения. В состав авторского коллектива, участвовавшего в подготовке рекомендаций, вошли гастроэнтерологи, хирурги, эндоскописты, колопроктологи.

Нозологические формы злокачественных опухолей органов пищеварения, нашедшие отражение в рекомендациях, были представлены аденокарциномой и плоскоклеточным раком пищевода, раком желудка, колоректальным раком, гепатоцеллю-

ливают необходимость выделения групп больных с высоким и низким риском их развития. При этом в группу высокого риска включаются больные с предраковыми заболеваниями, наследственной предрасположенностью, имеющие «симптомы тревоги» (первое появление симптомов в пожилом возрасте, прогрессирующее похудание, гематохезия или положительная реакция кала на скрытую кровь, обнаружение анемии и повышения СОЭ и др.). По каждой нозологической форме в методических рекомендациях в графической форме представлен дифференцированный алгоритм действий врача, дающий ему возможность контролировать течение предраковых заболеваний и диагностировать опухоль на ранних стадиях.

Участники объединенного заседания отметили высокий уровень докладов, сделанных на пленарных сессиях и симпозиумах, большой интерес слушателей, подтверждавшийся тем, что заседания проходили, как правило, в переполненных залах (фото 6), и подчеркнули важность подобных научных мероприятий, способствующих повышению уровня знаний практических врачей и, как следствие, своевременной диагностике гастроэнтерологических заболеваний, улучшению результатов их лечения и снижению показателей смертности.

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, Погодинская ул., д. 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the author

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci (Med.), Prof., Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

панкреатин **Пангрол**®

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

Eurand Minitabs® Tehnology¹



Клинически доказано³:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВПЖ*
- 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 опухли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства 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. Противопоказания: 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



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. *DataAm 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®, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг от 30.08.2018. Пер. уд. № ЛП-002477 от 26.05.2014.

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 принимают 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 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 протезаз ВИЧ, абсорбция которых зависит от pH среды желудка (таких как атазанавир, неффинавир), из-за значительного уменьшения их биодоступности, возраст до 12 лет, беременность, период лактации. **Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозно-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 злокачественного 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.** RU/DEXDR/1018/0046 от 03.10.2018
Дата выхода рекламы: январь 2020 г.



ООО «Такэда 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