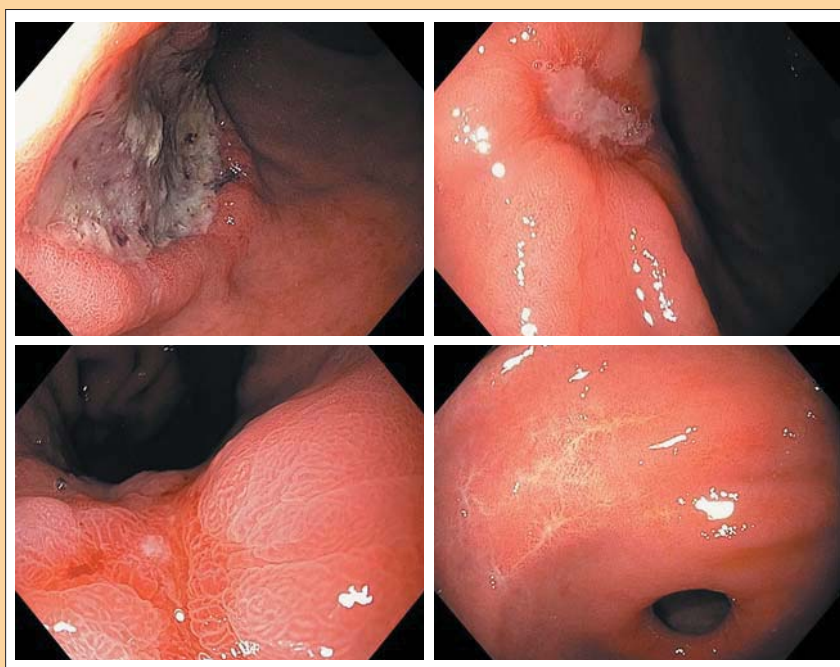




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Стадии заживления язвы желудка по Sakita-Miwa.
Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной
болезни у взрослых см. на с. 49–69
Stage classification of gastric ulcer by Sakita-Miwa.
Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of peptic ulcer
in adults are given on p. 49–69

Пангрол® панкреатин

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



Клинически доказано³:

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

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

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

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

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

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

Блюм 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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

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

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

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

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

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

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

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

Нерсесов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

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, L'viv, Ukraine

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

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

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

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

Marina V. 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. Simanenko — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

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

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

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

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

<i>В.В. Генкель, И.И. Шапошник</i> Воспалительные заболевания кишечника и статины.....	7
---	---

Оригинальные исследования

<i>О.С. Шифрин, Е.А. Полуэктова, А.В. Королев, Т.И. Семенова, М.В. Шейн, Г.Н. Лексикова, О.А. Токарева, О.Е. Давыдова, Сек Ок Сун, А.А. Копина, Н.Ю. Самохина, Ю.В. Горожанкина, М.Ф. Самигуллин, В.С. Грошилин, П.С. Андреев, Е.Н. Борисова, Т.А. Петрова, С.Е. Каторкин, А.А. Чернов, И.Ю. Пирогова, С.В. Медников, Н.В. Смагина, А.С. Сарсенбаева, Н.В. Смирнова, Л.Г. Кирсанова, Н.М. Малютина, М.А. Смирнова, Е.Н. Шлейкова, А.В. Журавлев, В.Т. Ивашкин</i> Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-α пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики	14
<i>О.Ю. Зольникова, Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина</i> Восстановление метаболической активности микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой.....	26
<i>О.И. Кит, Е.Н. Колесников, М.А. Аверкин, С.В. Санамянц, А.В. Снежко</i> Анальная инконтиненция после передней резекции прямой кишки по поводу рака.....	34

Клинические наблюдения

<i>И.Х. Шидаков</i> Острая кишечная непроходимость при дивертикуле Меккеля	38
---	----

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

<i>К.В. Ивашкин, М.С. Решетова, О.Ю. Зольникова, В.Р. Корнеева, Е.Н. Широкова</i> Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта.....	42
--	----

Клинические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, П.В. Царьков, М.П. Королев, Д.Н. Андреев, Е.К. Баранская, С.Г. Бурков, А.А. Деринов, С.К. Ефетов, Т.Л. Лапина, П.В. Павлов, С.С. Пирогов, А.В. Ткачев, А.С. Трухманов, Е.Д. Федоров, А.А. Шептулин</i> Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества).....	49
---	----

Информация

Памяти Федора Ивановича Комарова	71
--	----

Contents

Reviews

<i>Vadim V. Genkel, Igor I. Shaposhnik</i> Inflammatory Bowel Disease and Statins	7
--	---

Original articles

<i>Oleg S. Shifrin, Elena A. Poluektova, Aleksandr V. Korolev, Tatyana I. Semenova, Maksim V. Shein, Galina N. Leksikova, Olga A. Tokareva, Olga E. Davydova, Sek Ok Sun, Alefina A. Kopina, Natalya Yu. Samokhina, Yuliya V. Gorozhankina, Marsel F. Samigullin, Vitaly S. Groshilin, Pavel S. Andreev, Elena N. Borisova, Tatyana A. Petrova, Sergey E. Katorkin, Andrey A. Chernov, Irina Yu. Pirogova, Sergey V. Mednikov, Natalya V. Smagina, Aiman S. Sarsenbaeva, Natalya V. Smirnova, Lyudmila G. Kirsanova, Natalia M. Malyutina, Marina A. Smirnova, Elena N. Shleikova, Andrey V. Zhuravlev, Vladimir T. Ivashkin</i> Russian Non-Interventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin- α Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice	14
<i>Oksana Yu. Zolnikova, Nino D. Potskhverashvili, Nataliya I. Kokina</i> Recovery of the Intestinal Microbiota Metabolic Activity in Patients with Bronchial Asthma	26
<i>Oleg I. Kit, Evgeny N. Kolesnikov, Mikhail A. Averkin, Sergey V. Sanamyants, Aleksandr V. Snezhko</i> Anal Incontinence after Anterior Rectum Resection in Cancer Patients.....	34

Clinical cases

<i>Islam Kh. Shidakov</i> Acute Intestinal Obstruction in Meckel's Diverticulum.....	38
---	----

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Konstantin V. Ivashkin, Maria S. Reshetova, Oksana Yu. Zol'nikova, Vasilisa R. Korneeva, Elena N. Shirokova</i> Probiotics in the Complex Treatment of Various Diseases of the Gastrointestinal Tract.....	42
--	----

Clinical guidelines

<i>Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Mayev, Petr V. Tsar'kov, Mikhail P. Korolev, Dmitry N. Andreev, Elena K. Baranskaya, Sergey G. Burkov, Aleksandr A. Derinov, Sergey K. Efetov, Tatyana L. Lapina, Pavel V. Pavlov, Sergey S. Pirogov, Aleksandr A. Tkachev, Aleksandr S. Trukhmanov, Evgeny D. Fedorov, Arkadiy A. Sheptulin</i> Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society).....	49
---	----

Information

To the Memory of Fedor Ivanovich Komarov	71
--	----



Воспалительные заболевания кишечника и статины

В.В. Генкель*, И.И. Шапошник

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора. Представить современные данные о возможностях применения статинов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Основные положения. Статины обладают иммуномодулирующими эффектами, изучение которых в лечении ВЗК представляет интерес. Приведены результаты экспериментальных исследований, в которых были продемонстрированы положительные эффекты статинов на различные характеристики течения ВЗК. Применение статинов приводило к снижению гистологической активности на моделях с DSS- и TNBS-индуцированными колитами. Показано снижение эпителиальной проницаемости и уменьшение крипт на фоне применения правастатина. Установлено изменение состава кишечной микрофлоры под действием симвастатина, имеющее потенциальное противовоспалительное действие. Представлены результаты клинических исследований, в которых назначение аторвастатина больным с ВЗК приводило к статистически значимому снижению сыровоточных маркеров воспаления и индексу активности язвенного колита. Ретроспективные клинические исследования показали различное влияние статинов на риск возникновения ВЗК.

Заключение. В настоящее время установлен ряд потенциально протективных эффектов статинов в отношении воспалительных заболеваний кишечника. Необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований, которые позволят оценить эффекты статинов при ВЗК.

Ключевые слова: статины, воспалительные заболевания кишечника, воспаление, колоректальный рак, язвенный колит, болезнь Крона

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Генкель В.В., Шапошник И.И. Воспалительные заболевания кишечника и статины. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):7–13 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13>.

Inflammatory Bowel Disease and Statins

Vadim V. Genkel *, Igor I. Shaposhnik

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. To present up-to-date information on the possibility of using statins in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Highlights. Statins exhibit immunomodulatory effects, which are of particular importance with regard to IBD treatment. Experimental studies, which demonstrate positive effects of statins on various characteristics of the IBD course, were reviewed. The use of statins led to a decrease in the histological activity in models with DSS- and TNBS-induced colitis. Pravastatin was shown to decrease both the epithelial permeability and crypts. Simvastatin changed the composition of the intestinal microflora, which had a potential anti-inflammatory effect. According to the results of clinical studies, atorvastatin administration to IBD patients resulted in a statistically significant decrease in the serum markers of inflammation and the activity index of ulcerative colitis. Retrospective clinical studies demonstrated different effects of statins on the risk of IBD.

Conclusions. A number of potentially protective effects of statins on inflammatory bowel diseases have been identified. However, well-planned randomised clinical trials are needed to evaluate the effects of statins in IBD.

Keywords: statins, inflammatory bowel disease, inflammation, colorectal cancer, ulcerative colitis, Crohn's disease

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

For citation: Genkel V.V., Shaposhnik I.I. Inflammatory Bowel Diseases and Statins. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-7-13>.

В последние годы эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) изменяется: отмечается устойчивый рост заболеваемости в странах с наибольшей их распространенностью в Западной Европе и Северной Америке, а также быстрый рост числа новых случаев в Восточной Европе, Азии и Южной Америке [1]. Установлено, что у пациентов с ВЗК отмечается увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с общей популяцией [2]. Это требует разработки и внедрения программ кардиоваскулярной профилактики в данной категории пациентов, что неизбежно приведет к увеличению частоты приема больными с ВЗК препаратов, имеющих доказанное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, в т.ч. статинов. Изучение возможных протективных или негативных эффектов статинов в отношении ВЗК представляется в данном контексте актуальной задачей.

Иммуномодуляторные (противовоспалительные) эффекты статинов

Механизм противовоспалительного действия статинов связан с ингибированием скорости-лимитирующего фермента L-мевалонатного пути (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы) и последующим снижением содержания остатков изопrenoидов (фарнезилпирофосфата (FPP) и геранилгеранилпирофосфата (GPP)), которые необходимы для корректного прикрепления маленьких ГТФаз (таких, как Rho, Rac and Ras) к клеточной мембране [3, 4]. Эти белки регулируют проатерогенные и провоспалительные пути. Rho ГТФазы участвуют в экспрессии провоспалительных цитокинов, а также в образовании и поддержании актинового цитоскелета; Ras ГТФазы регулируют пролиферацию и гипертрофию клеток; Rac ГТФазы модулируют генерацию активных форм кислорода [5]. Блокировка изопренилирования (посттрансляционной модификации) статинами приводит к модуляции иммунного ответа на различных уровнях (Т-клеточный сигналинг, презентация антигенов, миграция иммунокомпетентных клеток, продукция провоспалительных цитокинов) [6]. Помимо данного прямого влияния на иммунокомпетентные клетки, статины способны ингибировать экспрессию провоспалительных генов в клетках, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете, эндотелиоцитах и фибробластах. В ряде исследований была установлена возможность симвастина и питавастина ингибировать активацию NF- κ B, индуцированную фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α), что, в свою очередь, подавляет секрецию ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ [7].

В последние несколько лет был предложен новый механизм влияния статинов на иммунокомпетентные клетки посредством модификации их метаболизма. Была установлена необходимость активации пути синтеза холестерина для «иммунологической тренировки» клеток врожденного иммунитета (мевалонат является медиатором «тренировки» миелоидных клеток через активацию IGF1-R и mTOR), а также ее изменение под действием аторвастатина [8–10].

Таким образом, установлено влияние статинов на иммунный ответ на различных уровнях, включая сигналинг, транскрипцию генов, эпигенетические модификации и метаболизм иммунокомпетентных клеток.

Результаты экспериментальных исследований

В целом ряде экспериментальных исследований изучены потенциальные положительные эффекты статинов на течение ВЗК на различных моделях: колит, индуцированный натриевой солью декстран сульфата (dextran sulphate sodium (DSS)), оксалазоном (oxalazone (OXA)), тринитробензолсульфоновой кислотой (trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)), уксусной кислотой; илеит, вызванный *Toxoplasma gondii*.

Снижение гистологической активности ВЗК под действием статинов было установлено в двух исследованиях на моделях с DSS-индуцированным колитом, трех исследованиях на моделях с TNBS-индуцированным колитом, одном исследовании с колитом, вызванным уксусной кислотой, и одном — илеитом, вызванным *Toxoplasma gondii* [12–18]. В работе Y. Naito et al. в качестве терапевтического агента применялся розувастатин в дозе 0,3 мг/кг/день, J. Y. Lee et al., M. Ikeda et al., Y. Abe et al. и S. Bereswill et al. использовали симвастин в различных режимах дозирования (от 5 до 50 мг/кг/день), E. Aktunc et al. и H. Malekinejad — аторвастатин в дозе 5 и 20 мг/кг/день соответственно [12–18]. В работе N. Jahovic et al. не было выявлено существенного влияния на гистологическую активность колита, что, возможно, может быть связано с низкими дозами симвастина (0,1–1,0 мг/кг/день), использовавшимися в данном исследовании [19]. Косвенно об этом свидетельствует дозозависимое влияние статинов на активность кишечного воспаления, зарегистрированное в нескольких исследованиях [14, 15].

M. Sasaki et al. установили протективные эффекты правастатина в дозе 1 мг/кг/день в отношении проницаемости интестинального эпителия на модели DSS-индуцированного колита [20]. Также было отмечено снижение активности воспаления слизистой оболочки кишки, в т.ч. меньшее повреждение крипт на фоне терапии правастатином. Улучшение барьерной функ-

ции кишечного эпителия в результате приема статинов также было выявлено Н. Mirza et al. [21]. Крайне интересны потенциальные эффекты статинов на кишечный микробиом. В работе S. Bereswill et al. прием симвастатина приводил к существенному изменению состава кишечной микрофлоры на модели илеита, вызванном *Toxoplasma gondii* [18]. Применение пробиотических штаммов *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, а также собственная микрофлора обладают противовоспалительными эффектами при экспериментальном колите [22, 23].

Начато изучение потенциальных эффектов статинов для профилактики развития осложнений ВЗК, в т.ч. стриктур и обструкции. N. Jahovic et al. установили снижение содержания коллагена в стенке кишки на модели TNBS-индуцированного колита под действием низких доз симвастатина [19]. Позднее Y. Abe et al. обнаружили предположительный механизм антифибротического действия статинов, заключающийся в дозозависимом снижении содержания CTGF (connective tissue growth factor) — фактора роста, связанного с фиброзом [16].

Эффекты статинов на различные характеристики экспериментально смоделированных ВЗК, вероятно, в большей степени реализуются путем воздействия на различные механизмы (пути) каскада воспаления. В приведенных выше исследованиях на моделях ВЗК, а также в ряде других работ было установлено снижение под действием статинов содержания различных провоспалительных цитокинов и хемокинов: ФНО- α , интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-17, ИЛ-23, интерферона- γ , CXCL-1, MCP-1 [12, 15, 24]. С другой стороны, было выявлено увеличение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и субпопуляции Т-лимфоцитов, имеющих противовоспалительные и иммунорегуляторные эффекты — T_{reg} [1].

Результаты клинических исследований

В нескольких клинических исследованиях было изучено влияние терапии статинами на различные аспекты и характеристики течения ВЗК.

В исследование О. Grip et al. были включены 10 пациентов с болезнью Крона (БК) и увеличением С-реактивного белка (СРБ) более 2 мг/л [25]. Всем пациентам в дополнение к стандартной терапии был добавлен аторвастатин в дозе 80 мг/сутки на 13 недель. У 8 из 10 пациентов было установлено снижение уровня СРБ на 44% ($p = 0,008$) и CXCL-10 на 34% ($p = 0,026$), в то время как содержание других исследуемых маркеров воспаления за время терапии аторвастатином значимо не изменялось [25, 26]. Также у 8 из 10 пациентов было отмечено снижение фекального кальпротектина на 48%, которое, однако, было статистически незначимо ($p = 0,232$).

P. D. Higgins et al. провели рандомизированное исследование, в котором 36 пациентов с язвенным колитом (ЯК) были распределены в группу лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сутки или плацебо в течение 24 недель [27]. В группе пациентов, получающих лечение аторвастатином, у пациентов с незначительной длительностью ЯК было установлено снижение индекса активности болезни Seo на 46 пунктов в сравнении с группой плацебо ($p = 0,02$).

Влияние терапии статинами на ВЗК оценивали в нескольких ретроспективных исследованиях. В исследование по типу «случай-контроль» были включены 56282 пациентов, среди которых новые случаи заболеваемости ВЗК были зарегистрированы у 9617 пациентов («случай»), а группу контроля составили 46665 пациентов без ВЗК [28]. Прием любого препарата из класса статинов по результатам анализа был ассоциирован со статистически значимым снижением относительного риска развития ВЗК на 32% (относительный риск (ОР) 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,72), БК на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,59–0,71) и ЯК на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,65–0,76). В таблице 1 приведены данные о риске развития ВЗК в зависимости от того или иного препарата класса статинов. При дополнительном анализе было выяснено, что в наибольшей степени протективный эффект статинов на риск развития ВЗК реализуется в группе пациентов старше 60 лет.

В другом ретроспективном исследовании, проведенном D. Khalil et al., анализировалось влияние терапии статинами на риск развития ВЗК или неинфекционного гастроэнтерита [29]. В анализ были включены 43438 пациентов в возрасте 30–85 лет, среди которых 13626 получали статины (в 73,5% случаев симвастатин). Было установлено, что прием статинов (медиана длительности приема составляла 4,65 года) не влиял существенно образом на риск развития ВЗК (ОР 1,01; 95% ДИ 0,76–1,35) или неинфекционного гастроэнтерита за период наблюдения около 7 лет.

В ретроспективное когортное исследование S. D. Crockett et al. были включены пациенты с ВЗК, среди которых 1986 пациентов получали терапию статинами, 9871 — не получали [30]. Целью работы было изучение влияния статинов на необходимость терапии стероидами, необходимость переключения на лечение блокаторами ФНО- α , а также на риск госпитализации или хирургического вмешательства по поводу ВЗК. Авторами было установлено, что использование статинов у пациентов с ВЗК ассоциировано с уменьшением ОР инициальной терапии стероидами на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,94). При этом только аторвастатин приводил к статистически значимому снижению риска инициальной терапии стероидами (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96). Данное снижение ОР наблюдалось в группе пациентов с ЯК (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91), но не с БК (ОР 0,91;

Таблица 1. Относительный риск развития ВЗК в зависимости от представителя класса статинов
Table 1. Relative risk of developing IBD depending on the statin class

Препарат Preparation	ВЗК (ОР; 95 % ДИ) IBD (RR; 95% CI)	БК (ОР; 95 % ДИ) CD (RR; 95% CI)	ЯК (ОР; 95 % ДИ) UC (RR; 95% CI)
Симвастатин Simvastatin	0,77 (0,72–0,83)	0,74 (0,66–0,83)	0,78 (0,70–0,86)
Аторвастатин Atorvastatin	0,73 (0,66–0,80)	0,70 (0,60–0,81)	0,74 (0,65–0,85)
Розувастатин Rosuvastatin	0,80 (0,71–0,90)	0,76 (0,62–0,92)	0,86 (0,73–1,01)
Правастатин Pravastatin	0,76 (0,67–0,86)	0,77 (0,64–0,94)	0,76 (0,66–0,91)
Ловастатин Lovastatin	0,76 (0,64–0,90)	0,62 (0,47–0,82)	0,85 (0,68–1,06)

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Note: IBD—inflammatory bowel disease; CD—Crohn’s disease; UC—ulcerative colitis; RR—relative risk; CI—confidence interval.

95% ДИ 0,74–1,12). Не было выявлено статистически значимого снижения ОР инициальной терапии блокаторами ФНО- α , госпитализации или хирургического вмешательства по поводу ВЗК.

Влияние статинов на риск развития колоректального рака у пациентов с ВЗК также служит предметом исследования. A. N. Ananthakrishnan et al. анализировали данные 11001 пациента с ВЗК, получавших медицинскую помощь в госпиталях Бостонской агломерации с 1998 по 2010 год [31]. 12,5% пациентов получали терапию статинами. Среди пациентов, получающих статины, чаще встречались белые курящие мужчины, которые также были значимо старше и имели больше коморбидных заболеваний в сравнении с пациентами, не получающими статины. Использование статинов в течение 9-летнего периода наблюдения ассоциировалось со снижением ОР риска развития колоректального рака на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,24–0,53). При проведении анализа с поправкой на различные вмешивающиеся факторы снижение ОР составляло 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,28–0,62).

Ранее в двух небольших исследованиях также было зарегистрировано снижение ОР развития колоректального рака у пациентов с ВЗК [32, 33]. Напротив, в недавно опубликованном исследовании S. C. Shah et al. не было выявлено значимого влияния терапии статинами на риск развития дисплазии или колоректального рака у пациентов с ВЗК [34]. В исследование были включены 642 пациента с ВЗК (статины принимали 57 больных), период наблюдения составлял около 4 лет, за который больным были выполнены в среднем 3 процедуры колоноскопии. ОР развития дисплазии слизистой оболочки кишки высокой степени или колоректального рака у пациентов с ВЗК, получающих статины, составлял 0,63 (95% ДИ 0,14–2,90; $p = 0,55$).

В литературе описано несколько случаев развития ВЗК у пожилых пациентов (мужчина 65 лет и женщина 80 лет) после назначения терапии симвастатином и правастатином [35, 36]. Ряд авторов предполагает, что это может быть связано со снижением уровня витамина D или с влиянием статинов на соотношение омега-3/омега-6 жирных кислот, что, в свою очередь, может способствовать развитию гастроинтестинального воспаления [37]. Однако за период времени в последние несколько лет нам не удалось найти описаний новых случаев развития ВЗК вследствие приема статинов.

С учетом имеющихся в настоящее время данных следует отметить несколько аспектов, связанных с назначением статинов у пациентов с ВЗК. Во-первых, данные о снижении ОР развития ВЗК у пациентов, получающих статины, получены в обсервационном ретроспективном исследовании, что сопряжено с риском скрытого влияния различных вмешивающихся факторов [38]. Так, например, прием статинов может быть «индикатором» повышенного внимания пациента к своему здоровью и доступности квалифицированной медицинской помощи [36, 39]. Также нельзя исключить влияние факторов, связанных с сердечно-сосудистым заболеванием, по поводу которого пациентам были назначены статины. Во-вторых, по данным одного исследования у пациентов с ЯК прием аторвастатина связан со снижением ОР назначения терапии стероидами.

С учетом результатов других клинических исследований высказываются предположения о наибольшем протективном эффекте аторвастатина над другими представителями класса у пациентов с ВЗК [25, 26, 30]. При этом в исследовании S. D. Crockett et al. симвастатин не оказывал существенного влияния на ОР назначения терапии стероидами [30]. В свою очередь, в работе D. Khalil et al., не продемонстрировавшей снижения часто-

ты развития новых случаев ВЗК на фоне статинов, более 70% получающих статины пациенты принимали именно симвастатин [29]. Информация о средних дозах препаратов отсутствует, однако даже максимальная разрешенная доза симвастатина 40 мг эквивалентна по липидснижающему действию аторвастатину в дозе 15 мг, а по выраженности снижения СРБ — уступает аторвастатину в дозе 10 мг [40, 41]. В-третьих, с учетом данных экспериментальных и клинических исследований обсуждаемые протективные эффекты статинов у пациентов с ВЗК, вероятно, могут иметь дозозависимый характер [14, 15, 30]. Следует отметить, что дозозависимый характер плеiotропных эффектов статинов ранее был установлен в ряде клинических исследований [42, 43].

В-четвертых, данные о снижении риска колоректального рака у пациентов с ВЗК под действием статинов также противоречивы. В систематическом обзоре М. Dobrzyska et al. 2018 года было продемонстрировано улучшение общей и онкоспецифической выживаемости у пациентов с колоректальным раком, получающих статины как до, так и во время лечения новообразования [44]. При этом результаты исследований, включенных в обзор, были крайне неоднородны. В свою очередь, R. Mamtani et al. ранее показали, что снижение риска развития колоректального рака у пациентов, получающих статины, продемонстрированное в исследованиях по типу «случай-контроль», может быть связано с систематической ошибкой, обусловленной вмешивающимися факторами (“indication bias” или “confounding by indication”) [45]. Тем не менее результаты ряда экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать хемопревентивные эффекты статинов, которые, среди прочего, могут реализоваться в группах пациентов высокого риска по развитию колоректального рака, в т.ч. у пациентов с ВЗК [46, 47].

Заключение

В настоящее время установлен ряд потенциально протективных эффектов статинов в отношении воспалительных заболеваний кишечника. Тем не менее характер опубликованных на сегодняшний день исследований и качество полученных данных не позволяют переносить полученные результаты в повседневную клиническую практику. Необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований, которые позволят оценить эффекты статинов при ВЗК.

Литература / References

- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Bige A., Sanchez A., Maestas C., Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2019;S1050-1738(19)30139-2. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.10.001
- Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69–75. DOI: 10.1111/imm.12902
- Tuñón J., Badimón L., Bochaton-Piallat M.L., et al. Identifying the anti-inflammatory response to lipid lowering therapy: A Position Paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2019 Jan 1;115(1):10–9. DOI: 10.1093/cvr/cvy293
- Antonopoulos A.S., Margaritis M., Lee R., et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1519–30. DOI: 10.2174/138161212799504803
- Hechinger A.K., Maas K., Dürr C., et al. Inhibition of protein geranylgeranylation and farnesylation protects against GvHD via effects on CD4 effector T cells. *Haematologica*. 2013;98:31–40. DOI: 10.3324/haematol.2012.065789
- Yoshimura K., Nagasawa A., Kudo J., et al. Inhibitory effect of statins on inflammation-related pathways in human abdominal aortic aneurysm tissue. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):11213–28. DOI: 10.3390/ijms160511213
- Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell* 2018;172:135–46. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.025
- Domínguez-Andrés J., Joosten L.A., Netea M.G. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*. 2018;56:10–16. DOI: 10.1016/j.coi.2018.09.001
- van der Heijden C.D.C.C., Noz M.P., Joosten L.A.B., et al. Epigenetics and Trained Immunity. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(11):1023–40. DOI: 10.1089/ars.2017.7310
- Côté-Daigneault J., Mehandru S., Ungaro R., et al. Potential Immunomodulatory Effects of Statins in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):724–32. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000640
- Naito Y., Katada K., Takagi T., et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, reduces the colonic inflammatory response in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Int J Mol Med*. 2006;17:997–1004. DOI: 10.3892/ijmm.17.6.997
- Lee J.Y., Kim J.S., Kim J.M., et al. Simvastatin inhibits NF-KappaB signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates acute murine colitis. *Int Immunopharmacol*. 2007;7:241–8. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.10.013
- Ikeda M., Takeshima F., Isomoto H., et al. Simvastatin attenuates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis, but not Oxazolone-induced colitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1869–75. DOI: 10.1007/s10620-007-0102-0
- Aktunc E., Kayhan B., Arasli M., et al. The effect of atorvastatin and its role on systemic cytokine network in treatment of acute experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33:667–75. DOI: 10.3109/08923973.2011.559475
- Abe Y., Murano M., Murano N., et al. Simvastatin attenuates intestinal fibrosis independent of the anti-inflammatory effect by promoting fibroblast/myofibroblast apoptosis in the regeneration/healing process from TNBS-induced colitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:335–44. DOI: 10.1007/s10620-011-1879-4
- Malekinejad H., Shafie-Irannejad V., Hobbenaghi R., et al. Comparative protective effect of hawthorn berry hydroalcoholic extract, atorvastatin, and mesalazine on experimentally induced colitis in rats. *J Med Food*. 2013;16:593–601. DOI: 10.1089/jmf.2012.2672
- Bereswill S., Muñoz M., Fischer A., et al. Anti-inflammatory effects of Resveratrol, Curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PLoS One*. 2010;5(12):e15099. DOI: 10.1371/journal.pone.0015099

19. Jahovic N., Gedik N., Ercan F., et al. Effects of statins on experimental colitis in normocholesterolemic rats. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:954–62. DOI: 10.1080/00365520600554444
20. Sasaki M., Bharwani S., Jordan P., et al. The 3-hydroxy-3-methylglutarylCoA reductase inhibitor pravastatin reduces disease activity and inflammation in dextran-sulfate induced colitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305:78–85. DOI: 10.1124/jpet.102.044099
21. Mirza H., Wu Z., Teo J.D.W., et al. Statin pleiotropy prevents rho kinase-mediated intestinal epithelial barrier compromise induced by *Blastocystis* cysteine proteases. *Cell Microbiol.* 2012;14:1474–84. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2012.01814.x
22. Toumi R., Soufli I., Rafa H., et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* attenuate inflammation in dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(4):615–27. DOI: 10.1177/039463201402700418
23. Reinoso Webb C., Koboziev I., Furr K.L., et al. Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology.* 2016;23(2):67–80. DOI: 10.1016/j.pathophys.2016.02.002
24. Oishi M., Tokuhara K., Miki H., et al. Temporal and spatial dependence of inflammatory biomarkers and suppression by fluvastatin in dextran sodium sulfate-induced rat colitis model. *Dig Dis Sci.* 2014;59:2126–35. DOI: 10.1007/s10620-014-3163-x
25. Grip O., Janciauskiene S., Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. *Br J Pharmacol.* 2008;155(7):1085–92. DOI: 10.1038/bjp.2008.369
26. Grip O., Janciauskiene S. Atorvastatin reduces plasma levels of chemokine (CXCL10) in patients with Crohn's disease. *PLoS One.* 2009;4(5):e5263. DOI: 10.1371/journal.pone.0005263
27. Higgins P.D., Khan T., Mapili J., et al. Atorvastatin decreases Seo Index in patients with short duration of disease in ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology.* 2006;130:A120.
28. Ungaro R., Chang H.L., Côté-Daigneault J., et al. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1416–23. DOI: 10.1038/ajg.2016.233
29. Khalil D., Boktor M., Mortensen E.M., et al. Comparison of frequency of inflammatory bowel disease and noninfectious gastroenteritis among statin users versus nonusers. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1396–401. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.035
30. Crockett S.D., Hansen R.A., Stürmer T., et al. Statins are associated with reduced use of steroids in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1048–56. DOI: 10.1002/ibd.21822
31. Ananthakrishnan A.N., Cagan A., Cai T., et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(7):973–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.017
32. Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D.R., et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2184–92. DOI: 10.1056/NEJMoa043792
33. Samadder N.J., Mukherjee B., Huang S.C., et al. Risk of colorectal cancer in self-reported inflammatory bowel disease and modification of risk by statin and NSAID use. *Cancer.* 2011;117:1640–8. DOI: 10.1002/cncr.25731
34. Shah S.C., Glass J., Giustino G., et al. Statin Exposure Is Not Associated with Reduced Prevalence of Colorectal Neoplasia in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2019 Jan 15;13(1):54–61. DOI: 10.5009/gnl18178
35. Rea W.E., Durrant D.C., Boldy D.A. Ulcerative colitis after statin treatment. *Postgrad Med J.* 2002;78:286–7. DOI: 10.1136/pmj.78.919.286
36. Dai C., Jiang M., Sun M.J. Statins and the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1851. DOI: 10.1038/ajg.2016.412
37. Golomb B.A., Evans M.A. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:373–418. DOI: 10.2165/0129784-200808060-00004
38. Hammer G.P., du Prel J.B., Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(41):664–8. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0664
39. Mansi I., Mortensen E. The controversy of a wider statin utilization: why? *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:327–37. DOI: 10.1517/14740338.2013.779667
40. Karlson B.W., Palmer M.K., Nicholls S.J., et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(7):744–7. DOI: 10.1177/2047487315598710
41. Sathyapalan T., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on C-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1948–50. DOI: 10.2337/dc10-0201
42. van der Meij E., Koning G.G., Vriens P.W., et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One.* 2013;8(1):e53882. DOI: 10.1371/journal.pone.0053882
43. Fujita M., Morimoto T., Ikemoto M., et al. Dose-dependency in pleiotropic effects of atorvastatin. *Int J Angiol.* 2007;16(3):89–91.
44. Dobrzycka M., Szychalski P., Łachiniński A.J., et al. Statins and Colorectal Cancer – A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Aug 27. DOI: 10.1055/a-0668-5692
45. Mamtani R., Lewis J.D., Scott F.I., et al. Disentangling the Association between Statins, Cholesterol, and Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS Med.* 2016;13(4):e1002007. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002007
46. Sopková J., Vidomanová E., Strnádel J., et al. The role of statins as therapeutic agents in cancer. *Gen Physiol Biophys.* 2017;36(5):501–11. DOI: 10.4149/gpb.2017045
47. Ehrlich A.C., Patel S., Meillier A., et al. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(3):247–55. DOI: 10.1080/14737140.2017.1283987

Сведения об авторах

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

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

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

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

Information about the authors

Vadim V. Genkel* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, South Ural State Medical University.

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

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

Contact information: shaposhnik@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Поступила: 26.01.2019 Принята: 15.04.2019 Опубликовано: 28.02.2020

Submitted: 26.01.2019 Accepted: 15.04.2019 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики

О.С. Шифрин¹, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Королев^{1,*}, Т.И. Семенова², М.В. Шейн³, Г.Н. Лексикова⁴, О.А. Токарева⁵, О.Е. Давыдова⁶, Сек Ок Сун⁷, А.А. Копина⁸, Н.Ю. Самохина⁸, Ю.В. Горожанкина⁹, М.Ф. Самигуллин¹⁰, В.С. Грошилин¹¹, П.С. Андреев⁶, Е.Н. Борисова¹², Т.А. Петрова¹³, С.Е. Каторкин⁶, А.А. Чернов⁶, И.Ю. Пирогова¹⁴, С.В. Медников¹⁵, Н.В. Смагина¹⁶, А.С. Сарсенбаева¹⁷, Н.В. Смирнова¹⁸, Л.Г. Кирсанова¹⁹, Н.М. Малютина²⁰, М.А. Смирнова²¹, Е.Н. Шлейкова²², А.В. Журавлев⁶, 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 ГБУЗ ПО «Псковская городская больница», Псков, Российская Федерация

³ ООО «Медицинский центр “Столица”», Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Чеховская ЦРП», Чехов, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница», Поликлиника № 2, Ногинск, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация

⁷ ГУП «Петербургский метрополитен», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4», Красноярск, Российская Федерация

⁹ Многопрофильная медицинская клиника «СОВА», Саратов, Российская Федерация

¹⁰ ООО «КОРЛ», Казань, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «РостГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹² ГБУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко», Ярославль, Российская Федерация

¹³ ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», Кострома, Российская Федерация

¹⁴ ООО «Медицинский Центр “Лотос”», Челябинск, Российская Федерация

¹⁵ ФГБУ «Медико-санитарная часть № 8 ФМБА», Серпухов, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация

¹⁷ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4», Челябинск, Российская Федерация

¹⁸ ОГБУЗ «КОКБ им. Е.И. Королева», Кострома, Российская Федерация

¹⁹ ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», КДЦ, Москва, Российская Федерация

²⁰ ООО «Медицинский центр диагностики и лечения», Жуковский, Российская Федерация

²¹ МАУЗ ТКЗ ГКБ № 1, Челябинск, Российская Федерация

²² МЦ «Венозная эстетическая хирургия», Челябинск, Российская Федерация

Цель проведения настоящего наблюдательного (неинтервенционного) исследования — получение данных о назначении практикующими врачами курсовой терапии рифаксимином-α, оценки приверженности пациента к назначениям врача, оценки удовлетворенности врача и пациента лечением данным препаратом в условиях амбулаторной практики.

Материалы и методы. Проведено открытое, проспективное мультицентровое наблюдательное исследование с участием 27 врачей-исследователей в 22 исследовательских центрах, расположенных в 15 городах Российской Федерации, в которое были включены 250 пациентов. Исследование проведено на протяжении 6 месяцев с промежуточной оценкой через 3 месяца. Оценивался режим назначения врачами рифаксимином-α (доза, длительность приема, количество назначаемых курсов), комплаентность пациента как реальное количество принятых таблеток по отношению к должному при каждом назначаемом курсе и по шкале MMAS-4. Такие симптомы, как боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы, оценивали по 4-балльной шкале. В конце исследования была оценена удовлетворенность проведенным лечением врача и пациента по 5-балльной шкале.

Результаты. Пятая часть пациентов — 52 больных (20,8%) уже получали терапию рифаксимином-α перед включением в исследование. Чаще всего терапия рифаксимином-α назначалась ежемесячно в дозе 400 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней. Шесть курсов лечения за шестимесячный период наблюдения получили 67,6% пациентов. Доля пациентов, которым проводилось более одного курса лечения за 6 месяцев, составила 97,6%. При проведении практически всех курсов лечения (97,5%) комплаентность пациентов составила более 80%. Общий балл интенсивности симптомов снижался с 5,6 на визите включения до 2,2 балла

на втором визите и до 0,9 балла к моменту окончания наблюдения. Статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика прослеживалась в отношении всех оцениваемых симптомов (боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы). К окончанию наблюдения 59,6 % пациентов и 68,8 % врачей оценили результаты лечения как «отличные», 25,2 % пациентов и 20,4 % врачей — как «хорошие».

Выводы. За время наблюдения отмечалось значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания: боли в животе, запора, диареи, метеоризма, тенезмов. Не было зарегистрировано НЯ, связанных с приемом рифаксими́на-α. Полученные данные подтверждают ранее опубликованные результаты рандомизированных контролируемых исследований по эффективности и безопасности рифаксими́на-α при неосложненной дивертикулярной болезни.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, рифаксимин-α, неинтервенционное исследование

Конфликт интересов: Исследование спонсировано компанией ООО «Альфасигма Рус».

Благодарности: Авторы выражают благодарность контрактно-исследовательской организации «Лиганд ресерч» (Москва) за организацию исследования, представителям компании ООО «Альфасигма Рус» за спонсорскую и методологическую поддержку исследования.

Для цитирования: Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Королев А.В., Семенова Т.И., Шеин М.В., Лексикова Г.Н., Токарева О.А., Давыдова О.Е., Сек Ок Сун, Копина А.А., Самохина Н.Ю., Горожанкина Ю.В., Самигуллин М.Ф., Грошилин В.С., Андреев П.С., Борисова Е.Н., Петрова Т.А., Каторкин С.Е., Чернов А.А., Пирогова И.Ю., Медников С.В., Смагина Н.В., Сарсенбаева А.С., Смирнова Н.В., Кирсанова Л.Г., Малюткина Н.М., Смирнова М.А., Шлейкова Е.Н., Журавлев А.В., Ивашкин В.Т. Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксими́ном-α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):14–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25>.

Russian Non-Interventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin-α Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice

Oleg S. Shifrin¹, Elena A. Poluektova¹, Aleksandr V. Korolev^{1,*}, Tatyana I. Semenova², Maksim V. Shein³, Galina N. Leksikova⁴, Olga A. Tokareva⁵, Olga E. Davydova⁶, Sek Ok Sun⁷, Aleftina A. Kopina⁸, Natalya Yu. Samokhina⁸, Yuliya V. Gorozhankina⁹, Marsel F. Samigullin¹⁰, Vitaly S. Groshilin¹¹, Pavel S. Andreev⁶, Elena N. Borisova¹², Tatyana A. Petrova¹³, Sergey E. Katorkin⁶, Andrey A. Chernov⁶, Irina Yu. Pirogova¹⁴, Sergey V. Mednikov¹⁵, Natalya V. Smagina¹⁶, Aiman S. Sarsenbaeva¹⁷, Natalya V. Smirnova¹⁸, Lyudmila G. Kirsanova¹⁹, Natalia M. Malyutina²⁰, Marina A. Smirnova²¹, Elena N. Shleikova²², Andrey V. Zhuravlev⁶, Vadimir T. Ivashkin¹

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

² Pskov city hospital, Pskov, Russian Federation

³ Stolitsa Medical Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Chekhovskaya Central district polyclinic, Chekhov, Russian Federation

⁵ Noginsk central district hospital, polyclinic No. 2, Noginsk, Russian Federation

⁶ SamSMU, Samara, Russian Federation

⁷ St. Petersburg Metropoliten, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Krasnoyarsk city polyclinic No. 4, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁹ SOVA Multi-specialised medical clinic, Saratov, Russian Federation

¹⁰ ООО KORL, Kazan, Russian Federation

¹¹ RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹² City hospital named after N.A. Semashko, Yaroslavl, Russian Federation

¹³ District hospital of Kostroma District No. 1, Kostroma, Russian Federation

¹⁴ Lotos Medical centre, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁵ Medical-sanitary unit No. 8 of Federal Bio-Medical Agency, Serpukhov, Russian Federation

¹⁶ South Ural State Medical University, Professor Kinzersky's clinic, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁷ Regional clinical hospital No. 4, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁸ Kostroma regional clinical hospital named after E.I. Korolev, Kostroma, Russian Federation

¹⁹ City clinical hospital named after I.V. Davydovsky of the Moscow department of healthcare, clinical diagnostic centre, Moscow, Russian Federation

²⁰ Medical centre of diagnostics and therapy, Zhukovsky, Russian Federation

²¹ City clinical hospital No. 1, Chelyabinsk, Russian Federation

²² Medical Centre "Venous esthetical surgery", Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. This observational (non-interventional) study was aimed at obtaining data on practitioners' commitment to prescribing rifaximin- α therapy to patients with uncomplicated diverticular disease (UDD), to assess patients' adherence to such prescriptions, as well as to assess physicians' and patients' satisfaction with this drug under the conditions of outpatient practice.

Materials and methods. 27 research physicians in 22 research centres located in 15 Russian cities and 250 patients participated in an open, prospective multicentre observational study. The observation lasted for 6 months with an interim assessment after 3 months. Physicians' prescription of rifaximin- α (dose, duration of administration, number of prescribed courses) was evaluated, as well as patients' compliance expressed as the ratio of the actual number of taken pills to the number of prescribed pills during each course according to the MMAS-4 scale. Such symptoms, as abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence and tenesmus were evaluated using a 4-score scale. At the end of the study, physicians' and patients' satisfaction with the treatment was evaluated using a 5-score scale.

Results. One fifth — 52 patients (20.8%)—had received rifaximin- α therapy prior to inclusion in the study. Most frequently, rifaximin- α therapy was prescribed monthly at a dose of 400 mg 2 times a day for 7 days. 67.6% of patients received 6 courses of treatment during the study period. The proportion of patients who received more than one course of treatment over 6 months was 97.6%. During almost all treatment courses (97.5%), patients' compliance was more than 80%. The total score of symptom intensity decreased from 5.6 at the inclusion visit, to 2.2 points at the second visit and to 0.9 points at the end of the observation. A statistically significant ($p < 0.05$) positive dynamics was observed in relation to all evaluated symptoms (abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence, tenesmus). By the end of the study, 59.6% of patients and 68.8% of physicians rated the treatment results as "excellent", 25.2% of patients and 20.4% of doctors as "good".

Conclusions. During the observation, a significant decrease in the severity of UDD symptoms, such as abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence and tenesmus was noted. No adverse effects associated with rifaximin- α were reported. The data obtained confirm the previously published results of randomized controlled trials on the efficacy and safety of rifaximin- α in UDD.

Keywords: diverticular disease, rifaximin- α , non-interventional study

Conflict of interest. The study was sponsored by Alfaisigma Rus LLC.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the *Ligand Research* contract research organisation (Moscow) for organising the study, and to the representatives of Alfaisigma Rus LLC for sponsorship and methodological support of the study.

For citation: Shifrin O.S., Poluektova E.A., Korolev A.V., Semenova T.I., Shein M.V., Leksikova G.N., Tokareva O.A., Davydova O.E., Sek Ok Sun, Kopina A.A., Samokhina N.Yu., Gorozhankina Yu.V., Samigullin M.F., Groshilin V.S., Andreev P.S., Borisova E.N., Petrova T.A., Katorkin S.E., Chernov A.A., Pirogova I.Yu., Mednikov S.V., Smagina N.V., Sarsenbaeva A.S., Smirnova N.V., Kirsanova L.G., Malyutina N.M., Smirnova M.A., Shleikova E.N., Zhuravlev A.V., Ivashkin V.T. Russian NonInterventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):14–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25>.

Введение

Дивертикулярная болезнь (ДБ) — распространенное заболевание толстой кишки [1]. В США, Европе и Австралии частота ДБ достигает более 30% [2]. Данное заболевание чаще диагностируется по мере увеличения возраста. Так, если у лиц до 45 лет частота составляет менее 5%, то у лиц старше 65 лет этот показатель достигает в среднем 65% [3]. ДБ проявляется такими клиническими симптомами, как боль в животе, запоры, диарея, метеоризм, тенезмы, и может приводить к существенному снижению уровня качества жизни [4].

Диагноз неосложненной формы ДБ устанавливается при наличии дивертикулов в толстой кишке (подтвержденных инструментальными методами обследования), отсутствии прямых или косвенных признаков воспаления, эпизодов осложнений в анамнезе.

Клинические рекомендации указывают на необходимость консервативного лечения пациента

с неосложненной формой ДБ [5–7]. Цель консервативной терапии — облегчение симптомов и предотвращение осложнений заболевания [6, 7].

Лечение неосложненной формы ДБ (НДБ) проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента и включает в себя коррекцию диеты, назначение спазмолитиков, а также слабительных средств (при запорах) и пробиотиков. Для устранения симптомов и профилактики осложнений могут применяться схемы с циклическим применением месалазина и рифаксими́на- α . В клинических рекомендациях 2016 года уровень доказательности и степень рекомендаций для рифаксими́на- α соответствует 1bA, для месалазина — 2bB [8]. Доказательная база эффективности применения рифаксими́на- α сформирована на основании результатов анализа рандомизированных клинических исследований, показавших эффективность комбинированного лечения НДБ растительными волокнами и повторными курсами лечения данным

препаратом [9]. Прием растительных волокон и повторные курсы рифаксими́на-α в течение 7 дней каждый месяц в суточной дозе 400 мг на протяжении 2 лет приводили к достоверному уменьшению выраженности симптомов НДБ. На территории РФ рифаксимин-α зарегистрирован под торговым наименованием «Альфа Нормикс®» [10].

Рифаксимин-α — антибиотик широкого спектра действия из группы рифампицина. Как и другие представители этой группы препаратов, рифаксимин-α оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК и белков большинства грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Установлено, что рифаксимин-α уменьшает образование бактериями аммиака и других токсических соединений [10], а также уменьшает вирулентность бактерий и их транслокацию, обладает противовоспалительными свойствами и оказывает положительное влияние на состав кишечной микробиоты. В экспериментах на животных при метагеномном анализе после применения рифаксими́на-α было продемонстрировано увеличение количества *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacillus* в составе кишечной микробиоты [11]. Полиморфная форма рифаксими́на-α, входящая в состав препарата Альфа Нормикс®, характеризуется минимальным всасыванием (менее 1%).

Данное наблюдательное исследование (НИ) инициировано для получения дополнительных данных о назначении рифаксими́на-α пациентам с НДБ, приверженности пациентов к назначенному лечению, влиянии приема рифаксими́на-α на симптомы НДБ, удовлетворенности врачей и пациентов результатами лечения, нежелательных явлениях, связанных с приемом препарата.

Основная клиническая гипотеза — назначение препарата Альфа Нормикс® пациентам с НДБ в дозе 400 мг каждые 12 часов на протяжении 7 дней с повторными курсами терапии каждые 20–40 дней приведет к уменьшению выраженности симптомов заболевания и сохранению длительной ремиссии.

Опыт проведения курсовой терапии в рамках рутинной практики на территории Российской Федерации ранее не был опубликован, в связи с этим важным результатом исследования было сопоставление полученных данных с результатами, полученными в ходе других клинических исследований. Последнее очень важно с учетом того, что результаты клинических испытаний не всегда подтверждаются на практике, не менее половины эффектов (лечебных и побочных) впоследствии обнаруживаются практическими врачами [12].

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное мультицентровое наблюдательное исследование с участием 27 врачей-исследователей в 22 исследовательских

центрах, расположенных в 15 городах Российской Федерации. В исследовании принимали участие врачи различных специальностей, имеющие опыт лечения пациентов с НДБ: гастроэнтерологи, колопроктологи и другие специалисты в центрах с большим потоком пациентов с НДБ, чтобы результаты исследования адекватно отражали лечебную тактику.

Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики [18, 19]. В исследование включались пациенты обоего пола старше 18 лет с подтвержденным диагнозом НДБ, подписавшие информированное согласие, подготовленное в соответствии с Хельсинкской декларацией и предварительно одобренное Независимым этическим комитетом. К критериям исключения были отнесены: противопоказания к приему рифаксими́на-α, онкологические заболевания, острые осложнения ДБ в течение предшествующих 6 месяцев, запланированные хирургические вмешательства, участие в других клинических исследованиях, беременность и кормление грудью, а также любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могли препятствовать участию пациента в исследовании.

Препарат назначался согласно инструкции к препарату Альфа Нормикс® (МНН: рифаксимин-α) [10]. Наблюдение осуществлялось в течение 6 месяцев, оценка параметров исследования — на трех визитах с ориентировочным промежутком в 3 месяца.

По результатам проведенного исследования оценивался режим назначения врачами рифаксими́на-α (доза, длительность приема, количество назначаемых курсов), прием препарата пациентами в соответствии с рекомендациями врача.

Оценивались следующие симптомы: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы по 4-балльной шкале [13], где 0 = нет симптомов; 1 = легкие симптомы (легко переносятся); 2 = симптомы средней степени выраженности, влияющие на повседневную активность; 3 = выраженные симптомы, затрудняющие повседневную активность. Проводилась оценка динамики каждого симптома и общая оценка выраженности симптомов на визитах 1, 2 и 3.

Также в процессе исследования оценивалась комплаентность пациента, определяемая как реальное количество принятых таблеток по отношению к должному при каждом назначаемом курсе лечения. Удовлетворительным считался прием более 80% таблеток [14, 15]. Также оценивалась приверженность пациента к терапии по 4-балльной шкале (4-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-4) [16]. Шкала включает в себя 4 вопроса, на основании анализа ответов на которые можно определить, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства

и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1–2 балла — не приверженными, 3 балла — недостаточно приверженными с риском перехода в группу не приверженных к лечению.

В конце исследования была оценена удовлетворенность проведенным лечением как врача, так и пациента по 5-балльной шкале. Участники исследования должны были ответить на вопрос «как Вы оцениваете удовлетворенность от лечения рифаксимин-α». Ответы оценивались по 5-балльной шкале Лайкерта следующим образом: 5 = отлично, 4 = хорошо, 3 = удовлетворительно, 2 = неудовлетворительно, 1 = очень плохо, 0 = воздержусь от ответа [17].

Статистические методы

Анализ данных проводился при помощи методов описательной статистики. Для описания непрерывных переменных были использованы: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы, медиана, верхний и нижний квартили. Категориальные переменные представлены в виде процентов и 95% доверительных интервалов. Критическое значение p и доверительные интервалы были рассчитаны как двусторонние. В исследовании был принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения p были округлены до двух знаков после запятой). Замещение и восстановление пропущенных данных не предусмотрено. Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных используются соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений был использован тест Уилкоксона. Для тестирования значимости различий категориальных данных были использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. Для статистических расчетов была использована программа SAS version 9.4.

Результаты исследования

В исследование были включены 250 пациентов (192 женщины и 58 мужчин), средний возраст — $62,1 \pm 10,5$ года (от 26 до 86 лет). Анамнез заболевания составил около 2 лет ($1,8 \pm 3,5$), у 10 пациентов (4,0%) ранее, чем 6 месяцев назад, были зарегистрированы осложнения ДБ: дивертикулит у 7 (2,8%) пациентов, кишечное кровотечение у 2 (0,8%) и перфорация дивертикула у одного пациента (0,4%). В течение 6 месяцев перед включением в исследование пятая часть пациентов

(52 (20,8%)) получала рифаксимин-α, 116 (46,4%) пациентов получали другое лечение НДБ (табл. 1). Через 3 месяца исследовательские центры посетили 242 (96,8%) больных, закончили исследование 240 (96,0%). Десять пациентов не смогли завершить исследование из-за следующих причин: не смогли посетить центр (4), потеряна связь с больным (3), отказались от дальнейшего участия (2) и одна пациентка перестала соответствовать критериям включения в исследование в связи с наступлением беременности. Длительность участия пациентов составила $180,9 \pm 35,62$ дня.

В ходе исследования на каждом визите врач мог назначить от одного до трех курсов терапии рифаксимин-α. Оценка эффективности назначенных курсов лечения производилась на последующем визите. На втором визите оценивались курсы, назначенные на первом визите. На третьем визите соответственно производилась оценка курсов, назначенных на втором визите.

В среднем за время шестимесячного наблюдения пациентам было проведено $4,9 \pm 1,7$ курса лечения рифаксимин-α. Только 6 пациентам (2,0 %) был проведен 1 курс терапии за 6 месяцев. Остальным — 2 и более: 150 (63,0 %) пациентам — 6; 39 (16,0 %) больным — 2 курса лечения (рис. 1).

В 98,0% случаев курс лечения рифаксимин-α проводился в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс® (МНН: рифаксимин-α) для лечения неосложненной формы дивертикулярной болезни — 400 мг препарата каждые 12 часов на протяжении 7 дней. Повторный курс терапии назначался через 20–40 дней.

Более 80% от количества таблеток, необходимых для полного завершения каждого курса лечения, приняли 240 (96,0%) пациентов после 3 месяцев и 226 (90,4%) пациентов после 6 месяцев наблюдения. В среднем во время одного курса лечения пациенты пропускали прием от 1 до 4 таблеток. Основными причинами пропуска приема препарата были невнимательность или забывчивость больных, улучшение самочувствия. Только 5 пациентов указали высокую стоимость препарата как причину низкой комплаентности.

Анкетирование включенных в наблюдательное исследование больных по шкале MMAS-4 позволило сделать заключение о том, что более половины пациентов могут быть отнесены к категории «приверженных к терапии», оставшиеся склонны пропускать прием препаратов, если чувствуют себя хорошо или плохо, возможно, недостаточно внимательно относятся ко времени приема. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наблюдение пациентов врачом на протяжении длительного времени позволяет достичь высокой степени комплаентности.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение интенсивности симптомов заболевания. Общий балл интенсивности симптомов снижался с 5,6 на визите включения до 2,2 балла на втором визите и до 0,9 балла к моменту окон-

Таблица 1. Сопутствующая (кроме рифаксими́на-α) терапия НДБ
Table 1. Concomitant UDD therapy (except rifaximin-α)

Препараты для купирования симптомов НДБ Preparations for the relief of UDD symptoms	Кол-во пациентов Number of patients	% от общего числа включенных в исследование пациентов (n = 250)* % from the total number of included patients (n = 250)*
Растворимые пищевые волокна (псиллиум) Soluble food fibres (psyllium)	106	42,4
Миотропные спазмолитики (мебеверин, папаверин, дротаверин, альверин) Myotropic antispasmodics (mebeverine, papaverine, drotaverine, Alverine)	76	30,4
Тримебутин Trimebutine	41	16,4
Месалазин Mesalazine	22	8,8
Нейротропные спазмолитики (гиосцина бутилбромид) Neurotropic antispasmodics (hyoscine butylbromide)	14	5,6
Стимулирующие слабительные (прукалоприд, пикосульфат натрия) Stimulant laxatives (prucalopride, sodium picosulfate)	11	4,4
Пробиотики Probiotics	9	3,6
Осмотические слабительные (лактолоза, лактитол) Osmotic laxatives (lactulose, lactitol)	5	2,0

Примечание. * Сумма больше 100 %, так как некоторые пациенты получали более одного препарата для купирования симптомов НДБ.

Note. * Sum is more than 100 %, since some patients received more than one preparation for the relief of UDD symptoms.

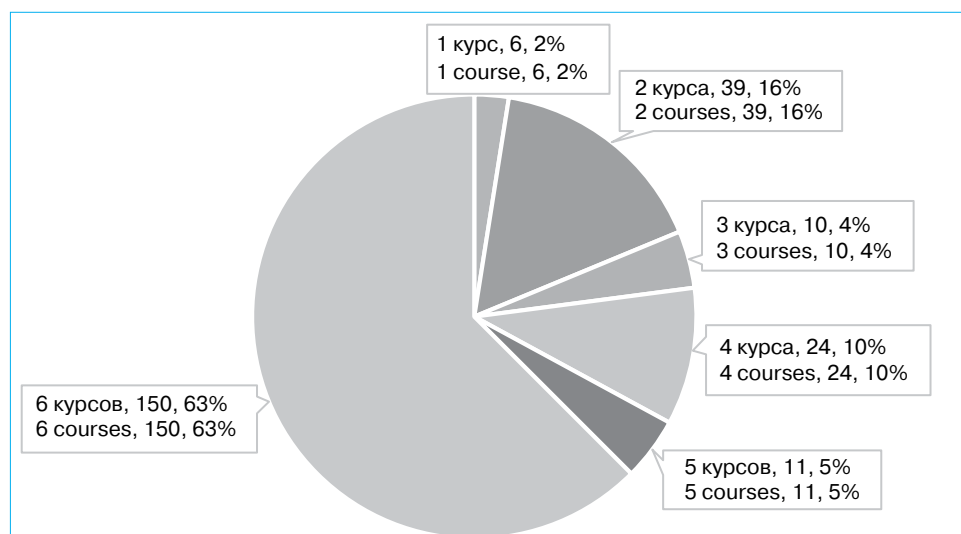


Рис. 1. Количество курсов лечения рифаксими́ном-α за период шестимесячного наблюдения

Fig.1. The number of rifaximin-α therapy courses over the 6-month observational study

чания наблюдения (табл. 2). Статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика прослеживалась в отношении всех оцениваемых симптомов: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы.

Помимо уменьшения интенсивности каждого симптома в баллах, на каждом последующем визите достоверно уменьшалось количество пациентов, у которых отмечался тот или иной симптом (рис. 2).

Также отмечалось уменьшение количества симптомов у одного пациента. Так, на визите включения большая часть пациентов предъявляла жалобы на наличие 3 или 4 симптомов (101 (40,4%) и 75 (30,0%) пациентов соответственно), к моменту завершения шестимесячного периода наблюдения у 110 (45,8%) не было ни одного симптома и 69 (28,8%) пациентов жаловались на какое-либо одно проявление заболевания (рис. 3).

Таблица 2. Выраженность симптомов НДБ в баллах на визите 1, 2 и 3
Table 2. UDD symptom manifestation during 1st, 2nd and 3rd visits, scores

Оцениваемые параметры Evaluation parameters	1-й визит 1 st visit		2-й визит 2 nd visit		3-й визит 3 rd visit	
	баллы scores	95 % ДИ 95 % CI	баллы scores	95 % ДИ 95 % CI	баллы scores	95 % ДИ 95 % CI
Сумма баллов по всем симптомам Total score sum	5,6	5,3;5,9	2,2	2,0;2,4	0,9	0,8;1,0
Боль в животе Abdominal pain	1,7	1,6;1,8	0,7	0,6;0,8	0,2	0,2;0,3
Запоры Constipation	1,1	0,9;1,2	0,5	0,4;0,6	0,2	0,2;0,3
Диарея Diarrhea	0,7	0,6;0,8	0,2	0,1;0,2	0,1	0,0;0,1
Метеоризм Flatulence	1,7	1,6;1,9	0,8	0,7;0,9	0,4	0,3;0,4
Тенезмы Tenesmus	0,4	0,3;0,5	0,1	0,0;0,1	0	0,0;0,0

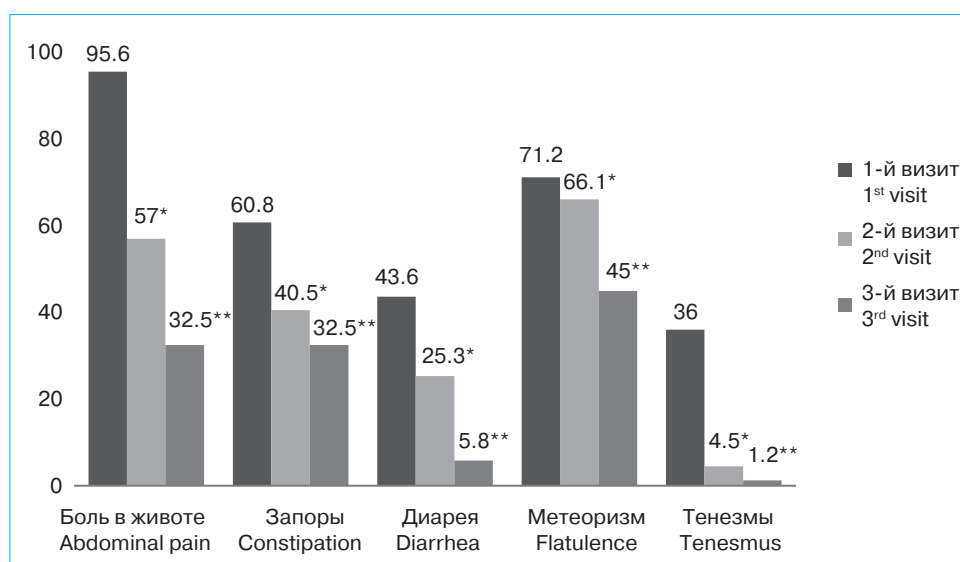


Рис. 2. Количество пациентов на визитах 1,2 и 3, у которых встречались симптомы НДБ

* Различия между 2-м и 1-м визитом статистически значимы ($p < 0,05$). ** Различия между 3-м и 2-м визитом статистически значимы ($p < 0,05$).

Fig.2. Number of patients during 1st, 2nd and 3rd visits with UDD symptoms

* Differences between 2 and 1 visits are statistically significant ($p < 0.05$). ** Differences between 3 and 2 visits are statistically significant ($p < 0.05$).

При сравнении результатов лечения у пациентов, получивших 1–3 курса и 4–6 курсов рифаксимином-α, выявлена достоверная разница к концу периода наблюдения в отношении интенсивности такого симптома, как метеоризм. Интенсивность симптома у пациентов, получивших 1–3 курса рифаксимином-α, уменьшилась на 1,1 балла (с 1,6 до 0,5), полностью отсутствовал этот симптом на третьем визите у 55,6% пациентов, тогда как у пациентов, получивших 4–6 курсов, интенсивность к третьему визиту уменьшилась на 1,5 балла (с 1,8 до 0,3) ($p < 0,05$), полное отсутствие метеоризма отметили 67,6% пациентов ($p < 0,05$).

После 3 месяцев наблюдения 115 (46,0%) пациентов оценили результаты лечения как «отличные» и 94 (37,6%) — как «хорошие»; к окончанию наблюдения 149 (59,6%) пациентов — как «отличные» и 63 (25,2%) — как «хорошие».

Врачи также оценивали результаты терапии у каждого пациента через 3 месяца терапии как «отличные» у 134 (53,6%) пациентов и «хорошие» у 86 (34,4%) человек, к окончанию наблюдения — у 172 (68,8%) и 51 (20,4%) пациентов соответственно.

В исследовании были зарегистрированы 3 НЯ у 3 пациентов: острая респираторная инфекция

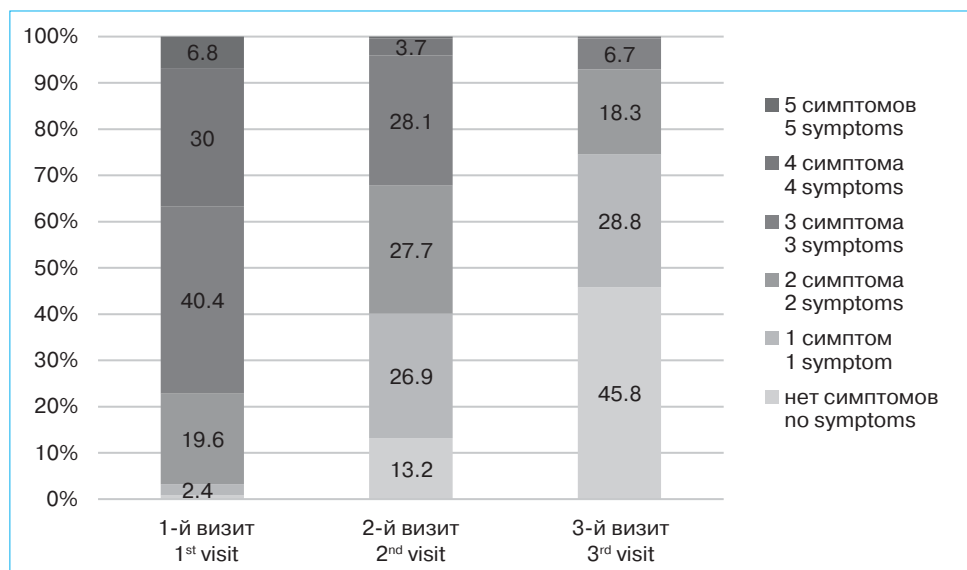


Рис. 3. Распределение пациентов по количеству симптомов на визитах 1, 2 и 3

Fig. 3. Patient distribution according to the number of symptoms during 1st, 2nd and 3rd visits

у двух пациентов и у одного пациента острый дивертикулит, который был купирован назначением цефтриаксона. По мнению исследователей, ни одно НЯ не имело связи с применением рифаксими-α. Во время исследования одна из пациенток, не зная о наступившей беременности, приняла очередной (6-й по счету) курс рифаксими-α. Прием препарата пришелся на вторую неделю беременности. Ребенок родился в срок посредством кесарева сечения без осложнений, оценка по шкале Апгар — 8 баллов.

Обсуждение

Настоящее наблюдательное исследование (НИ) было инициировано для получения данных о том, назначают ли врачи курсовую терапию рифаксимином-α для уменьшения симптомов НДБ в условиях амбулаторной практики на территории РФ, а также для оценки удовлетворенности врачей и пациентов результатами лечения данным препаратом. Инструкцией предусмотрены повторные курсы терапии рифаксимином-α продолжительностью 7 дней, с интервалами в 3–4 недели, поэтому необходимо было изучить, как в условиях клинической практики препарат назначается врачами. Для получения достоверных результатов исследование проводилось врачами разных специальностей в разных городах РФ.

Принимая во внимание неинтервенционный характер исследования и отсутствие контрольной группы, важным аспектом оценки было сопоставление полученных результатов с данными других рандомизированных и наблюдательных исследований.

Результаты проведенного исследования убедительно доказали, что большая часть врачей в клинической практике придерживается циклической схемы назначения рифаксими-α — на протяже-

нии 7 дней один раз в месяц, при этом у пациентов с НДБ отмечается высокая приверженность к такой схеме лечения.

Полученные данные в отношении уменьшения интенсивности симптомов НДБ согласуются с результатами контролируемых рандомизированных исследований [13, 20–22].

Ранее проведенные исследования также продемонстрировали, что повторные курсы лечения не приводят к увеличению частоты побочных явлений в сравнении с контрольными группами пациентов, которые не получали рифаксими-α либо получали плацебо [9]. По данным литературы, частота нежелательных явлений составляет менее 1% [22, 23], что подтверждается полученными нами данными.

Заключение

Таким образом, большинство врачей общей практики назначают больным с НДБ повторные курсы лечения рифаксимином-α. Такой подход к лечению данного заболевания оправдан, поскольку приводит к достоверному уменьшению интенсивности основных симптомов и не повышает частоту развития побочных эффектов.

подавляющее большинство пациентов демонстрирует высокую приверженность предложенной схеме лечения.

Литература /References

1. Stollman N., Raskin J.B. Diverticular disease of the colon. *Lancet*. 2004;363(9409):631–9.
2. Jun S., Stollman N. Epidemiology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(4):529–42.
3. Parks T.G. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol*. 1975;4:53–69.
4. Bolster L.T., Papagrigoriadis S. Diverticular disease has an impact on quality of life — results of a preliminary study. *Colorectal Dis*. 2003;5:320–3.

5. Kohler L., Sauerland S., Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc.* 1999;13:430–6.
6. Stollman N.H., Raskin J.B. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3110–21.
7. Mizuki A., Nagata H., Tatemichi M., Kaneda S., et al. The out-patient management of patients with acute mild-to-moderate colonic diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:889–97.
8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(1):65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Vasilyev S.V., Grigoryev E.G., Dudka V.V., et al. Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(1):65–80 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80
9. Bianchi M., Festa V., Moretti A., et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:902–10.
10. Инструкция по медицинскому применению АЛФА НОРМИКС® (ALFA NORMIX®). Справочник Видаль URL: https://www.vidal.ru/drugs/alfa_%20normix__11133 (Режим доступа май 2019). [Instructions for medical use of ALFA NORMIX®. Vidal Handbook URL: https://www.vidal.ru/drugs/alfa_%20normix__11133 (Access mode May 2019). in Russ.]
11. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491–9.
12. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общ. ред. А.Г. Гилмана, Пер. с англ. М.: Практика, 2006:53. [Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman. Ed. A.G. Gilman. M.: Praktika, 2006: 53 p. In Russ.]
13. Colecchia A., Vestito A., Pasqui F., Mazzella G., Roda E., et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):264–9.
14. Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H., Chan K.A. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008 Apr;28(4):437–43.
15. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva, 2003. 230 p. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>
16. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67–74.
17. D'Inca R., Pomerri F., Vettorato M.G., Dal Pont E., Di Leo V., Ferronato A., et al. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 1;25(7):771–9.
18. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
19. Epstein M. On behalf of ISPE. Guidelines for Good Pharmacoeconomics Practices (GPP). *Pharmacoeconomics and Drug Safety.* 2005;14:589–95.
20. Latella G., Pimpo M.T., Sottili S., et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:55–62.
21. Papi C., Ciaco A., Koch M., Capurso L. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:33.
22. Stallinger S., Eller N. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126:9–14.
23. Zaniolo O., Eandi M. Rifaximin in treatment of diverticular disease: therapeutic and economic potential. *Farmeconomia percorsi terapeutici.* 2005;6(1):5–20.
24. Simpson J., Spiller R. Colonic diverticular disease. *Clin Evid.* 2004;(12):599–609.

Сведения об авторах

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: polouektova@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Королев Александр Владимирович* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: akorolew7@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Семенова Татьяна Ивановна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ПО «Псковская городская больница».

Контактная информация: doksemenova@yandex.ru; 180016, г. Псков, ул. Коммунальная, д. 23.

Шейн Максим Владимирович — врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр “Столица”».

Контактная информация: maximsh1@rambler.ru; 119313, г. Москва, Ленинский проспект, д. 90.

Лексикова Галина Николаевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ МО «Чеховская ЦРП».

Контактная информация: lekcy2010@rambler.ru; 142301, Московская область, г. Чехов, ул. Пионерская, д. 2.

Токарева Ольга Анатольевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ МО «Ногинская центральная районная больница», Поликлиника № 2.

Контактная информация: olya-tokareva-73@mail.ru; 142403, Московская область, г. Ногинск, ул. Ремесленная, д. 1-6.

Давыдова Ольга Евгеньевна — врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Doctorproct@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Андреев Павел Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pashaandreev@yandex.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Каторкин Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, врач-колопроктолог, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katorkinse@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Чернов Андрей Алексеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: proctologhsam@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Журавлев Андрей Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: andreyp82@mail.ru; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Aleksandr V. Korolev* — Doctor, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Department of Propeaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: akorolew7@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Tatyana I. Semenova — Departmental Head, Gastroenterology department, Pskov City Hospital.

Contact information: doksemenova@yandex.ru; 180016, Pskov, 23 Kommunalnaya str.

Maksim V. Shein — Gastroenterologist, Stolitsa Medical Centre.

Contact information: maximsh1@rambler.ru; 119313, Moscow, 90 Leninsky ave.

Galina N. Leksikova — Gastroenterologist, Chekhovskaya Central District Polyclinic,

Contact information: lekcy2010@rambler.ru; 142301, Chekhov, 2 Pionerskaya str.

Olga A. Tokareva — Gastroenterologist, Noginsk Central District Hospital, Polyclinic No. 2.

Contact information: olya-tokareva-73@mail.ru; 142403, Noginsk, 1b Remeslennaya str.

Olga E. Davydova — Coloproctologist, Samara State Medical University.

Contact information: Doctorproct@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Pavel S. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Samara State Medical University. Contact information:

pashaandreev@yandex.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Sergey E. Katorkin — Dr. Sci. (Med.), Coloproctologist, Departmental Head, Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University.

Contact information: katorkinse@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Andrey A. Chernov — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Samara State Medical University.

Contact information: proctologhsam@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Andrey V. Zhuravlev — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Samara State Medical University.

Contact information: andreyp82@mail.ru; 443099, Samara, 89 Chapaevskaya str.

Сек Ок Сун — врач-гастроэнтеролог ГУП «Петербургский метрополитен».

Контактная информация: doctor_asia@mail.ru;
198216, г. Санкт-Петербург, Трамвайный проспект, д. 22, корп. 2.

Копина Алефтина Анатольевна — врач-гастроэнтеролог КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4».

Контактная информация: kopnina.56@mail.ru;
660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 4.

Самохина Наталья Юрьевна — врач-гастроэнтеролог КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 4».

Контактная информация: sam_nyu@mail.ru;
660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр. 4.

Горожанкина Юлия Вадимовна — врач-гастроэнтеролог многопрофильной медицинской клиники «СОВА».

Контактная информация: j.gorojankina@gmail.com;
410056, г. Саратов, ул. Сакко и Ванцетти, д. 59.

Самигуллин Марсель Фаикович — кандидат медицинских наук, доцент, врач-гастроэнтеролог-эндоскопист ООО «КОРЛ».

Контактная информация: 9363926@mail.ru;
420059, г. Казань, ул. Даурская, д. 12.

Грошин 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>

Борисова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог ГБКУЗ ЯО «Городская больница им. Н. А. Семашко».

Контактная информация: gastro67@rambler.ru;
150002, г. Ярославль, ул. Семашко, д. 7.

Петрова Татьяна Алексеевна — врач-гастроэнтеролог «Окружная больница Костромского округа № 1».

Контактная информация: belunkin81@mail.ru;
156002, г. Кострома, ул. Спасокукоцкого, д. 29/62.

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский Центр «Лотос»».

Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Труда, д. 187-б.

Медников Сергей Васильевич — врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Медико-санитарная часть № 8 ФМБА».

Контактная информация: sero.10@mail.ru;
142203, г. Серпухов, ул. Весенняя, д. 10.

Смагина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», врач-гастроэнтеролог, «Клиника профессора Кинзерского».

Контактная информация: nsmagina@yandex.ru;
454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Sek Ok Sun — Gastroenterologist, St. Petersburg Metropolitan.

Contact information: doctor_asia@mail.ru;
198216, St. Petersburg, 22/2 Tramvayniy ave.

Aleftina A. Kopina — Gastroenterologist, Krasnoyarsk City Polyclinic No. 4.

Contact information: kopnina.56@mail.ru;
660062, Krasnoyarsk, 17 bld.4 Kurchatova str.

Natalya Yu. Samokhina — Gastroenterologist, Krasnoyarsk City Polyclinic No. 4.

Contact information: sam_nyu@mail.ru;
660062, Krasnoyarsk, 17 bld.4 Kurchatova str.

Yuliya V. Gorozhankina — Gastroenterologist, SOVA Multi-specialised Medical Clinic.

Contact information: j.gorojankina@gmail.com;
410056, Saratov, 59 Sakko i Vantsetti str.

Marsel F. Samigullin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Gastroenterology and Endoscopy Specialist, KORL LLC.

Contact information: 9363926@mail.ru;
420059, Kazan, 12 Daurskaya str.

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>

Elena N. Borisova — Gastroenterologist, City hospital named after N. A. Semashko.

Contact information: gastro67@rambler.ru;
150002, Yaroslavl, 7 Semashko str.

Tatyana A. Petrova — Gastroenterologist, District Hospital of Kostroma District No.1.

Contact information: belunkin81@mail.ru;
156002, Kostroma, 29/60 Spasokukotskogo str.

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Head, LLC MC “Lotus” Center for Gastroenterology and Hepatology.

Contact information: irina_pirogova@inbox.ru;
454080, Chelyabinsk, Truda str., 187-b

Sergey V. Mednikov — Gastroenterologist, Medical-sanitary Unit No. 8 of the Federal Bio-Medical Agency.

Contact information: sero.10@mail.ru;
142203, Serpukhov, 10 Vesennyaya str.

Natalya V. Smagina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Therapy department, South Ural State Medical University, Gastroenterologist, Professor Kinzersky's Clinic.

Contact information: nsmagina@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo str.

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии ИДПО, декан института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4».
Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru; 454076, г. Челябинск, улица Воровского, д. 70.

Смирнова Наталья Владимировна — врач-гастроэнтеролог ОГБУЗ «КОКБ им. Е. И. Королева».
Контактная информация: n_mitina75@mail.ru; 156013, г. Кострома, пр-т Мира, д. 114.

Кирсанова Людмила Григорьевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ», КДЦ.
Контактная информация: pab1960@mail.ru; 109240, г. Москва, ул. Яузская, д. 11.

Малютина Наталья Михайловна — врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр диагностики и лечения».
Контактная информация: vicmal@yandex.ru; 140186, Московская область, г. Жуковский, ул. Гудкова, д. 2 а, оф. 311.

Смирнова Марина Александровна — врач-гастроэнтеролог МАУЗ ТКЗ ГКБ № 1.
Контактная информация: docmarina@rambler.ru; 454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 16.

Шлейкова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог МЦ «Венозная эстетическая хирургия».
Контактная информация: shleikova@mail.ru; 454004, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 165; 454007, г. Челябинск, проспект Ленина, д. 18.

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/0000-0001-9927-8798>

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof., Therapeutic Department, Dean, Institute of Further Vocational Education, South Ural State Medical University, Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital No. 4.
Contact information: aiman-ss@yandex.ru; 454076, Chelyabinsk, 70 Vorovskogo str.

Natalya V. Smirnova — Gastroenterologist, Kostroma Regional Clinical Hospital named after E. I. Korolev.
Contact information: n_mitina75@mail.ru; 156013, Kostroma, 114 Mira ave.

Lyudmila G. Kirsanova — Gastroenterologist, City Clinical Hospital named after I. V. Davydovsky of the Moscow Department of Healthcare, Clinical Diagnostic Centre.
Contact information: pab1960@mail.ru; 109240, Moscow, 11 Yauzskaya str.

Natalia M. Malyutina — Gastroenterologist, Medical Centre of Diagnostics and Therapy.
Contact information: vicmal@yandex.ru; 140186, Zhukovsky, 2a Gudkova str., office 311.

Marina A. Smirnova — Gastroenterologist, City Clinical Hospital No. 1.
Contact information: docmarina@rambler.ru; 454080, Chelyabinsk, 16 Vorovskogo str.

Elena N. Shleikova — Gastroenterologist, Medical Centre “Venous esthetical surgery”,
Contact information: shleikova@mail.ru; 454004, Chelyabinsk, 165 Bratiev Kashirinykh str., 454007, Chelyabinsk, 18 Lenina ave.

Vadimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department and Head of the V. H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Поступила: 24.02.2019 Принята: 03.02.2019 Опубликовано: 28.02.2020
Submitted: 24.12.2019 Accepted: 03.02.2019 Published: 28.02.2020



Восстановление метаболической активности микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой

О.Ю. Зольникова*, Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина

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

Цель исследования: изучить возможности коррекции содержания и профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале у пациентов, страдающих аллергической бронхиальной астмой.

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов аллергической бронхиальной астмой (БА). Всем пациентам проведен общепринятый спектр клинико-лабораторных исследований, функциональные дыхательные тесты и водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления СИБР. Спектр КЦЖК определялся методом газожидкостного хроматографического анализа. Всем больным БА проводилась стандартная базисная терапия комбинированными препаратами, содержащими бета-2-адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды. Для лечения СИБР 10 пациентам назначали рифаксимин-α в дозе 200 мг × 3 раза в день 7 дней, 10 пациентам был назначен рифаксимин-α в той же дозе с последующим приемом пробиотического препарата Лактобаланс, содержащего не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ($3,0 \times 10^9$ КОЕ/капс.): *Lactobacillus gassery* KS-13, *Lactobacillus gasser* LAC-343, *Lactobacillus ramnosus* LCS-742, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, *Bifidobacterium longum* MM-2, *Bifidobacterium longum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium infantis* M-63, *Bifidobacterium breve* M16V тип T, *Bifidobacterium lactis* B1-04 по 1 капсуле 3 раза в день на протяжении 1 месяца. 10 пациентам без СИБР в составе комплексной терапии БА был назначен пробиотик курсом 1 месяц. Исследование КЦЖК проводили во всех группах сразу по окончании приема пробиотика (через 1 месяц).

Результаты. У всех пациентов отмечена нормализация спектра КЦЖК и анаэробного индекса. У пациентов без СИБР на фоне приема пробиотика выявлено увеличение общего содержания КЦЖК ($p < 0,001$), уксусной и масляной кислоты ($p < 0,001$). Назначение пробиотика после курса рифаксимин-α привело к уменьшению относительного количества изокилот и отношения изокилоты/кислоты в сравнении с пациентами, получавшими для лечения СИБР только рифаксимин-α ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность медикаментозного воздействия на состав и количество активных бактериальных метаболитов кишечного биотопа, что свидетельствует в пользу восстановления микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: бронхиальная астма, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота, пробиотики, СИБР

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И. Восстановление метаболической активности микробиоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):26–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-26-33>.

Recovery of the Intestinal Microbiota Metabolic Activity in Patients with Bronchial Asthma

Oksana Yu. Zolnikova*, Nino D. Potskhverashvili, Nataliya I. Kokina

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

Aim. To investigate the feasibility of correcting the content and profile of short-chain fatty acids (SCFA) in feces of patients suffering from allergic bronchial asthma.

Materials and methods. The study included 30 patients with allergic bronchial asthma (BA). All patients underwent a generally accepted range of clinical laboratory tests, functional respiratory tests and a hydrogen breath test with lactulose to detect SIBO. The SCFA spectrum was determined by gas-liquid chromatographic analysis. All patients with BA underwent standard basic therapy with combined preparations containing long-acting

beta-2-adrenergic agonists and inhaled glucocorticoids. For the treatment of SIBO, 10 patients were prescribed rifaximin- α at a dose of 200 mg $\times$ 3 times a day for 7 days, 10 patients were prescribed rifaximin- α at the same dose, followed by the administration of the *Lactobalans* drug containing at least 3.0×10^9 CFU/caps. probiotic microorganisms (*Lactobacillus gassery* KS-13, *Lactobacillus gasser* LAC-343, *Lactobacillus ramnosus* LCS-742, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, *Bifidobacterium longum* MM-2, *Bifidobacterium longum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium biumidum* BB536 Strain M, *Bifidobacterium biumidum biumidum* BB536 Strain M, *lactis* B1-04) in 1 capsule once a day for 1 month. A probiotic course of 1 month was assigned to 10 patients without SIBO as part of the complex treatment of BA. The study of SCFA was carried out in all groups immediately after the end of probiotic therapy (after 1 month).

Results. All patients demonstrated normalisation of the SCFA spectrum and anaerobic index. In patients without SIBO, during a probiotic therapy, an increase in the total content of SCFA ($p < 0.001$), acetic and butyric acid ($p < 0.001$) was revealed. The administration of a probiotic after a course of rifaximin- α led to a decrease in the relative amount of isoacids and the isoacids/acids ratio in comparison with patients who received rifaximin- α only for treatment of SIBO ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results demonstrate the potential of drugs in affecting the composition and number of active bacterial metabolites of the intestinal biotope, which indicates the restoration of intestinal microbiocenosis.

Keywords: bronchial asthma, short-chain fatty acids, microbiota, probiotics, SIBO

Conflicts of Interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zolnikova O.Yu., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I. Recovery of the Intestinal Microbiota Metabolic Activity in Patients with Bronchial Asthma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):26–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-26-33>.

Введение

Желудочно-кишечный тракт содержит большую по количеству, сложную и динамичную популяцию микроорганизмов, которые оказывают заметное влияние на здоровье человека [1–4]. Взаимосвязь кишечной микробиоты и продуктов ее метаболизма с организмом хозяина играет ключевую роль в созревании иммунной системы, пищеварении, детоксикации, производстве витаминов и предотвращении адгезии патогенных бактерий [2, 5–7]. Из всего спектра бактериальных метаболитов (газов, окси- и дикарбоновых кислот, биогенных аминов, аминокислот и др.) наибольшую функциональную значимость имеют короткоцепочечные жирные кислоты [7–9]. Они представляют собой монокарбоновые кислоты, содержащие от одного до шести атомов углерода. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — уксусная, пропионовая и масляная — образуются в толстой кишке сахаролитической микрофлорой путем бактериальной ферментации неперевариваемых волокон [7, 8]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что изменение состава кишечной микробиоты или же низкое биологическое разнообразие микроорганизмов связано с уменьшением продукции КЦЖК, что, в свою очередь, приводит к поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа и формированию провоспалительных реакций [5, 8, 9–11]. Молекулярные механизмы, с помощью которых КЦЖК уменьшают Th-2 опосредованные иммунные реакции, постоянно уточняются. Установлена возможность влияния КЦЖК на активность ядерного фактора транскрипции, фактора некроза опухоли-альфа, путем взаимодействия с рецепторами распознавания антигенных структур, G-белковыми рецепто-

рами полиморфноядерных нейтрофилов и другими рецепторами [3, 8, 9]. Количество и соотношение КЦЖК отражают не только состав, но и функциональную активность бактериальных представителей кишечного биотопа [8,9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности коррекции содержания и профиля КЦЖК в кале у пациентов, страдающих аллергической бронхиальной астмой.

Материалы и методы

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

В исследовании участвовали 30 пациентов с аллергической бронхиальной астмой в стадии обострения, не принимавшие на протяжении предшествующих 3 месяцев антибактериальные препараты, а также пробиотики и пребиотики, ингибиторы протонной помпы и сахароснижающие препараты. Всем пациентам проведены общепринятые клинико-лабораторные исследования, включавшие анализ крови, мокроты и мочи, биохимический анализ крови, исследование уровня иммуноглобулинов (класса A, G, E), С-реактивного белка, рентгенологическое исследование легких, функцию внешнего дыхания. С целью диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) проводили водородный дыхательный тест с лактулозой с помощью

Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd). Для лечения бронхиальной астмы проводили стандартную базисную терапию комбинированными препаратами, содержащими бета-2-адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды. Для лечения СИБР 10 пациентам назначали рифаксимин-α в дозе 200 мг 3 раза в день 7 дней, 10 больным был назначен рифаксимин-α в той же дозе с последующим приемом пробиотического препарата Лактобаланс, содержащего не менее 3 млрд пробиотических микроорганизмов ($3,0 \times 10^9$ КОЕ/капс.): *Lactobacillus gassery KS-13*, *Lactobacillus gasser LAC-343*, *Lactobacillus ramosus LCS-742*, *Bifidobacterium bifidum G9-1*, *Bifidobacterium longum MM-2*, *Bifidobacterium longum BB536 Strain M*, *Bifidobacterium infantis M-63*, *Bifidobacterium breve M16V mun T*, *Bifidobacterium lactis B1-04* по 1 капсуле в день на протяжении 1 месяца. 10 пациентам без СИБР в составе комплексной терапии БА был назначен Лактобаланс по 1 капсуле в день курсом 1 месяц.

Спектр КЦЖК определяли методом газожидкостного хроматографического анализа. Исследование проводилось на газовом хроматографе «Хромос GX-1000 с детектором ионизации в пламени». Оценивали абсолютное и относительное содержание уксусной (C_2), пропионовой (C_3) и масляной (C_4) кислот, уровень изокилот и отношение содержания изокилот к кислотам (изоCn/Cn), а также значения анаэробного индекса ($\text{АИ} = (C_3 + C_4) / C_2$).

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

Результаты исследования

На первом этапе исследования изучали уровень и спектр КЦЖК в кале у пациентов аллергической и неаллергической БА и группы здоровых добровольцев. Результаты данного исследования опубликованы ранее [11]. У больных БА (вне зависимости от фенотипа заболевания) было продемонстрировано значительное снижение общего содержания КЦЖК ($p < 0,001$), а также абсолютных концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислот ($p < 0,001$). Выявлен измененный спектр КЦЖК: у 84 % пациентов определен аэробный метаболизм микрофлоры, у 16 % больных спектр КЦЖК соответствовал повышению метаболической активности аэробной микрофлоры. Значения анаэробного индекса изменялись в соответствии с метаболическим профилем КЦЖК. Зарегистрировано резкое смещение индекса в сторону отрицательных значений при анаэробном типе ($p < 0,01$) и в зону противоположных значений — при аэробном типе [11].

После получения результатов первого этапа исследования нами предприняты попытки коррекции состава микробиоты кишечника в группе лиц,

страдающих аллергической бронхиальной астмой. 30 пациентов аллергической астмой (16 женщин и 14 мужчин) средний возраст которых составил $37,7 \pm 10,1$ года, а длительность анамнеза $11,4 \pm 8,7$ года, были дополнительно тестированы при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой на наличие СИБР в тонкой кишке.

По результатам теста и проводимой терапии испытуемые были распределены на группы:

- первую группу составили 10 пациентов с положительным тестом на СИБР (СИБР (+)), получавших наряду со стандартной терапией лечения БА рифаксимин-α;

- вторая группа из 10 пациентов, также с положительным тестом на СИБР (СИБР (+)), получавших рифаксимин-α с последующим назначением пробиотика Лактобаланс;

- третья группа 10 пациентов аллергической астмой, у которых не был выявлен СИБР (СИБР (-)) в составе стандартной терапии для лечения БА принимали пробиотический препарат Лактобаланс.

В группу контроля вошли 17 здоровых добровольцев (средний возраст $37,6 \pm 9,5$ года, 9 женщин и 8 мужчин). Все группы сопоставимы между собой по возрасту ($p > 0,05$), полу ($p > 0,05$). Группы пациентов сопоставимы по длительности анамнеза ($p > 0,05$) и тяжести заболевания ($p > 0,05$).

Исследование КЦЖК проводили через 1 месяц от начала лечения (т.е. по окончании приема пробиотического препарата).

По результатам исследования выявлено, что назначение терапии, направленной на лечение СИБР, способствовало уменьшению количества изокилот и снижению уровня пропионовой кислоты у пациентов, принимающих пролонгированную терапию (антибиотик + пробиотик). Уровень остальных КЦЖК, а также общее их содержание после лечения в этих группах не изменились (табл. 1).

У пациентов третьей группы (СИБР (-)), которые не нуждались в назначении антибактериального препарата, выявлено достоверное увеличение общего содержания КЦЖК (рис. 1, табл. 2). Выявлено увеличение количества уксусной и масляной кислот, отмечено снижение изокилот (табл. 2).

При определении спектра КЦЖК после терапии, направленной на коррекцию микробиоты кишечного биотопа, соотношение КЦЖК — уксусной: пропионовой: масляной у всех исследуемых пациентов было неотличимо от группы контроля (табл. 3, рис. 2). Результаты контрольной группы получены на первом этапе исследования [11].

В группе лиц, принимавших рифаксимин-α + Лактобаланс, значимо снизилось относительное содержание изокилот и соотношения изокилоты/кислоты при сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) и с группой, получавшей только рифаксимин-α ($p < 0,05$). Снижение этих показателей также было выявлено у пациентов, принимавших только Лактобаланс, что демонстрирует

Таблица 1. Уровень КЦЖК у пациентов аллергической бронхиальной астмой до и после лечения СИБР

Table 1. SCFA levels in patients with allergic bronchial asthma before and after SIBO treatment.

Параметр Parameter	Аллергическая астма СИБР (+), до лечения Allergic asthma SIBO (+), before treatment	Аллергическая астма СИБР (+), после лечения Allergic asthma SIBO (+), after treatment	
		rifaximin-α + Lactobalance	rifaximin-α +
Общее содержание, мг/г Total content, mg/g	3.28 [1.14; 5.43]	2.59 [2.05; 3.13]	2.07 [1.95; 7.05]
Уксусная к-та (C ₂), мг/г Acetic acid (C ₂), mg/g	1.66 [0.54; 2.78]	1.58 [1.23; 1.92]	1.25 [0.04; 4.5]
Пропионовая к-та (C ₃), мг/г Propionic acid (C ₃), mg/g	0.76 [0.26; 1.25]	0.19** [0.15; 0.23]	0.24 [0.02; 0.73]
Масляная к-та (C ₄), мг/г Butanoic acid (C ₄), mg/g	0.54 [0.20; 0.87]	0.56 [0.42; 0.69]	0.42 [0.01; 1.6]
Изокислоты (Cn), мг/г Isoacids (Cn), mg/g	0.23 [0.1; 0.37]	0.12* [0.08; 0.15]	0.11* [0.08; 0.12]

Примечание. Критерий Манна – Уитни * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении с группой до лечения.

Note. Mann-Whitney test * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ when compared with the group before treatment.

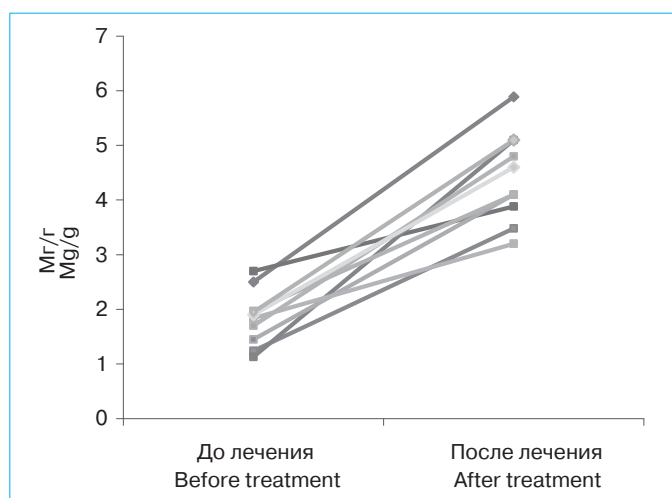


Рис. 1. Содержание короткоцепочечных жирных кислот у пациентов атопической астмой без СИБР до и после терапии пробиотиком

Fig. 1. Short-chain fatty acid content in patients with atopic asthma without SIBO before and after probiotic therapy

улучшение преэпителиального и эпителиального уровня кишки в ответ на терапию пробиотиком.

Проводимое лечение также способствовало нормализации значений анаэробного индекса во всех исследуемых группах ($p > 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

Комменсальная микробиота находится в постоянном взаимодействии с иммунной системой, обучая иммунные клетки реагировать на антигены [1, 2, 7]. Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также другие типы клеток, включая эпи-

телиальные клетки, находятся в тесном контакте с микробиотой, экспрессируя мембранные и внутриклеточные белки, распознающие антигены [3, 7, 9]. Установлено, что высокое биологическое разнообразие микроорганизмов кишечника способствует адекватному производству КЦЖК, индуцирует иммунные регуляторные пути и способствует противовоспалительному ответу [6–9]. Напротив, низкое биологическое разнообразие микроорганизмов кишечника связано с уменьшением производства КЦЖК, что приводит к сдвигу в сторону Т-хелперов 2-го типа и формированию провоспалительного иммунного ответа [1, 4, 6–9].

Таблица 2. Уровень КЦЖК у пациентов аллергической бронхиальной астмой без СИБР до и после лечения пробиотиком

Table 2. SCFA levels in patients with allergic bronchial asthma without SIBO before and after probiotic treatment

Параметр Parameter	Аллергическая астма СИБР (-), до лечения Allergic asthma SIBO (-), before treatment	Аллергическая астма СИБР (-), после лечения Allergic asthma SIBO (-), after treatment	<i>p</i>
Общее содержание, мг/г Total content, mg/g	1.84 [1.48; 2.21]	4.42 [3.8; 5.01]	<0.001
Уксусная к-та (C ₂), мг/г Acetic acid (C ₂), mg/g	0.95 [0.62; 1.29]	2.88 [1.15; 4.62]	<0.001
Пропионовая к-та (C ₃), мг/г Propionic acid (C ₃), mg/g	0.36 [0.19; 0.52]	0.45 [0.02; 0.88]	0.29
Масляная к-та (C ₄), мг/г Butanoic acid (C ₄), mg/g	0.23 [0.11; 0.35]	1.01 [0.06; 1.96]	<0.001
Изокислоты (Cn), мг/г Isoacids (Cn), mg/g	0.39 [0.07; 0.71]	0.03 [0.0; 0.05]	<0.05

Таблица 3. Спектр КЦЖК в исследуемых группах после проведенного лечения

Table 3. SCFA in the study groups after treatment

Кислоты Acid	Группа контроля Control group	Аллергическая астма СИБР (+) Allergic asthma SIBO (+)		Аллергическая астма СИБР (-), Лактобаланс Allergic asthma SIBO (-), Lactobalance
		рифаксимин-α + Лактобаланс rifaximin-α + Lactobalance	рифаксимин-α rifaximin-α +	
Уксусная к-та (C ₂), ед. Acetic acid (C ₂), u	0.64 [0.55; 0.73]	0.67 [0.66; 0.68]	0.64 [0.56; 0.71]	0.66 [0.59; 0.73]
Пропионовая к-та (C ₃), ед. Propionic acid (C ₃), mg/g	0.19 [0.17; 0.2]	0.18 [0.17; 0.19]	0.17 [0.12; 0.19]	0.11 [0.08; 0.12]
Масляная к-та (C ₄), ед. Butanoic acid (C ₄), mg/g	0.17 [0.14; 0.21]	0.14 [0.12; 0.15]	0.19 [0.11; 0.28]	0.23 [0.18; 0.27]
Изокислоты (Cn), ед. Isoacids (Cn), u	0.059 [0.05; 0.06]	0.04** [0.03; 0.05]	0.09[^] [0.06; 0.26]	0.008*** [0.002; 0.001]
ИзоCn/Cn, ед. IsoCn/Cn, u	0.45 [0.35; 0.54]	0.17*** [0.12; 0.23]	0.50[^] [0.4; 1.4]	0.035*** [0.01; 0.06]
Анаэробный индекс, ед. Anaerobic index, units	-0.55 [-0.64; -0.46]	-0.48 [-0.49; -0.46]	-0.55 [-0.74; -0.36]	-0.50 [-0.65; -0.34]

Примечание. Критерий Манна — Уитни *** — $p < 0.001$, ** — $p < 0.01$, при сравнении с группой контроля; [^] — $p < 0.05$ при сравнении рифаксимин-α + Лактобаланс.

Note. Mann-Whitney test *** — $p < 0.001$, ** — $p < 0.01$, when compared with the control group; [^] — $p < 0.05$ when in rifaximin-α + Lactobalance comparing.

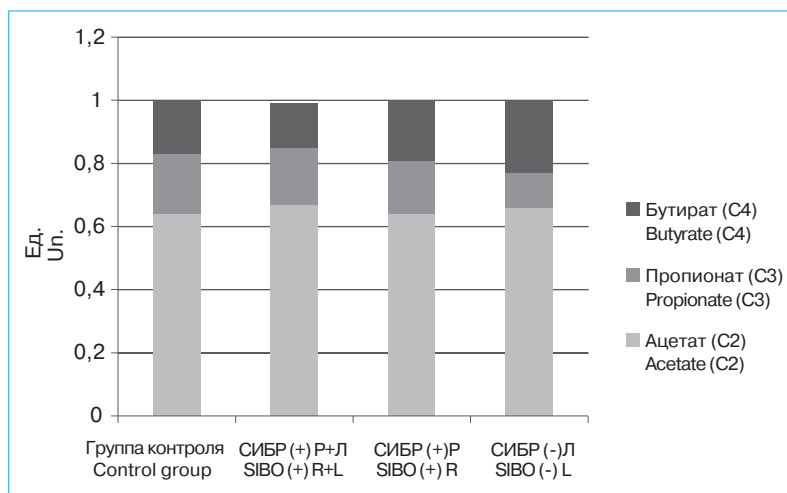


Рис. 2. Профиль короткоцепочечных жирных кислот в исследуемых группах

Fig. 2. Short-chain fatty acid profile in the study groups

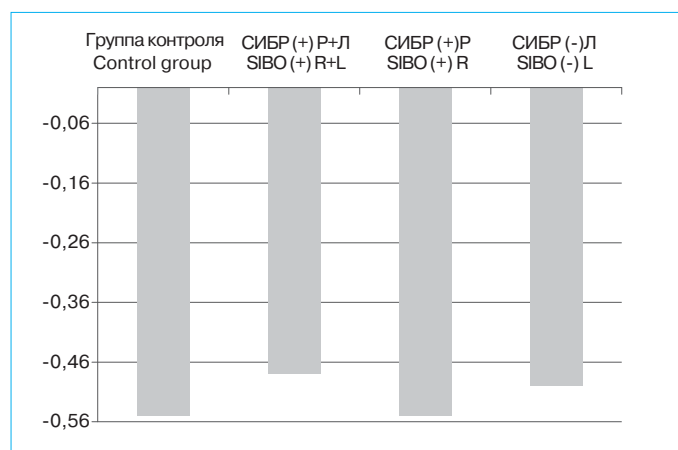


Рис. 3. Значения анаэробного индекса после лечения

Fig. 3. Anaerobic index after treatment

Как уже было сказано ранее, у пациентов с БА изменения КЦЖК указывают на нарушения микробиоценоза кишечного биотопа [8, 9, 11]. Это может быть одной из причин развития заболевания, а также, возможно, следствием изменений выведения CO_2 и H_2 в результате нарушений вентиляции и перфузии легких при БА, приводящих в смещению окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды кишечника [13]. Наличие СИБР в тонкой кишке у большинства пациентов с аллергической БА (по нашим данным — 63 %) свидетельствует о более выраженных нарушениях микробного сообщества и может рассматриваться как фактор, отягощающий течение БА [10, 12].

Результатом представленного исследования являются выявленные изменения синтеза КЦЖК на фоне лечения СИБР двумя схемами (антибиотик и антибиотик + пробиотик), а также на фоне назначения пробиотического препарата пациентам без СИБР.

Прием пробиотика Лактобаланс после курса рифаксимин-α привел к уменьшению относительного количества изокилот и отношения изокилоты/кислоты в сравнении с пациентами, получавшими для лечения СИБР только рифаксимин-α ($p < 0,05$). Аналогичные изменения ($p < 0,001$) были получены и у пациентов, принимавших в составе комплексной терапии БА пробиотический препарат. Полученные результаты в целом отражают положительное влияние пробиотических культур на состояние слизистой оболочки кишки и свидетельствуют о восстановлении презептимального и эпителиального слоя, а также о нормализации состава микробиоты, обладающей протеолитической активностью [4, 5, 8, 9].

После лечения СИБР (в течение 1 месяца) изменений содержания КЦЖК в кале не выявлено. На наш взгляд, это связано в первую очередь с наличием СИБР в тонкой кишке, отражающем

значительную дестабилизацию микробного сообщества кишечного биотопа. Назначение этим пациентам антибактериального препарата, с одной стороны, привело к селективной контаминации тонкой кишки, что в итоге способствовало нормализации профиля КЦЖК. С другой стороны, это не позволило в указанный интервал времени увеличить образование бактериями КЦЖК.

У пациентов третьей группы, получавших в составе комплексной терапии БА пробиотик, в короткий период наблюдения было выявлено значимое увеличение общего содержания КЦЖК ($p < 0,001$), уксусной и масляной кислоты ($p < 0,001$), что демонстрирует положительное действие пробиотического препарата Лактобаланс по активации эндогенной флоры и нормализации ее метаболической активности.

У всех пациентов после лечения, направленного на модификацию состава микробиоты кишечника, спектр КЦЖК и значение анаэробного индекса были схожи с группой контроля ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют потенциальную возможность медикаментозного воздействия на состав и количество активных бактериальных метаболитов кишечного биотопа. Продемонстрированные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения изменений кишечной микробиоты у больных с разными фенотипами БА. Очевидно, что для достижения референсных значений количества КЦЖК необходим более длительный прием пробиотика. Дальнейшие исследования позволят уточнить, возможно ли изменение количества и спектра КЦЖК в случае назначения пациентам с БА и СИБР только пробиотического препарата, а также влияет ли коррекция микрофлоры на течение БА.

Литература / References

1. Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129–34.
2. Ganesh B.P., Versalovic J. Luminal Conversion and Immunoregulation by Probiotics. *Front Pharmacol.* 2015;6:269–74.

Сведения об авторах

Зольникова Оксана Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ks.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

3. Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology.* 2013;18:447–54.
4. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* 2014;20(2):159–66. DOI: 10.1038/nm.3444
5. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J., et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):198–205.
6. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1984;38:293–313.
7. Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology.* 2013;18:447–54.
8. Cerdá B., Pérez M., Pérez-Santiago J. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front. Physiol.* 2016;7:51–65.
9. Sun M., Wu W., Liu Z. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2017;52:1–8.
10. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Кокина Н.И., Джахья Н.Л., Седова А.В., Бувеева Е.Л., Трухманов А.С. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(4):47–54. [Potskherashvili N.D., Zolnikova O.Y., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Bueverova E.L., Trukhmanov A.S. Small Bowel Bacterial Overgrowth Syndrome in Patients with Bronchial Asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(4):47–54 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54
11. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(2):53–9. [Zolnikova O.Y., Potskherashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Patients with Bronchial Asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):53–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59
12. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. *Ital J Med.* 2018; 12(4):260–4. DOI: 10.4081/itjm.2018.1040
13. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract. *Annu Rev. Microbiol.* 1984;38:293–313.

Information about the authors

Oksana Yu. Zolnikova* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

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

Контактная информация: nino.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

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

Контактная информация: kokinanatalia@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Nino D. Potskhverashvili — doctor, Pulmonology Department, Clinic for Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Nataliya I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Departmental Head, Pulmonology Department, Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: kokinanatalia@gmail.com; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Поступила: 02.09.2019 Принята: 03.10.2019 Опубликовано: 28.02.2020

Submitted: 02.09.2019 Accepted: 03.10.2019 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Анальная инконтиненция после передней резекции прямой кишки по поводу рака

О.И. Кит, Е.Н. Колесников, М.А. Аверкин*, С.В. Санамянц, А.В. Снежко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель исследования: изучение функции анального сфинктера после выполнения передней резекции прямой кишки по поводу рака.

Материалы и методы. В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте изучение функции анального сфинктера проведено у 144 больных раком прямой кишки, поровну у 72 мужчин и 72 женщин. Всем пациентам была выполнена передняя резекция прямой кишки R0 с тотальной мезоректумэктомией и формированием превентивной илеостомы. Для объективной оценки функции удержания кишечного содержимого использовали сфинктерометрию. Исследование выполняли с помощью манометрического комплекса с применением неперфузионного датчика водного наполнения по общепринятой методике.

Результаты. Нарушения нормальной работы сфинктерного аппарата отмечены у 24 (16,7 %) пациентов. Выполнение сфинктерометрии позволило объективно документировать нарушения в работе внутреннего и наружного анальных сфинктеров у мужчин и женщин и выявить имеющиеся различия. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большей частоте возникновения недостаточности анального сфинктера (НАС) у женщин в сравнении с мужчинами ($t \geq 2$, различия достоверны). Выявлено, что НАС чаще отмечалась при более «низкой» локализации анастомоза и проявления ее были более выраженными.

Выводы. Представленные данные по изучению функционирования сфинктерного аппарата прямой кишки после ее передней резекции по поводу рака свидетельствуют о наличии гендерных различий в частоте развития поздних осложнений после операций, а также важности учета локализации опухоли для выбора адекватного объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак прямой кишки, сфинктерометрия, недостаточность анального сфинктера

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кит О.И., Колесников Е.Н., Аверкин М.А., Санамянц С.В., Снежко А.В. Анальная инконтиненция после передней резекции прямой кишки по поводу рака. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):34–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-34-37>.

Anal Incontinence after Anterior Rectum Resection in Cancer Patients

Oleg I. Kit, Evgeny N. Kolesnikov, Mikhail A. Averkin*, Sergey V. Sanamyants, Aleksandr V. Snezhko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim. To study the functioning of the anal sphincter after performing anterior rectum resection in cancer patients.

Materials and methods. The anal sphincter function was studied in 144 patients with colorectal cancer, equally in 72 men and 72 women. The study was carried out at the Rostov Cancer Research Institute. All patients underwent R0 anterior rectum resection with the total mesorectumectomy and the formation of a preventive ileostomy. An assessment of the retention function was performed by sphincterometry using a manometric complex with a non-perfusion water-filling sensor according to the generally accepted method.

Results. Disturbances in the normal functioning of the sphincter were noted in 24 (16.7 %) patients. The use of sphincterometry allowed disturbances in the functioning of the internal and external anal sphincters in men and women to be identified, along with differences between the groups. The results indicate a higher incidence of anal incontinence (AI) in women compared to men ($t \geq 2$, the differences are significant). In addition, patients with a lower localisation of the anastomosis demonstrated a higher incidence of AI and more pronounced AI manifestations.

Conclusions. The obtained data on the functioning of the anal sphincter after anterior rectum resection in cancer patients indicate gender differences in the incidence of late complications after surgery, as well as the importance of taking into account the localisation of the tumour for selecting an adequate amount of surgical intervention.

Keywords: colorectal cancer, sphincterometry, anal incontinence

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

For citation: Kit O.I., Kolesnikov E.N., Averkin M.A., Sanamyants S.V., Snezhko A.V. Anal Incontinence after Anterior Rectum Resection in Cancer Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):34–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-34-37>.

Рак прямой кишки (РПК) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости. В России в 2018 году РПК диагностирован у 30 969 пациентов, у мужчин и женщин его доля составляет 5,5 и 4,5 % от всех злокачественных новообразований соответственно. За последние годы отмечен рост заболеваемости РПК как в России, так и в Южном федеральном округе [1, 2]. В основе лечения РПК лежит выполнение хирургических операций, наиболее предпочтительными из них являются сфинктеросохраняющие с формированием колоректального анастомоза, в том числе с использованием сшивающих аппаратов [3]. Среди них наиболее распространенным хирургическим вмешательством является передняя резекция прямой кишки. Однако в ряде случаев, особенно при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, выполнение такой операции чревато риском развития осложнений, совокупность которых отражается термином «синдром низкой передней резекции». Наиболее частым клиническим проявлением этого синдрома является нарушение удержания кишечного содержимого, основной причиной которого является недостаточность анального сфинктера (НАС). При выполнении низких передних резекций прямой кишки имеется вероятность повреждения ректального сфинктерного аппарата с развитием НАС. Актуальность этой проблемы определяется как органическими последствиями бесконтрольного выделения кала (раздражение и мацерация перианальной кожи и ягодичной области, инфекции половой и мочевыделительной систем), так и социальной дезадаптацией этой тяжелой категории пациентов. Значительное ухудшение качества жизни проявляется практически полной потерей трудоспособности, может привести к самоизоляции и депрессии. Коррекция проявлений НАС часто представляет собой сложную клиническую проблему и требует длительного и не всегда успешного лечения [4–7].

Материалы и методы

В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте изучение функции анального сфинктера проведено у 144 больных раком прямой кишки, поровну у 72 мужчин и 72 женщин. Возраст пациентов колебался в промежутке от 40 до 75 лет, у мужчин в среднем был $64,2 \pm 3,4$ и у женщин $65,7 \pm 3,2$ года. И у мужчин, и у женщин по системе TNM стадия заболевания преимущественно была IIB и IIIA, при колебаниях от I до IV. У большинства больных была отмечена средне- и нижеампулярная локализация опухоли в прямой кишке. Всем пациентам была выполнена передняя резекция прямой кишки R0 с тотальной мезоректумэктомией и формированием превентивной илеостомы, при этом у большинства из них были сформированы толстокишечные резервуары. Все колоректальные анастомозы формировали

с использованием циркулярных сшивающих аппаратов. Ликвидация илеостомы с реконструкцией тонкой кишки у 68,4% больных выполнялась через 3–4 месяца после передней резекции прямой кишки, у остальных в более поздние сроки, что было обусловлено проведением послеоперационных курсов химиотерапии. В целом пассаж по желудочно-кишечному тракту был восстановлен у всех пациентов в течение года.

Перед выполнением реконструктивной операции по ликвидации илеостомы у всех больных выполнялась ректоромано- или колоноскопия, а также изучались функциональные характеристики запирающего аппарата прямой кишки. Для объективной оценки функции удержания кишечного содержимого использовали сфинктерометрию. Исследование выполнялось с помощью манометрического комплекса с применением неперфузионного датчика водного наполнения по общепринятой методике. Выполнялась запись показателей давления в анальном канале в покое, затем при волевом сокращении анальных сфинктеров, при которых пациент произвольно сжимал мышцы тазового дна. Для количественного определения функциональных возможностей системы анальных сфинктеров учитывались следующие манометрические параметры: показатели давления в анальном канале в состоянии покоя (внутренний сфинктер) и при волевом усилии (наружный сфинктер), что позволяло оценить сократительную способность мышц наружного сфинктера и тазового дна и отражало тонус анальных сфинктеров. Нормальными показателями, обеспечивающими полноценную функцию удержания кишечного содержимого для внутреннего сфинктера у мужчин и женщин, считали показатели среднего давления покоя 43–61 и 41–63 мм рт. ст., а для наружного сфинктера — уровни среднего давления сокращения 106–190 и 88–146 мм рт. ст. соответственно согласно рекомендациям ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России [8–10].

При определении степени нарушения сфинктерного аппарата прямой кишки ориентировались на полученные данные сфинктерометрии и клинические проявления, согласно которым выделяли 3 степени НАС (недержание газов, недержание газов и жидкого стула, недержание плотных каловых масс) [5, 7].

Для математического анализа материалов исследования использовался *t*-критерий Стьюдента и статистический пакет Statistica для Windows 8.0.

Результаты

Данные проведенных манометрических исследований у больных РПК после выполнения передней резекции прямой кишки представлены в таблице.

Нарушения нормальной работы сфинктерного аппарата отмечены у 24 (16,7%) пациентов. У 15 больных отмечалась I, у 9 — II степень НАС.

Таблица. Показатели работы сфинктерного аппарата у мужчин и женщин

Table. Performance indicators of the sphincter in men and women

	Мужчины (n = 72) Men (n = 72)		Женщины (n = 72) Women (n = 72)	
	нормальная работа анального сфинктера normal operation of the anal sphincter	недостаточность анального сфинктера anal incontinence	нормальная работа анального сфинктера normal operation of the anal sphincter	недостаточность анального сфинктера anal incontinence
Внутренний сфинктер Internal sphincter	57 (79,2 %), ≥43 мм рт. ст. 57 (79.2 %), ≥43 mm Hg	15 (20,8 %), менее 43 мм рт. ст. 15 (20.8 %), <43 mm Hg	50 (69,4 %), ≥41–63 мм рт. ст. 50 (69.4 %), ≥41–63 mm Hg	22 (30,6 %), менее 41 мм рт. ст. 22 (30.6 %), <41 mm Hg
Наружный сфинктер External sphincter	61 (84,7 %), ≥106 мм рт. ст. 61 (84.7 %), ≥106 mm Hg	11 (15,3 %), менее 106 мм рт. ст. 11 (15.3 %), <106 mm Hg	43 (59,7 %), ≥88 мм рт. ст. 43 (59.7 %), ≥88 mm Hg	29 (40,3 %), менее 88 мм рт. ст. 29 (40.3 %), <88 mm Hg

Тяжелых нарушений функции анальных сфинктеров III степени не отмечено.

Полученные данные свидетельствуют об определенных гендерных различиях в частоте развития осложнений функционирования запирательных сфинктерных механизмов после передних резекций прямой кишки по поводу рака. Проблемы с удержанием кишечного содержимого отмечались чаще у женщин, чем у мужчин, соответственно у 16 и 8 пациентов. Выполнение сфинктерометрии позволило объективно документировать нарушения в работе внутреннего и наружного анальных сфинктеров у мужчин и женщин и выявить имеющиеся различия. При этом более выраженные проблемы с инконтиненцией у женщин в сравнении с мужчинами возникали чаще вследствие нарушения функции наружного анального сфинктера. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большей частоте возникновения НАС у женщин в сравнении с мужчинами ($t \geq 2$, различия достоверны).

Из оперированных 144 больных у 89 пациентов колоректальный анастомоз был сформирован на расстоянии от 8 до 14 см от ануса, у 55 на расстоянии от 4 до 7 см, что составило 61,8 и 38,2% соответственно. Выявлено, что НАС чаще отмечалась при более «низкой» локализации анастомоза и проявления ее были более выраженными. Так, при расстоянии от ануса до колоректального соустья от 4 до 7 см осложнения в виде НАС отмечены у 19 пациентов из 55, что составило 34,5%, и только у 5 пациентов из 89 при более проксимальном расположении анастомоза, что составило 5,6% ($t \geq 2$, различия достоверны). Пациентам с НАС были проведены курсы реабилитационной терапии, основанные на образовании биологической обратной связи (БОС-терапия) с положительным эффектом.

Выводы

Представленные данные по изучению функционирования сфинктерного аппарата прямой кишки

после ее передней резекции по поводу рака свидетельствуют о наличии гендерных различий в частоте развития поздних осложнений после операций, а также важности учета локализации опухоли для выбора адекватного объема хирургического вмешательства.

Литература / References

- Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В., Тарасов В.А., Кут О.И., Матишов Д.Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области (пространственно-временная статистика). Фундаментальные исследования. 2013;7–3:504–10. [Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Likhhtanskaya N.V., Tarasov V.A., Kut O.I., Matishov D.G. Analysis of the cancer incidence in the Rostov Oblast (spatio-temporal statistics). Fundamental'nye issledovaniya. 2013; 7–3: 504–10 (In Russ.).]
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019:250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Malignant neoplasms in Russia 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019:250 (In Russ.).]
- Кут О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. Пути улучшения результатов применения аппаратного анастомоза в хирургии рака прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;12:37–42. [Kut O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. Ways to improve the results of the mechanical anastomosis in surgery of colorectal cancer. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2013; 12:37–42 (In Russ.).]
- Фоменко О.Ю. Механизмы нарушения эвакуаторной и удерживающей функции при заболеваниях прямой кишки и направления патогенетически обоснованной диагностики и терапии: дисс. ... докт. мед. наук. М., 2017:257. [Fomenko O.Yu. Mechanisms of impaired evacuation and retention function in rectum diseases and the direction of pathogenetically substantiated diagnosis and therapy: Doctoral thesis. Moscow, 2017:257 (In Russ.).]
- Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Берсенева Е.А., Мудров А.А., Белоусова С.В. Сфинктерометрическая градация недостаточности анального сфинктера ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Колопроктология. 2016;4:54–9. [Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Berseneva E.A., Mudrov A.A., Belousova S.V. Sphincterometric grading of anal sphincter incompetence at the A. N. Ryzhikh National Research Centre for Coloproctology. Coloproctology. 2016;4:54–9 (In Russ.).]
- Glasgo S.C., Lowry A.C. Long-term outcomes of anal sphincter repair for fecal incontinence: a systematic review. Dis colon rectum. 2012;55(4):482–90. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182468c22

7. Pehl C., Seidl H., Scalercio N., Gundling F., Schmidt T., Schepp W., Labermeyer S. Accuracy of anorectal manometry in patients with fecal incontinence. *Digestion*. 2012;86(2):78–85. DOI: 10.1159/000338954
8. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Тумов А.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Аleshin Д.В. Сфинктерометрические показатели давления в анальном канале в норме ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. *Колопроктология*. 2016;2:32–6. [Shelygin Yu.A., Fomenko O.Yu., Titov A.Yu., Veselov V.V., Belousova S.V., Aleshin D.V. Normal sphincterometric indicators of pressure in the anal canal at the A. N. Ryzhikh National Research Centre for Coloproctology. *Coloproctology*. 2016;2:32–6 (In Russ.)].
9. Noetting J., Ratnapli S.K., Bharucha A.E., Harvey D.M., Ravi K., Zinsmeister A.R. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am. J. Gastroenterol*. 2012;107(10):1530–6. DOI: 10.1038/ajg.2012.221
10. Rao S.S., Azpiroz F., Diamant N., Enck P., Tougas G., Wald A. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol. Motil*. 2002;14(5):553–9.

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Колесников Евгений Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 с группой РЭМДЛ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>

Аверкин Михаил Александрович* — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой РЭМДЛ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4378-1508>

Санамянц Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой РЭМДЛ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63.

Снежко Александр Владимирович — доктор медицинских наук, врач-хирург, отделение абдоминальной онкологии №1 с группой РЭМДЛ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63.

Information about the authors

Oleg I. Kit — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, CEO, National Medical Research Centre for Oncology.

Contact information: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Evgeny N. Kolesnikov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Abdominal Oncology No. 1, REMDL group, National Medical Research Centre for Oncology.

Contact information: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>

Mikhail A. Averkin* — Cand. Sci. (Med.), oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 1, REMDL group, National Medical Research Centre for Oncology.

Contact information: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4378-1508>

Sergey V. Sanamyants — Cand. Sci. (Med.), oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 1, REMDL group, National Medical Research Centre for Oncology.

Contact information: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63.

Aleksandr V. Snezhko — Dr. Sci. (Med.), surgeon, Department of Abdominal Oncology No. 1, REMDL group, National Medical Research Centre for Oncology.

Contact information: Onko-sekretar@mail.ru;
344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63.

Поступила: 01.03.2019 Принята: 03.02.2019 Опубликовано: 28.02.2020
Submitted: 01.03.2019 Accepted: 03.02.2019 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Острая кишечная непроходимость при дивертикуле Меккеля

И.Х. Шидаков

РГБЛПУ «Республиканская детская многопрофильная больница», Черкесск, Российская Федерация

Цель. Представить клиническое наблюдение редкого осложнения дивертикула Меккеля (ДМ).

Основное содержание. Заболевания, обусловленные наличием ДМ, служат одной из наиболее распространенных причин «острого живота» у детей: до 60 % случаев их манифестации приходится на возраст до 10 лет. Чаще всего проявлениями ДМ являются такие осложнения, как кишечная непроходимость, кровотечение, дивертикулит, грыжа Литтре. 9-летняя девочка с абдоминальной болью и рвотой, появившимися несколько часов назад, была госпитализирована в детское хирургическое отделение. Спустя несколько часов ребенок был оперирован: обнаружена странгуляционная кишечная непроходимость на мезодивертикулярной связке, соединяющей дивертикул Меккеля с корнем брыжейки тонкой кишки. Была выполнена резекция дивертикула и устранение непроходимости кишки. Ребенок выписан с выздоровлением.

Заключение. Заворот кишечника вокруг мезодивертикулярной связки является одним из наиболее редких осложнений ДМ. При запоздалой диагностике данная ситуация опасна развитием грозных осложнений в виде некроза и перфорации кишечника, что делает дивертикул Меккеля одним из опасных состояний периода детства.

Ключевые слова: дивертикул Меккеля, кишечная непроходимость, заворот, детская хирургия

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шидаков И.Х. Острая кишечная непроходимость при дивертикуле Меккеля. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):38–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-38-41>.

Acute Intestinal Obstruction in Meckel's Diverticulum

Islam Kh. Shidakov

Republican Paediatric Multidisciplinary Hospital, Cherkessk, Russian Federation

Aim. To present of a clinical case of a rare complication of Meckel's diverticulum (MD).

General findings. Diseases caused by the presence of MD present one of the most common causes of an "acute abdomen" in children: up to 60% of cases of their manifestation occur in children under 10 years of age. The most common MD manifestations involve complications, such as intestinal obstruction, bleeding, diverticulitis and Litre hernia. A 9-year-old girl with abdominal pain and vomiting having appeared several hours before hospitalization was admitted to a paediatric surgical department. A few hours later, the child was operated. In the course of surgery, a strangulated intestinal obstruction was found on the mesodiverticular ligament connecting Meckel's diverticulum with the root of the small intestine mesentery. As a result, a diverticulum resection and bowel obstruction were performed. The child was discharged with recovery.

Conclusions. An inversion of the intestine around the mesodiverticular ligament appears to be one of the most rare complications of MD. In this case, the delayed diagnosis results in the development of formidable complications in the form of necrosis and intestinal perforation, which makes Meckel's diverticulum one of the most dangerous conditions in children.

Keywords: Meckel's diverticulum, intestinal obstruction, inversion, paediatric surgery

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

For citation: Shidakov I. Kh. Acute Intestinal Obstruction in Meckel's Diverticulum. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):38–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-38-41>.

Дивертикул Меккеля (ДМ) является одной из наиболее частых врожденных аномалий пищеварительного тракта и причиной целого ряда хирургических заболеваний у детей и взрослых. Анатомически ДМ (*diverticulum ilei verum*) представляет собой непостоянно встречающийся истинный дивертикул дистальной трети подвздошной кишки, образованный в результате неполного редуцирования желточного протока [1, 2].

Впервые этот необычный отросток тонкой кишки был описан в 1598 г. Fabricius Hildanus. J. F. Meckel дал подробное описание ДМ и обнаружил связь между развитием последнего и желточным протоком в 1809 г. [1–3].

ДМ является наиболее распространенной аномалией желудочно-кишечного тракта. В американском хирургическом сообществе существует «правило двоек»: частота встречаемости ДМ составляет около 2% населения, соотношение между мальчиками и девочками равно 2 к 1, располагается чаще всего на расстоянии 2 футов от илеоцекального клапана, а клиническая манифестация заболевания в большинстве случаев происходит до 2 лет. Данное правило во многом условное. Частота встречаемости ДМ может колебаться от 0,2 до 4%, так же как и гендерное распределение, которое разнится в зависимости от региона проживания [2–5].

Чаще всего данная аномалия протекает бессимптомно и выявляется в виде случайной находки во время оперативного вмешательства. Клиническая симптоматика встречается в 16% случаев [1, 5]. При этом до 50–60% таких больных составляют дети до 10 лет [1, 3, 6].

Клинические проявления ДМ связаны с возникновением осложнений: дивертикулит, кровотечение, кишечная непроходимость, грыжа Литтре. На развитие осложнений существенное влияние оказывают факторы риска, к которым относят возраст до 50 лет, мужской пол, длину дивертикула более 2 см, тип эктопированной слизистой оболочки. Риск развития осложнений значительно увеличивается при сочетании нескольких факторов у одного человека [5, 6]. В педиатрической популяции наиболее частым осложнением является кишечная непроходимость, тогда как у взрослых — дивертикулит и кровотечение [3, 7].

Девочка А. 9 лет заболела остро в 17:30 27.03, когда появились резкие, приступообразные боли в животе, позже присоединилась однократная рвота. Ночью 27.03 родители обратились в ЦРБ по месту жительства, откуда были направлены в Республиканскую детскую многопрофильную больницу. При первичном осмотре детским хирургом состояние больной расценено как средней степени тяжести. Ребенок вел себя беспокойно. Температура тела 37,0 °С. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, отмечался периоральный цианоз, видимые слизистые оболочки физиологической окраски, влажные. Дыхание в легких везикулярное, с обеих сторон равномерное, частота дыхания 19 в минуту. Тоны сердца ритмичные, звучные, пульс удовлет-

ворительного наполнения, ЧСС 84 в минуту. Язык влажный, обложенный у корня белым налетом. Передняя брюшная стенка в дыхании участвовала всеми отделами. Живот визуально был симметричен, не вздут. При пальпации живота девочка вела себя беспокойно, отмечалась болезненность, наиболее выраженная в лонной области. Симптомы раздражения брюшины на момент осмотра были отрицательные, патологические объемные образования в брюшной полости не определялись. Перистальтика выслушивалась. Поясничная область визуально не была изменена, симптом поколачивания отрицательный. Стул ребенок отмечал накануне, без патологических примесей. Дизурии не было.

В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз $18,9 \times 10^9/\text{л}$. По данным эхографии органов брюшной полости патологии обнаружено не было.

Девочка госпитализирована в детское хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит и острую кишечную непроходимость. У ребенка сохранялась боль в животе интенсивного, приступообразного характера при удовлетворительном самочувствии в период спокойствия наряду с отсутствием тахикардии, тахипное и лихорадки, что вызывало сомнения в наличии острой хирургической патологии. Дифференциальный диагноз проводили с глистной инвазией, кишечной коликой и другими заболеваниями, не требующими хирургического вмешательства. При дальнейшем наблюдении сохранялась абдоминальная боль, при пальпации — умеренно выраженная болезненность и напряжение мышц во всем гипогастрии, больше выраженная над лоном. Глубокая пальпация в нижних отделах живота была недоступна.

Учитывая сохраняющуюся абдоминальную боль, отсутствие положительных изменений в локальном статусе при невыраженных симптомах раздражения брюшины, а также лейкоцитоз, невозможно было исключить наличие у ребенка острой хирургической патологии.

28.03, спустя 9 часов от момента поступления в стационар и 16 часов от начала заболевания, ребенок был оперирован. Через трансумбиликальный доступ был наложен карбоксиперитонеум, начата диагностическая лапароскопия. При ревизии было обнаружено наличие расширенных петель тонкой кишки, умеренного количества выпота в малом тазу. Дальнейший осмотр показал, что в правой подвздошной области располагается «колбасовидное» образование между петлями кишечника, ярко гиперемированное, напоминающее петлю тонкой кишки с признаками странгуляции. Сделан вывод о наличии у ребенка заворота кишечника, принято решение о конверсии в ниже-срединный доступ. После лапаротомии в правом брыжеечном синусе был обнаружен конгломерат кишечных петель, которые были извлечены в рану. На противобрыжеечном крае подвздошной кишки на расстоянии 50 см от илеоцекального угла располагался дивертикул Меккеля на широком основании, имеющих размеры $10 \times 3,5$ см, резко гиперемированный,

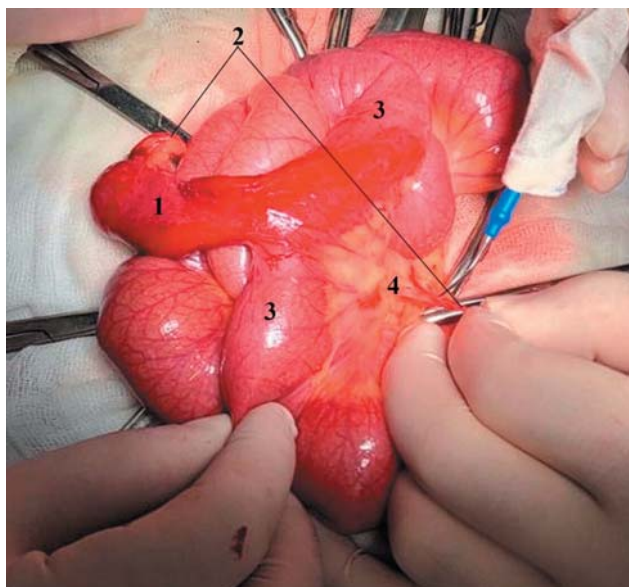


Рис. Интраоперационная картина после устранения кишечной непроходимости. 1 — дивертикул Меккеля; 2 — концы рассеченной мезодивертикулярной связки; 3 — подвздошная кишка; 4 — брыжейка тонкой кишки

Fig. Intraoperative picture after elimination of the intestinal obstruction. 1 — Meckel's diverticulum; 2 — ends of the dissected meso-diverticular ligament; 3 — ileum; 4 — mesentery of the small intestine

отежный. От верхушки последнего продолжался тяж к корню брыжейки тонкой кишки, деформирующий ДМ, скручивая его вокруг своей оси, вместе с подлежащим участком подвздошной кишки, приводя к странгуляционной кишечной непроходимости. Также определялся заворот петли подвздошной кишки вокруг вышеуказанного тяжа. После рассечения мезодивертикулярной связки была выполнена клиновидная резекция дивертикула с восстановлением кишечной стенки двухрядным швом. После контроля проходимости и гемостаза операционная рана была ушита узловыми швами.

В раннем послеоперационном периоде больная находилась в реанимационном отделении, проводилась комбинированная антибактериальная (цефтриаксон, амикацин), патогенетическая терапия. На 3-е сутки была переведена в детское хирургическое отделение, перистальтика кишечника восстановилась на 4-е сутки после операции. Общих и местных осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. После восстановления стула и снятия швов ребенок был выписан для дальнейшего наблюдения у хирурга по месту жительства.

Кишечная непроходимость является наиболее частым и грозным осложнением дивертикула Меккеля у детей. Различают следующие причины развития кишечной непроходимости при ДМ: инвагинация вследствие внедрения дивертикула в просвет подвздошной кишки; заворот тонкой кишки вокруг фиброзного тяжа, связывающего дивертикул и пу-

пок; ущемленная грыжа Литтре; перегиб тонкой кишки на фиброзном отростке желточно-пупочного протока; узлообразование подвздошной кишки вместе с ДМ; ущемление тонкой кишки в мезодивертикулярной связке, проходящей поперек подвздошной кишки [1–5, 8–12]. В одном из многоцентровых исследований 1132 больных с ДМ было установлено наличие инвагинации у 46%, заворота кишечника — у 24%. С.А. Коровин и соавт. сообщают, что из 94 детей с ДМ кишечная непроходимость развилась у 26, а преваляровавшей причиной ее была кишечная инвагинация [13, 14].

При странгуляционной кишечной непроходимости наиболее частой причиной служит фиброзный тяж, представляющий собой остаток частично облитерированного желточного протока. Вокруг него может сформироваться заворот петли кишечника, или он может явиться причиной перекута дивертикула вокруг своей оси. Ущемленные паховые грыжи, содержащие в грыжевом мешке ДМ, являются довольно редким осложнением, встречающимся у детей [4, 5, 8–10].

Одним из наиболее редких осложнений ДМ является кишечная непроходимость, обусловленная мезодивертикулярной связкой. Начинаясь от корня брыжейки тонкой кишки, она может быть представлена фиброзным тяжем и сосудистой связкой, прикрепляющейся к верхушке дивертикула. Во-первых, мезодивертикулярная связка может перегибать просвет подвздошной кишки у основания дивертикула, нарушая проходимость кишечной трубки. Во-вторых, она может быть причиной образования внутренней грыжи с ущемлением кишечных петель в грыжевых воротах, которыми в данном случае будут ДМ и сама мезодивертикулярная связка. В обоих случаях у больных развивается странгуляционная кишечная непроходимость, которая проявляется приступами схваткообразной боли и многократной рвотой. Течение этого осложнения ДМ отличается прогрессирующим ухудшением состояния с усилением болевого синдрома и укорочением длительности «светлых промежутков». При запоздалой диагностике у больных развивается некроз, перфорация кишечника и перитонит [1, 12].

Лечение кишечной непроходимости при дивертикуле Меккеля подразумевает хирургическое вмешательство. Объем операции при этом состоит из устранения кишечной непроходимости (дезинвагинация, пересечение фиброзного тяжа) и резекции участка подвздошной кишки с дивертикулом. В настоящее время при наличии необходимого оборудования и должного опыта лапароскопические операции могут стать методом выбора, ничем не уступая традиционным [6, 9, 13–15].

Таким образом, представленное наблюдение еще раз свидетельствует о том, что при наличии у ребенка клинической картины острого хирургического заболевания органов брюшной полости необходимо помнить об осложнениях, связанных с дивертикулом Меккеля.

Литература / References

1. Козлов Ю.А., Подкаменев В.В., Новожилов В.А. Не-проходимость желудочно-кишечного тракта у детей. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:305. [Kozlov Yu.A., Podkamenev V.V., Novozhilov V.A. Gastrointestinal obstruction in children. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media Publ. House. 2017:305 (In Russ.)].
2. Narjis Y., Halfadl H., Agourram A., Rabbani K., Fenech B. A rare internal herniation in adult: Meckel's diverticulum. Indian J Surg. 2014;76(1):5–7. DOI: 10.1007/s12262-012-0544-2
3. Keese D., Rolle U., Gfroerer S., Fiegel H. Symptomatic Meckel's diverticulum in pediatric patients-case reports and systematic review of the literature. Front Pediatr. 2019;7:267. DOI: 10.3389/fped.2019.00267
4. Altaf A., Aref H. A case report: Cecal volvulus caused by Meckel's diverticulum. Int J Surg Case Rep. 2014;5(12):1200–2. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.11.038
5. Tenreiro N., Moreira H., Silva S., Madureira L., Gaspar J., Oliveira A. Unusual presentation of a Meckel's diverticulum: A case report. Int J Surg Case Rep. 2015;16:48–51. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.09.013
6. García-Quijada García J., Bustamante Recuenco C., Carabias Hernández A., Valle Rubio A. Case report: Diverticulitis complicating a giant Meckel's diverticulum. Int J Surg Case Rep. 2019;65:209–12. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.10.074
7. Wu S.Y., Ho M.H., Hsu S.D. Meckel's diverticulum incarcerated in a transmesocolic internal hernia. World J Gastroenterol. 2014;20(37):13615–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13615
8. Dreyer S., Kaczynski J., Hrobar P., Collins P. Reverse intestinal rotation: a rare case of volvulus around a vitelline duct remnant. BMJ Case Rep. 2014;2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-204107
9. Xanthis A., Hakeem A., Safranek P. Laparoscopic management of terminal ileal volvulus caused by Meckel's diverticulum. Ann R Coll Surg Engl. 2015;97(3):e47–9. DOI: 10.1308/003588414X14055925061234
10. Omole P.W., Mujinga D.T., Lubosha N.A., Mujinga I.M.W., Ntanga D.I. Intestinal occlusion due to Meckel's diverticulum: a case study. Pan Afr Med J. 2019;32:117. DOI: 10.11604/pamj.2019.32.117.16523
11. Wang M.Q., Lee M.Y., El Teo H. Ultrasound in the evaluation of necrotic bowel in children: A pictorial essay. Ultrasound. 2019;27(4):207–16. DOI: 10.1177/1742271X18814864
12. Yagnik V.D. Ileal knotting secondary to a mesodiverticular band associated with axial torsion of a Meckel's diverticulum and small bowel volvulus. Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 2018;30(2):124–5. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_117_17
13. Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Сахаутдинов В.Г. Дивертикул Меккеля у взрослых и детей. Эндоскопическая хирургия. 2017;23(2):61–6. [Timerbulatov M.V., Timerbulatov Sh.V., Sakhaudtinov V.G. Meckel's diverticulum in adults and children. Endoscopic surgery. 2017;23(2):61–6 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop201723261-66
14. Коровин С.А., Дзядчик А.В., Аллахвердиев И.С., Зыкин А.П., Соколов Ю.Ю. Эффективность лапароскопических технологий у детей с дивертикулитом Меккеля. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016;6(4):28–36. [Korovin S.A., Dzyadchik A.V., Allahverdiyev I.S., Zykin A.P. and Sokolov Yu.Yu. The effectiveness of laparoscopic technologies in children with Meckel's diverticulum. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2016; 6 (4): 28–36 (In Russ.)].
15. Wong C.S., Dupley L., Varia H.N., Golka D., Linn T. Meckel's diverticulitis: a rare entity of Meckel's diverticulum. J Surg Case Rep. 2017 Jan 6;2017(1). PII: rjw225. DOI: 10.1093/jscr/rjw225

Сведения об авторе

Шидиков Ислам Хусеинович — врач — детский хирург детского хирургического отделения РГБЛПУ «Республиканская многопрофильная детская больница». Контактная информация: islam_shidakov@mail.ru; 369010, г. Черкесск, ул. Грибоедова, 77а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2066-1944>

Information about the author

Islam H. Shidakov — Paediatric Surgeon, Paediatric Surgery Department, Republican Paediatric Multidisciplinary Hospital. Contact information: islam_shidakov@mail.ru; 369010, Russian Federation, Cherkessk, Griboedova st., 77a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2066-1944>

Поступила: 11.02.2020 Принята: 14.02.2019 Опубликована: 28.02.2020
Submitted: 11.02.2020 Accepted: 14.02.2019 Published: 28.02.2020



Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта

К.В. Ивашкин*, М.С. Решетова, О.Ю. Зольникова, В.Р. Корнеева, Е.Н. Широкова

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

Цель обзора: представить современные данные о роли микробиоты и вкладе ее нарушений в формирование различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая функциональные заболевания, а также рассмотреть актуальные методы коррекции и поддержания нормальной микробиоты.

Основные положения. Микробиом человека оказывает влияние на функционирование многих органов на биохимическом, молекулярном и генетическом уровнях. Доказано участие микробиома в развитии воспалительных и функциональных заболеваний ЖКТ, его влияние на иммунную систему, работу центральной нервной системы и психический статус. В повседневной врачебной практике важную проблему представляет ведение пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. Опросник «7 симптомов за 7 дней» («7×7»), созданный в 2014 году группой специалистов Сеченовского университета в сотрудничестве с ОАО «Валента Фарм», позволяет в динамике оценить клиническое течение функциональных заболеваний ЖКТ. При наиболее частом функциональном расстройстве ЖКТ — синдроме раздраженного кишечника (СРК) определяются количественное и качественное изменение микрофлоры кишечника, что в совокупности с воспалительными изменениями кишечной стенки может выступать в роли триггера возникновения симптомов, а также приводить к функциональному изменению рецепторного аппарата проводящих путей болевой чувствительности. В последнее десятилетие количество исследований по применению пробиотиков для лечения различных заболеваний ЖКТ значительно возросло. Патогенетическое влияние нарушения нормального соотношения микроорганизмов в кишечнике делает целесообразным включение пробиотиков в комплексное лечение функциональных нарушений ЖКТ.

Заключение. Усовершенствование методов оценки микробиома позволяет оценить состав микрофлоры кишечника человека при различных заболеваниях и найти новые способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов для ведения пациентов с различными заболеваниями ЖКТ.

Ключевые слова: микробиом человека, микробиота, пробиотики, антибиотикотерапия, *Clostridium difficile*, опросник 7×7, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин К.В., Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Корнеева В.Р., Широкова Е.Н. Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-42-48>.

Probiotics in the Complex Treatment of Various Diseases of the Gastrointestinal Tract

Konstantin V. Ivashkin*, Maria S. Reshetova, Oksana Yu. Zol'nikova, Vasilisa R. Korneeva, Elena N. Shirokova
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. To present up-to-date information on the role of microbiota and its disorders in the development of various diseases of the gastrointestinal tract (GIT), including functional diseases, as well as to consider current methods of correction and maintenance of normal microbiota.

General findings. The human microbiome affects many organs at the biochemical, molecular and genetic levels. It has been confirmed that the microbiome participates in the development of inflammatory and functional diseases of the gastrointestinal tract, affects the immune system, central nervous system and mental status. An important problem of everyday medical practice consists in the management of patients with functional disorders of the gastrointestinal tract. The “7 × 7” questionnaire created in 2014 by a group of specialists from

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University in collaboration with Valenta Pharm allows dynamic evaluation of the clinical course of functional gastrointestinal diseases. The most frequent functional gastrointestinal disorder – irritable bowel syndrome (IBS) – is characterized by a quantitative and qualitative change in the intestinal microflora, which, together with inflammatory changes in the intestinal wall, may act as a trigger for the onset of symptoms, as well as lead to a functional change in the receptor apparatus of pain pathways. Over the last decade, the number of studies on the use of probiotics for the treatment of various gastrointestinal diseases has increased significantly. The pathogenetic effect of the change in the normal ratio of microorganisms in the intestine proves the inclusion of probiotics in the complex treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract to be reasonable.

Conclusion. Improved methods for assessing the microbiome state allows evaluation of the composition of the human intestine microflora in various diseases, thus facilitating the search for new approaches to correcting and maintaining the normal ratio of microorganisms for managing patients with various gastrointestinal diseases.

Keywords: human microbiome, microbiota, probiotics, antibiotic therapy, *Clostridium difficile*, 7×7 questionnaire, gastrointestinal tract functional diseases, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia

Conflicts of Interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin K.V., Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Korneeva V.R., Shirokova E.N. Probiotics in the Complex Treatment of Various Diseases of the Gastrointestinal Tract. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-42-48>.

В настоящее время благодаря использованию современных способов выявления и подсчета количества микроорганизмов, таких как секвенирование и проточная цитофлуориметрия, появилась возможность более детального описания и исследования микробиома человека. Поиски новых решений в лечении ряда заболеваний различных органов и систем, а также развитие персонализированной медицины выводят обсуждения и исследования микробиома на новый уровень. Существует неточное мнение, что термин «микробиом» впервые предложил нобелевский лауреат американский генетик Джошуа Ледерберг в 2001 году, а до этого момента не существовало никаких упоминаний о микробиоме и попыток изучить его влияние на организм человека или животных. Стоит заметить, что первое определение микробиома, которое наиболее близко к тому, которое в настоящее время используется в микробиологии, можно обнаружить в статье 1988 года [1].

Повсеместное применение в терапии антибиотиков может негативно сказываться на здоровье человека. С каждым годом в экономически развитых странах увеличивается распространенность среди населения инфекции, вызываемой *Clostridium difficile*. Исследования 2011 года выявили почти 29 000 летальных исходов и практически полмиллиона случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни в Северной Америке [2]. На данный момент эта инфекция служит главной причиной нозокомиальной диареи и в 20–30% случаев антибиотико-ассоциированной диареи. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что кишечная микробиота благодаря барьерным свойствам предотвращает колонизацию кишечника *Clostridium difficile*. При использовании антибиотиков нормальное соотношение микроорганизмов в кишечнике нарушается, а вместе с тем нарушается барьерная функция микробиоты. Слепое рандомизированное исследование, проведенное с апреля

2016 по июнь 2018 года, показало в 71% случаев положительную динамику в отношении лечения рецидивов *Clostridium difficile* путем сочетания терапии ванкомицином с фекальной трансплантацией [3]. Для исследования была тщательно отобрана группа из 64 пациентов старше 18 лет с данными рецидивов инфекции *Clostridium difficile* в течение как минимум 8 недель после окончания курса приема антибиотиков, с жидким стулом не меньше 3 раз в день (6–7-го типа по классификации Bristol). Обязательным было наличие положительного ПЦР при обнаружении клостридиальных токсинов, а также наличие в анамнезе как минимум 1 курса лечения *Clostridium difficile* ванкомицином или фидаксомицином. Превосходство сочетанной терапии с использованием фекальной трансплантации над монотерапией антибиотиками ванкомицином (19%) или фидаксомицином (33%) отражает значимость здорового микробиома в защитных и репаративных функциях кишечника.

За последнее десятилетие в научной литературе было опубликовано множество примеров экспериментальных исследований с эффективным применением пробиотиков [4–7]. Например, препарат, содержащий *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*, использовался в исследовании 2014 года, посвященном поискам альтернативного лечения микроскопического колита [8]. Микроскопический колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечника, при котором зачастую отсутствует боль и возникает хроническая диарея у 23–30% лиц старшего возраста, а также характеризуется нормальной рентгенологической и эндоскопической картиной толстой кишки [9]. По результатам исследования регресс симптомов наблюдался у большинства пациентов в обеих контрольных группах, которым были назначены пробиотик и месалазин в сочетании с пробиотиком соответственно. Однако в случае приема

месалазина у нескольких пациентов были отмечены побочные эффекты в виде абдоминальной боли, метеоризма и сухости во рту, чего не отмечалось при приеме пробиотика. Результаты проведенного ранее, в 2010 году, двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием вышеописанного пробиотика также показали положительную динамику в лечении рецидивирующего язвенного колита легкой и средней степени тяжести [10]. У 60% пациентов из группы, которой был назначен пробиотик, в течение 8 недель был отмечен регресс симптомов по шкале оценки активности язвенного колита. Стоит отметить, что прием пробиотика не сопровождался выраженными отрицательными побочными эффектами, что, несомненно, является преимуществом терапии, направленной на нормализацию состава микробиоты.

Актуальной проблемой практической медицины служат функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), одним из которых является синдром раздраженного кишечника (СРК). Согласно клиническим рекомендациям, диагноз СРК является «диагнозом исключения» и устанавливается только после тщательного обследования пациента и обнаружения симптомов, соответствующих Римским критериям четвертого пересмотра на фоне полного отсутствия органических причин для их возникновения. Данное заболевание не оказывает влияния на развитие воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака, тем самым не коррелируя с показателем смертности. Однако СРК может существенно ухудшать качество жизни пациентов, заставляя этим специалистов искать причины патогенеза данного заболевания и возможности его лечения.

СРК характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, как кишечных и относящиеся к другим отделам ЖКТ, так и негастроэнтерологических, а также высокой частотой их сочетаний. В 2014 году группой специалистов Сеченовского университета в сотрудничестве с ОАО «Валента Фарм» был создан опросник по оценке тяжести состояния, а также динамического анализа симптомов во время лечения функциональных заболеваний ЖКТ — «7 симптомов за 7 дней», далее Опросник «7×7». Наблюдения и результаты исследований, выполненные с использованием опросника «7×7», были опубликованы в 2018 году в журнале "Journal of Gastroenterology and Hepatology". Сам опросник был запатентован и на данный момент рекомендован для использования как чувствительный и специфичный метод оценки в практике ведения пациентов с СРК.

В последних исследованиях, посвященных синдрому раздраженного кишечника, все больше внимания уделяется нарушению функции энтеральной нервной системы как возможному звену патогенеза развития этого заболевания. Энтеральная нервная система является частью вегетативной

нервной системы. Она представляет собой более 100 миллионов нейронов, сгруппированных в ми-энтеральные сплетения Ауэрбаха и подслизистые сплетения (Мейснера и Шабдаша), и обеспечивает функциональную активность ЖКТ. Практически все известные медиаторы представлены в энтеральной нервной системе. Сенсорная информация от кишечника поступает в центральную нервную систему от афферентных нейронов по блуждающему и висцеральным нервам. Афферентные волокна блуждающего нерва, расположенные в гладкомышечном слое кишки, чувствительны к механическому растяжению кишечной стенки. Некоторые из этих волокон передают информацию о содержимом кишечника. Однако рецепторы находятся вдали от просвета кишки, и для их активации необходимы вещества, которые выделяются энтероэндокринными клетками эпителия слизистой оболочки [11]. Например, 5-гидрокситриптамиин (5-НТ) опосредует многочисленные функции ЖКТ, а изменение чувствительности и активности различных рецепторных подтипов (например, 5-НТ1, 5-НТ3, 5-НТ4) и обратного захвата 5-НТ влияет на сенсомоторную функцию. [12]. Висцеральные первичные афферентные нейроны располагаются в спинномозговых ганглиях, а их рецепторы расположены в стенке кишечника. Эти афферентные нейроны являются ноцицепторами и участвуют в формировании ощущения боли в желудочно-кишечном тракте. Они обычно являются мультимодальными и реагируют на механические, термические и химические раздражители высокой интенсивности [13]. Многие содержат субстанцию Р и кальцитонин-ген-родственный пептид. Эти нейротрансмиттеры могут играть важную роль при висцеральной ноцицепции и при активации ноцицептивных афферентных нейронов в таких условиях, как кишечная ишемия, воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника [14].

Головной мозг контролирует афферентную передачу информации от ЖКТ благодаря нисходящим тормозным влияниям коры на нейроны второго порядка. Этот механизм описан в так называемой теории «контроля ворот» боли. Однако рецидивирующая периферическая стимуляция афферентных рецепторов в кишечнике препятствует нисходящим механизмам контроля боли, тем самым создавая состояние висцеральной гипералгзии. В свою очередь, у пациентов, страдающих СРК, определяются количественное и качественное изменение микрофлоры кишечника, что в совокупности с воспалительными изменениями кишечной стенки может выступать в роли раздражителя, а также приводить к функциональному изменению рецепторного аппарата проводящих путей болевой чувствительности [15].

Согласно данным Е. Pyleris и соавт., у больных с подтвержденным диагнозом СРК и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР)

при исследовании аспирата содержимого нисходящей части двенадцатиперстной кишки в количестве большем, чем 10^3 , определялись следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* (12,7%), *Enterococcus spp* (10,9%); другие энтеробактерии (18,2%); в контрольной группе: *Escherichia coli* (3,1%), *Enterococcus spp* (6,1%) [15, 16]. Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В публикациях последних лет приводятся данные о повышении уровня тучных клеток [17], интраэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток [18, 19] в слизистой оболочке кишечника пациентов, страдающих СРК [20]. Тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы для IgE и при дегрануляции выделяют большое количество биологически активных веществ, таких как гепарин, лейкотриены, протеазы, что приводит к активации наивных Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки: CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, CD4⁺ Т-хелперные клетки (Th1), CD4⁺ Th2 и регуляторные клетки Th3 [21], а также изменению цитокинового профиля. В подавляющем большинстве исследований приводятся данные о повышении у таких больных экспрессии провоспалительных и снижении экспрессии противовоспалительных цитокинов в биоптатах кишечной стенки, что может быть ответственным за персистирование воспалительных изменений в ней [22, 23].

Анализируя патогенетическое влияние нарушения нормального соотношения микроорганизмов в кишечнике, целесообразно предложить пробиотики для включения в комплексное лечение функциональных нарушений ЖКТ. Благодаря механизмам их действия они могут оказать влияние на большую часть патогенеза и формирование симптомов заболевания. Стоит отметить, что пробиотики должны быть прежде всего безопасны, содержать в себе жизнеспособные компоненты сапрофитной микрофлоры человека, способные к самовоспроизведению и колонизации кишечника. А также они должны быть защищены кислото- и щелочноустойчивой оболочкой, которая обеспечит беспрепятственное прохождение по ЖКТ и непосредственное высвобождение содержимого капсулы в толстой кишке. В связи с возможным нарушением необходимых условий хранения при транспортировке препарата целесообразно производить пробиотики в стране их потребления.

На территории Российской Федерации разработан пробиотик, соответствующий всем требованиям и применяемый для лечения и коррекции микробиома, — препарат «Флорасан Д». Препарат содержит в своем составе штаммы микроорганизмов, таких как: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*.

Его эффективность была доказана в ряде работ и исследований. На базе клиники внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета была проведена крупная исследовательская работа, посвященная изучению СРК (Полуэктова Е.А., 2019). Работа включает в себя ряд наблюдений по включению в схему лечения пробиотических препаратов различного состава в комбинации с препаратами других групп. По результатам эксперимента количество пациентов, у которых удалось добиться уменьшения выраженности симптомов на 50%, было большим в группе больных, получавших пробиотики. Также в работе приводятся данные эффективности пробиотических штаммов, чаще всего входящих в состав пробиотических препаратов, а также количества пациентов, в схемы лечения которых был включен данный штамм в составе назначаемого пробиотика. Наибольшей эффективностью по результатам анализа, проведенного с помощью «Опросника 7×7» у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, такими как СРК, ФД и сочетанием данных заболеваний, обладали штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* [23].

В ряде опубликованных исследований приводятся данные, что кишечная микрофлора может оказывать влияние на моторику кишечника путем стимуляции или подавления мигрирующего моторного комплекса [24]. И следовательно, изменение состава микробиома может оказывать влияние на изменение моторики кишечника. На базе Сеченовского университета было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 33 пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З) [25]. Был проведен сравнительный анализ эффективности 4-недельной терапии препаратом «Флорасан Д» в сравнении с плацебо с оценкой их влияния на выраженность клинических симптомов и состава микробиома у пациентов с СРК-З [23]. По результатам наблюдения, в группе пациентов, принимавших пробиотик, наблюдалось уменьшение интенсивности боли в животе, улучшение консистенции стула по Бристольской классификации, а также нормализация частоты стула. Помимо этого, в исследовании также оценивалось влияние пробиотика на синдром избыточного бактериального роста (СИБР). У пациентов СИБР был исследован дважды с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой: в начале испытания и после 4-недельной терапии. В группах испытуемых СИБР был диагностирован у 9 из 16 пациентов в группе пробиотика и у 9 из 17 в группе плацебо. При анализе полученных данных наблюдалась статистически значимая разница. В отличие от группы плацебо, после 4-недельной терапии препаратом «Флорасан Д» у всех пациентов в группе пробиотика с диагностированным в начале испытания СИБР результат

водородного дыхательного теста с лактулозой был отрицательным. Результаты исследования показали, что прием пробиотика значительно улучшил качество жизни пациентов и «Флорасан Д» может применяться в качестве монотерапии для снижения выраженности клинических симптомов у пациентов с СРК-3.

В заключение следует подчеркнуть, что микробиом является неотъемлемым биологическим спутником человеческого организма на протяжении всей жизни. Он оказывает влияние на многие структуры и органы на биохимическом, молекулярном и генетическом уровне. На данный момент в медицинской литературе представлена большая доказательная база, указывающая на участие микробиома в развитии воспалительных и функциональных заболеваний ЖКТ, а также его опосредованное влияние на иммунную систему, психический статус человека и работу центральной нервной системы [26–28]. Усовершенствование методов оценки микробиома позволяет более детально оценить состав микрофлоры кишечника человека при различных заболеваниях и найти новые способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов для улучшения качества жизни пациентов и профилактики ряда заболеваний. Одним из таких способов, несомненно, можно рассматривать назначение пробиотического препарата «Флорасан Д», который отвечает заявленным стандартам и одобрен Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

Литература / References

- Prescott S.L. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. *Human Microbiome Journal*. 2017;4:24–5. DOI: 10.1016/j.humic.2017.05.004
- Leffler D.A., Lamont T.J. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539–48. DOI: 10.1056/NEJMr1403772 (4)
- Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
- McCarthy J., O'Mahony L., Dunne C., Kelly P., Feeney M., Kiely B., et al. An open trial of a novel probiotic as an alternative to steroids in mild/moderately active Crohn's disease. *Gut*. 2001;49: A2447.
- Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N., Botelho C., Evans J., Ferry G.D., et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(9):833–9. DOI: 10.1097/01.mib.0000175905.00212.2c
- Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M., Testoni P.A. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45(7):1462–4. DOI: 10.1023/a:1005588911207
- Fedorak R.N., Feagan B.G., Hotte N., Leddin D., Dielman L.A., Petrunia D.M., et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):928–35.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.031
- Rohatgi S., Ahuja V., Makharia G.K., Rai T., Das P., Datta Gupta S., et al. VSL#3 induces and maintains short-term clinical response in patients with active microscopic colitis: a two-phase randomised clinical trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015;2(1):e000018. DOI: 10.1136/bmj-gast-2014-000018
- Keller J., Wedel T., Seidl H., Kreis M.E., Andresen V., Preiss J.C., et al. S3 guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM) to the definition, pathophysiology, diagnosis and treatment of intestinal motility. *Z Gastroenterol*. 2011;49(3):374–90. DOI: 10.1055/s-0029-1245993
- Tursi A., Brandimarte G., Papa A., Giglio A., Elisei W., Giorgetti G.M., et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2218–27. DOI: 10.1038/ajg.2010.218
- Li Y. Sensory signal transduction in the vagal primary afferent neurons. *Curr Med Chem*. 2007;14(24):2554–63. DOI: 10.2174/092986707782023334
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (ed.) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2015:2616.
- An S., Zong G., Wang Z., Shi J., Du H., Hu J. Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1083–93. DOI: 10.1111/nmo.12811
- Goyal R.K., Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1106–15. DOI: 10.1056/NEJM199604253341707
- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):4–16. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):4–16 (In Russ.).]
- Pyleris E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Tzivras D., Koutsoulas V., Barbatzas C., Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57(5):1321–9. DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7
- An S., Zong G., Wang Z., Shi J., Du H., Hu J. Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1083–93. DOI: 10.1111/nmo.12811
- Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R., et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):392–400. DOI: 10.1038/ajg.2008.94
- Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M.L., et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008;57(4):468–73. DOI: 10.1136/gut.2007.127068
- O'Malley D. Neuroimmune Cross Talk in the Gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(5):G934–41. DOI: 10.1152/ajpgi.00272.2016
- Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(4):4–14 [Ivashkin V. T. Basic concepts and statements of fundamental immunology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;18(4):4–14 (In Russ.).]
- Walczak A., Przybyłowska K., Dziki L., Sygut A., Chojnacki C., Chojnacki J., et al. The IL-8 and IL-13 gene

- polymorphisms in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *DNA Cell Biol.* 2012;31(8):1431–8. DOI: 10.1089/dna.2012.1692
23. *Полуэктова Е.А.* Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические, клинические и социальные аспекты проблемы: дисс. ... докт. мед. наук. М., 2019. [*Poluektova E.A.* Irritable bowel syndrome: pathophysiological, clinical and social aspects of the problem. Doctoral thesis. Moscow, 2019 (In Russ.)].
 24. *Шульпекова Ю.О., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В.* Принципы рационального питания при запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):117–25. [*Shulpekova Y.O., Sheptulin D.A., Shulpekova N.V.* Principles of Rational Nutrition for Managing Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):117–25 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-117-12
 25. *Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O.* The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research.* 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
 26. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):4–12. [*Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(1):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12
 27. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):11–19. [*Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):11–19 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
 28. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Микробиом человека в приложении к клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):4–13. [*Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Human microbiome, applied to clinical practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(6):4–13 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13

Сведения об авторах

Ивашкин Константин Владимирович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Решетова Мария Сергеевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: maria.reshetova@icloud.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Зольникова Оксана Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ks.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Корнеева Василиса Романовна — студентка 6-го курса факультета «Медицина будущего», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: k.vasilis@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2.

Information about the authors

Konstantin V. Ivashkin* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: 2135833@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Maria S. Reshetova — Clinical Intern, Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: maria.reshetova@icloud.com; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Oksana Yu. Zolnikova — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Vasilisa R. Korneeva — Student, Future Medicine Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: k.vasilis@mail.ru; 119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2.

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya st., 1, building 1.

Поступила: 22.12.2019 Принята: 10.01.2020 Опубликовано: 28.02.2020

Submitted: 22.12.2019 Accepted: 10.01.2020 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

Рифаксимин-α (альфа) —
кристаллическая 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. 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 рифаксиминому 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. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксиминому 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 послеоперационных 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>

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ —
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4



ЛП-001831

www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lijima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507.
2. Suzuki T. et al., «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci, 2008 Mar;106(3):469–77.
3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats» Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to it ulcer healing action?, Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru

Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², П.В. Царьков¹, М.П. Королев³, Д.Н. Андреев²,
Е.К. Баранская¹, С.Г. Бурков⁴, А.А. Деринов¹, С.К. Ефетов¹, Т.Л. Лапина¹, П.В. Павлов¹,
С.С. Пирогов⁵, А.А. Ткачев⁶, А.С. Трухманов¹, Е.Д. Федоров⁷, А.А. Шептулин^{1,*}

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Поликлиника № 3 Управления делами Президента Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

⁵ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель представления клинических рекомендаций, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-терапевтов, заключается в изложении современных методов диагностики и лечения язвенной болезни.

Основное содержание. Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Большинство случаев ЯБ патогенетически связано с инфекцией *H. pylori*. Различают ЯБ как самостоятельное заболевание и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (лекарственные, «стрессовые», при эндокринной патологии, при других хронических заболеваниях внутренних органов). Всем пациентам с подозрением на ЯБ, при отсутствии противопоказаний, с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии. Всем пациентам с ЯБ с целью определения показаний к эрадикационной терапии рекомендуется проведение тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с помощью ¹³C-дыхательного теста или определения антигена *H. pylori* в кале, а при одновременном проведении ЭГДС — с помощью быстрого уреазного теста. Всем пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью профилактики последующих рецидивов ЯБ рекомендуется проведение эрадикационной терапии, с целью достижения заживления язв рекомендуется проведение антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса в течение 4–6 недель.

Клинические рекомендации содержат критерии оценки качества оказания медицинской помощи, алгоритм действия врача, а также информацию для пациента.

Заключение. В клинических рекомендациях даются современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни, ее клинических проявлениях, методах лабораторной и инструментальной диагностики, основных подходах к консервативному и хирургическому лечению.

Ключевые слова: язвенная болезнь, язвенное кровотечение, перфорация, стеноз, *H. pylori*, эрадикационная терапия *H. pylori*, ингибиторы протонной помпы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефетов С.К., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Пирогов С.С., Ткачев А.А., Трухманов А.С., Федоров Е.Д., Шептулин А.А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.

Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Petr V. Tsar'kov¹, Mikhail P. Korolev³, Dmitry N. Andreev², Elena K. Baranskaya¹, Sergey G. Burkov⁴, Aleksandr A. Derinov¹, Sergey K. Efetov¹, Tatyana L. Lapina¹, Pavel V. Pavlov¹, Sergey S. Pirogov⁵, Aleksandr A. Tkachev⁶, Aleksandr S. Trukhmanov¹, Evgeny D. Fedorov⁷, Arkadiy A. Sheptulin^{1,*}

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ St. Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute, the branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. These clinical recommendations present up-to-date methods for the diagnosis and treatment of peptic ulcer. The recommendations are intended for gastroenterologists and general practitioners.

General provisions. Peptic ulcer (PU) represents a chronic relapsing disease occurring with alternating periods of exacerbation and remission. The main manifestation of the disease is the formation of a defect (ulcer) in the wall of the stomach and duodenum. Most cases of peptic ulcer are pathogenetically associated with the infection of *H. pylori*. PU can be an independent disease or represent symptomatic ulcers of the stomach and duodenum (medicinal, as a result of stress or endocrine pathologies, associated with chronic diseases of internal organs). In the absence of contraindications, esophagogastroduodenoscopy is recommended for all patients with suspected ulcer with the purpose of confirming the diagnosis. In order to determine indications for eradication therapy, all ulcer patients should be tested for the presence of *H. pylori* using a ¹³C-breath test or a stool antigen test. In the case of simultaneous endoscopy, rapid urease test can be used. For the prevention of subsequent relapses of ulcer, all PU patients with confirmed *H. pylori* should undergo eradication therapy. In addition, in order to achieve ulcer healing, 4–6 week antisecretory therapy with proton pump inhibitors is recommended.

Clinical recommendations contain criteria for assessing the quality of medical care, an algorithm of the doctor's actions, as well as information for patients.

Conclusions. These clinical recommendations present modern ideas about the etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease, its clinical manifestations, methods of laboratory and instrumental diagnostics and basic approaches to conservative and surgical treatment.

Keywords: peptic ulcer, peptic ulcer bleeding, perforation, stenosis, *H. pylori*, *H. pylori* eradication therapy, proton pump inhibitors

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Burkov S.G., Derinov A.A., Efetov S.K., Lapina T.L., Pavlov P.V., Pirogov S.S., Tkachev A.A., Trukhmanov A.S., Fedorov E.D., Sheptulin A.A. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):49–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

1.2. Этиология и патогенез

Согласно современным представлениям, патогенез ЯБ в общем виде сводится к нарушению равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [1].

Агрессивное звено язвообразования включает в себя увеличение массы обкладочных клеток (ча-

сто наследственно обусловленное), гиперпродукцию гастрина, нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочного кислотообразования, повышение выработки пепсиногена и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка, обсеменение слизистой оболочки желудка микроорганизмами *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)).

Ослабление защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может возникнуть в результате снижения выработки и нарушения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, ухудшения кровоснабжения слизистой оболочки желудка, уменьшения содержания простагландинов в стенке желудка (например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)).

Решающая роль в развитии ЯБ в настоящее время отводится микроорганизмам *H. pylori*, обнаруженным в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (B. Marshall) и Дж. Уорреном (J. Warren).

Спектр неблагоприятного влияния *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреазы, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенными являются VacA-штамм *H. pylori*, продуцирующий вакуолизирующий цитотоксин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и CagA-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. *H. pylori* способствуют высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей, что вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка.

Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает появление в двенадцатиперстной кишке участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые быстро заселяются *H. pylori*. В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, 0 (I) группа крови, курение, нервно-психические стрессы

и др.), в участках метаплазированной слизистой оболочки формируется язвенный дефект. Ассоциированными с *H. pylori* оказываются около 80% язв двенадцатиперстной кишки и 60% язв желудка [2]. *H. pylori*-негативные язвы чаще всего бывают обусловлены приемом НПВП.

1.3. Эпидемиология

Показано, что 11–14% мужчин и 8–11% женщин в течение жизни могут заболеть ЯБ [3]. В США ежегодно выявляют 500 000 пациентов с впервые обнаруженной ЯБ и более 4 млн пациентов с рецидивами заболевания [2, 4]. ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем ЯБ с локализацией в желудке. Среди пациентов с дуоденальными язвами мужчины преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым [5].

В последние годы отмечена тенденция к снижению госпитализации пациентов с неосложненными формами ЯБ как в зарубежных странах [6], так и в России. Анализ частоты и распространенности ЯБ в Российской Федерации, по статистическим данным Министерства здравоохранения РФ, за период с 2006 по 2017 г. показал, что заболеваемость ЯБ снизилась со 128,7 до 79,5 на 100 000 населения [7, 8]. В то же время во всем мире отмечено увеличение частоты осложнений ЯБ (кровотечений, перфораций), что обуславливается растущим приемом НПВП [6]. В Великобритании от осложнений язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП, ежегодно погибает более 2000 пациентов, в США — более 16 500 пациентов [9].

В последние годы во всем мире наметилась тенденция к снижению числа пациентов с осложненными формами течения язвенной болезни, во многом благодаря эффективности современных схем противоязвенной терапии, повышению доступности эндоскопической диагностики и активному использованию скрининговых тестов для уточнения наличия *H. pylori*. Согласно докладу главного хирурга МЗ РФ от 25 октября 2018 г., в России с 2000 по 2017 год существует тенденция к снижению абсолютного числа пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (с 37,6 до 19,1 тыс. чел.), при этом увеличивается доля поздних госпитализаций (спустя 24 часа — с 13,7 до 23,4%) и наблюдается рост послеоперационной летальности. Абсолютное число пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, в том числе язвенной этиологии, за анализируемый период времени также уменьшилось, однако послеоперационная летальность снизилась незначительно. Аналогичная ситуация отмечена группой японских ученых, указавших на снижение значимости наличия *H. pylori* для пациентов с язвенными кровотечениями [10].

1.4. Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Язва желудка (K25)

- K25.0 — острая с кровотечением
- K25.1 — острая с прободением
- K25.2 — острая с кровотечением и прободением
- K25.3 — острая без кровотечения и прободения
- K25.4 — хроническая или неуточненная с кровотечением
- K25.5 — хроническая или неуточненная с прободением
- K25.6 — хроническая или неуточненная с кровотечением и прободением
- K25.7 — хроническая без кровотечения и прободения
- K25.9. — не уточненная как острая или хроническая без кровотечения и прободения

Язва двенадцатиперстной кишки (K26)

- K26.0 — острая с кровотечением
- K26.1 — острая с прободением
- K26.2 — острая с кровотечением и прободением
- K26.3 — острая без кровотечения и прободения
- K26.4 — хроническая или неуточненная с кровотечением
- K26.5 — хроническая или неуточненная с прободением
- K26.6 — хроническая или неуточненная с кровотечением и прободением
- K26.7 — хроническая без кровотечения и прободения
- K26.9. — не уточненная как острая или хроническая без кровотечения и прободения

1.5. Классификация

Общепринятой классификации ЯБ не существует. Прежде всего в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* выделяют ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с инфекцией *H. pylori*. Последнюю форму еще называют иногда идиопатической. Также различают ЯБ как самостоятельное заболевание (эссенциальная язвенная болезнь) и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (лекарственные, «стрессовые», при эндокринной патологии, при других хронических заболеваниях внутренних органов), которые возникают на фоне других заболеваний и по механизмам своего развития связаны с особыми этиологическими и патогенетическими факторами.

В зависимости от локализации выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), язвы двенадцатиперстной кишки (луковицы, постбульбарного отдела), а также сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом язвы могут располагаться на малой

или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и двенадцатиперстной кишки.

По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта — язвы малых (до 0,5 см в диаметре) и средних (0,6–1,9 см в диаметре) размеров, большие (2,0–3,0 см в диаметре) и гигантские (свыше 3,0 см в диаметре) язвы.

В диагнозе отмечаются стадия течения заболевания: обострения, заживления, рубцевания (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссии, а также имеющаяся рубцово-язвенная деформация желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

При формулировке диагноза указывается наличие осложнений ЯБ (в том числе и анамнестических): кровотечения, прободения, пенетрации, рубцово-язвенного стеноза, а также характер оперативных вмешательств, если они проводились.

1.6. Клиническая картина

Ведущим симптомом обострения ЯБ являются боли в подложечной области, которые могут иррадиировать в левую половину грудной клетки и левую лопатку, грудной или поясничный отдел позвоночника. Боли возникают сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса-час после еды (при язвах тела желудка). При язвах пилорического канала и луковицы двенадцатиперстной кишки обычно наблюдаются поздние боли (через 2–3 часа после еды), «голодные» боли, возникающие натощак и проходящие после приема пищи, а также ночные боли. Боли проходят после приема антисекреторных и антацидных препаратов [5].

При обострении ЯБ часто встречаются также отрыжка кислым, тошнота, запоры. Рвота кислым желудочным содержимым, приносящая облегчение и потому вызываемая пациентами искусственно, всегда считалась признаком ЯБ, однако в настоящее время она встречается сравнительно редко. При обострении заболевания нередко отмечается похудание, поскольку, несмотря на сохраненный, а иногда даже повышенный аппетит, пациенты ограничивают себя в еде, опасаясь усиления болей.

Клинические симптомы, наблюдаемые при обострении язвенной болезни, не являются патогномоничными и могут встречаться при других заболеваниях (например, хроническом гастрите и дуодените с синдромом функциональной диспепсии), поэтому диагноз ЯБ должен обязательно подтверждаться другими инструментальными методами исследования.

В период обострения ЯБ при объективном исследовании часто удается выявить болезненность в эпигастральной области при пальпации, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки. Также может обнаруживаться локальная перкуторная болезненность в этой же области (симптом Менделя). Однако

эти признаки не являются строго специфичными для обострения ЯБ.

Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов.

В неосложненных случаях ЯБ протекает обычно с чередованием периодов обострения (продолжительностью от 3–4 до 6–8 недель) и ремиссии (длительностью от нескольких недель до многих лет). Под влиянием неблагоприятных факторов (например, таких, как физическое перенапряжение, прием НПВП и/или препаратов, снижающих свертываемость крови, злоупотребление алкоголем) возможно развитие осложнений. К ним относятся кровотечение, перфорация и пенетрация язвы, формирование рубцово-язвенного стеноза, малигнизация язвы.

Язвенное кровотечение наблюдается у 15–20% пациентов с ЯБ. Факторами риска его возникновения служат прием ацетилсалициловой кислоты и НПВП, инфекция *H. pylori* и размеры язв >1 см [6]. Язвенное кровотечение проявляется рвотой содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис) или черным дегтеобразным стулом (мелена). При массивном кровотечении и невысокой секреции соляной кислоты, а также локализации язвы в кардиальном отделе желудка в рвотных массах может отмечаться примесь неизменной крови. Иногда на первое место в клинической картине язвенного кровотечения выступают общие жалобы (слабость, потеря сознания, снижение артериального давления, тахикардия), тогда как мелена может появиться лишь спустя несколько часов.

Перфорация (прободение) язвы встречается у 5–15% пациентов с ЯБ, чаще у мужчин. К ее развитию predisполагают физическое перенапряжение, прием алкоголя, переизбыток. Иногда перфорация возникает внезапно, на фоне бессимптомного («немое») течения ЯБ. Перфорация язвы клинически манифестируется острейшими («кинжальными») болями в подложечной области, развитием коллаптоидного состояния. При обследовании пациента обнаруживаются «доскообразное» напряжение мышц передней брюшной стенки и резкая болезненность при пальпации живота, положительный симптом Щеткина — Блюмберга. В дальнейшем, иногда после периода мнимого улучшения, прогрессирует картина разлитого перитонита.

Под *пенетрацией* понимают проникновение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани: поджелудочную железу, малый сальник, желчный пузырь и общий желчный проток. При пенетрации язвы возникают упорные боли, которые теряют прежнюю связь с приемом пищи, повышается температура тела, в анализах крови выявляется повышение СОЭ. Наличие пенетрации язвы подтверждается рентгенологически и эндоскопически.

Стеноз привратника формируется обычно после рубцевания язв, расположенных в пилорическом канале или начальной части двенадцатиперстной кишки. Нередко развитию данного осложнения способствует операция ушивания прободной язвы данной области. Наиболее характерными клиническими симптомами стеноза привратника являются рвота пищей, съеденной накануне, а также отрыжка с запахом сероводорода. При пальпации живота в подложечной области можно выявить «поздний шум плеска» (симптом Василенко), у худых пациентов становится иногда видимой перистальтика желудка. При декомпенсированном стенозе привратника может прогрессировать истощение пациентов, присоединяются электролитные нарушения.

Малигнизация (озлокачествление) доброкачественной язвы желудка является не таким частым осложнением, как считалось раньше. За малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака желудка. Диагностика малигнизации язвы не всегда оказывается простой. Клинически иногда удается отметить изменение характера течения ЯБ с утратой периодичности и сезонности обострений. В анализах крови обнаруживаются анемия, повышение СОЭ. Окончательное заключение ставится при гистологическом исследовании биоптатов, взятых из различных участков язвы.

Определенные особенности клинической картины присущи симптоматическим язвам, возникающим на фоне других заболеваний или при приеме лекарственных препаратов.

Так, к *стрессовым* гастродуоденальным язвам относят острые, обычно множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при распространенных ожогах (язвы Курлинга), после черепно-мозговых травм и нейрохирургических операций (язвы Кушинга), после обширных полостных операций, особенно связанных с трансплантацией органов, при остром инфаркте миокарда, у пациентов с терминальной стадией хронической почечной и печеночной недостаточности и других критических состояниях. Стрессовые язвы обычно бывают острыми, множественными, часто протекают малосимптомно, отличаются наклонностью к желудочно-кишечным кровотечениям и характеризуются высокой летальностью, обусловленной часто тяжелым течением фонового заболевания.

Среди *лекарственных язв* желудка и двенадцатиперстной кишки наибольшее значение имеют острые эрозивно-язвенные поражения, связанные с приемом НПВП (НПВП-ассоциированная гастропатия), блокирующих фермент циклооксигеназу-1, отвечающий за синтез простагландинов в стенке желудка. Гастродуоденальные язвы возникают у 20–25% пациентов, длительно принимающих НПВП, эрозивные поражения — более чем у 50% пациентов. К факторам риска их развития относятся пожилой возраст пациентов, наличие

в анамнезе ЯБ, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, высокая доза НПВП, одновременный прием антикоагулянтов.

Гастродуоденальные язвы и эрозии, обусловленные приемом НПВП, также часто имеют множественный характер, нередко протекают малосимптомно и манифестируются внезапными желудочно-кишечными кровотечениями (меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи»). Риск их развития у таких пациентов возрастает в 4–5 раз [11].

2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

Диагноз язвенной болезни устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы, выявление язвенной болезни прежде);
- 2) физикального обследования (обнаружение болезненности и резистентности мышц брюшной стенки при пальпации);
- 3) инструментального обследования (обнаружение язвенного дефекта при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки).

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ЯБ жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.6.

2.2. Физикальное обследование

Характерные для пациентов с ЯБ данные физикального обследования приведены в подразделе 1.6.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Всем пациентам с ЯБ с целью исключения анемии как следствия скрытых язвенных кровотечений рекомендуется выполнение общего анализа крови с определением уровня гемоглобина и гематокрита [12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Клинический анализ крови при неосложненном течении ЯБ чаще всего остается без существенных изменений, но может обнаруживаться и анемия, свидетельствующая о явных или скрытых кровотечениях.

• Всем пациентам с ЯБ с целью исключения скрытых язвенных кровотечений рекомендуется проведение анализа кала на скрытую кровь [13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Определенное место в диагностике обострений ЯБ занимает анализ

кала на скрытую кровь. При интерпретации его результатов необходимо помнить, что положительная реакция кала на скрытую кровь встречается и при многих других заболеваниях, что требует их обязательного исключения.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам с подозрением на ЯБ, при отсутствии противопоказаний, с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Плановое эндоскопическое исследование подтверждает наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, форму, размеры, глубину, состояние дна и краев язвы, позволяет выявить признаки пенетрации, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа. Плановое эндоскопическое исследование дает возможность обнаружить другие сопутствующие изменения слизистой оболочки и определить нарушения гастродуоденальной моторики. Для оценки стадии язвенного процесса (обострение, заживление, рубцевание) целесообразно использовать общепринятые классификации Sakita и Miwa (см. рис.).

При локализации язвы в желудке практически во всех случаях рекомендуется проводить множественную щипцовую биопсию из краев язвенного дефекта с последующим патоморфологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения.

При локализации язвы в двенадцатиперстной кишке выполнение биопсии из краев язвенного дефекта обычно не рекомендуется, так как подобные язвы крайне редко бывают злокачественными. Доброкачественные язвы двенадцатиперстной кишки следует дифференцировать с изъязвленными формами нейроэндокринных и субэпителиальных опухолей, а также с прорастанием в двенадцатиперстную кишку опухоли соседних органов, чаще всего — поджелудочной железы. В этих случаях выполнение биопсии безусловно необходимо.

Пациентам с язвой желудка рекомендуется выполнить контрольное эндоскопическое исследование с повторным взятием множественной щипцовой биопсии по окончании курса консервативного лечения. Это в первую очередь касается пациентов, у которых сохраняются симптомы язвенной болезни, несмотря на соответствующий курс медикаментозной терапии, либо этиология язвы остается недостаточно ясной.

Пациентам с язвой двенадцатиперстной кишки рекомендуется выполнить контрольное эндоскопическое исследование в тех случаях, если сохраняется отчетливая клиническая симптоматика, несмотря на проведенное лечение, для исключения

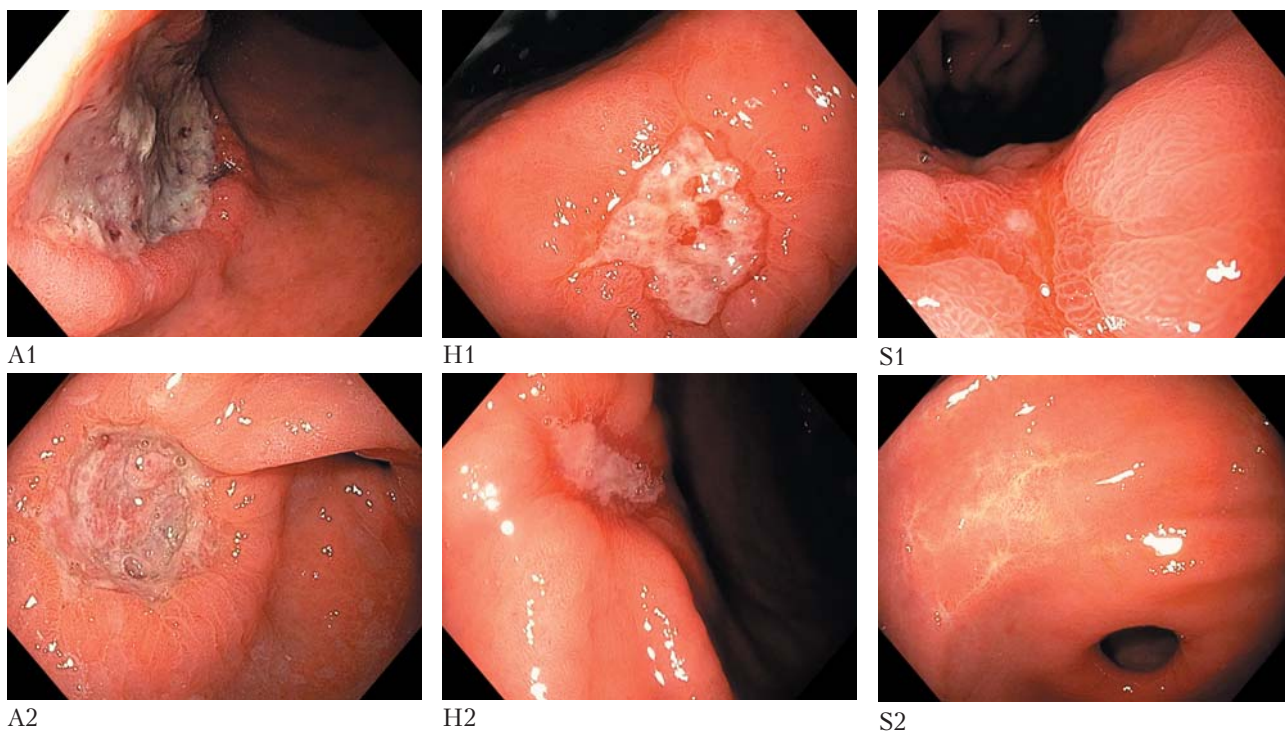


Рис. Стадии заживления язвы желудка по Sakita-Miwa

A (Active). Активная стадия (обострение)

A1 Слизистая оболочка, окружающая язву, выглядит набухшей в результате отёка, регенерация эпителия отсутствует.

A2 Отёк слизистой оболочки вокруг язвы уменьшился, край язвы отчётливо виден, и в крае язвы появились первые ростки регенерирующего эпителия. По периметру язвы часто прослеживается красный ободок, а непосредственно по краю — циркулярный белый струп. Сходящиеся складки слизистой оболочки обычно прослеживаются вплоть до края язвы.

H (Healing). Стадия заживления

H1 Слой белого фибрина, покрывающий язву, становится тонким, а регенерирующий эпителий распространяется непосредственно на основание язвы. Градиент между краем и дном язвы сглаживается. Но кратер язвы все еще существует, край язвы отчётливо виден. Диаметр язвенного дефекта составляет примерно от половины до двух третей диаметра язвы в стадии A1.

H2 Язвенный дефект меньше, чем в стадии H1, и регенерирующий эпителий покрывает большую часть дна язвы. Площадь слоя белого фибрина составляет примерно от четверти до трети площади язвы в стадии A1.

S (Scarring). Стадия рубца

S1 Регенерирующий эпителий полностью покрывает дно язвы. Белый слой фибрина исчез. Первоначально зона регенерации выглядит ярко красной. При прицельном осмотре можно увидеть большое количество капилляров. Сформировался «красный рубец».

S2 В срок от нескольких месяцев до нескольких лет исходно красный рубец принимает цвет окружающей слизистой оболочки. Сформировался «белый рубец».

Fig. Stage classification of gastric ulcer by Sakita-Miwa

Active stage

A1 The surrounding mucosa is edematously swollen and no regenerating epithelium is seen endoscopically

A2 The surrounding edema has decreased, the ulcer margin is clear, and a slight amount of regenerating epithelium is seen in the ulcer margin. A red halo in the marginal zone and a white slough circle in the ulcer margin are frequently seen. Usually, converging mucosal folds can be followed right up to the ulcer margin

Healing stage

H1 The white coating is becoming thin and the regenerating epithelium is extending into the ulcer base. The gradient between the ulcer margin and the ulcer floor is becoming flat. The ulcer crater is still evident and the margin of the ulcer is sharp. The diameter of the mucosal defect is about one-half to two thirds that of A1

H2 The defect is smaller than in H1 and the regenerating epithelium covers most of the ulcer floor. The area of white coating is about a quarter to one-third that of A1

Scarring stage

S1 The regenerating epithelium completely covers the floor of ulcer. The white coating has disappeared. Initially, the regenerating region is markedly red. Upon close observation, many capillaries can be seen. This is called “red scar”

S2 In several months to a few years, the redness is reduced to the color of the surrounding mucosa. This is called “white scar”

рефрактерной язвенной болезни и непептической этиологии язвы.

- Пациентам с подозрением на ЯБ, которым невозможно выполнение эндоскопического исследования, с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение рентгенографии желудка и двенадцатиперстной кишки [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: При рентгенологическом исследовании обнаруживаются прямой признак ЯБ — «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенные признаки заболевания (местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, гиперсекреция пилорика, нарушения гастродуоденальной моторики).

В настоящее время к рентгенологическому исследованию с целью диагностики ЯБ прибегают не столь часто, как раньше. Его применяют в тех случаях, когда по каким-то причинам (например, наличие противопоказаний) не удается провести эндоскопическое исследование, когда с целью дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака необходимо оценить перистальтику стенки желудка, когда нужно оценить характер эвакуации из желудка.

- Пациентам с подозрением на перфорацию язвы с целью ее подтверждения рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости [14–18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Данный метод позволяет определить наличие свободного газа в брюшной полости, объем и характер выпота, локализовать патологические изменения, в том числе определить расположение перфорационного отверстия.

- У пациентов с подозрением на перфорацию или пенетрацию язвы при невозможности проведения КТ с целью диагностики данных осложнений рекомендуется выполнение УЗИ и обзорной рентгенографии органов брюшной полости [18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Важным критерием сохранения жизни пациента и успеха в лечении перфоративной язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки является предоперационный срок — время от начала заболевания до момента выполнения операции. Длительный диагностический поиск может привести к ухудшению состояния пациента с последующим неблагоприятным прогнозом. Только при отсутствии в лечебном учреждении КТ возможно выполнение УЗИ и рентгенографии брюшной полости для диагностики

перфорации язвы. Необходимо помнить, что чувствительность и специфичность этих методов ниже таковых по сравнению с КТ, а результат во многом зависит от квалификации специалиста по ультразвуковой диагностике.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ЯБ с целью определения показаний к эрадикационной терапии рекомендуется проведение тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с помощью ¹³С-дыхательного уреазного теста или определения антигена *H. pylori* в кале, а при одновременном проведении ЭГДС — с помощью быстрого уреазного теста [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016) [20] оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат ¹³С-дыхательный уреазный тест и определение антигена *H. pylori* в кале. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность ¹³С-дыхательного уреазного теста составляет 94 % (95 % ДИ: 0,89–0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале — 83 % (95 % ДИ: 0,73–0,90) при фиксированной специфичности в 90 % [21].

Если пациентам, которым необходимо провести тестирование на наличие инфекции *H. pylori* одновременно проводится ЭГДС, то методом первичной диагностики может быть быстрый уреазный тест. При использовании эндоскопических методов диагностики *H. pylori* берут как минимум 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела. Серологический метод выявления антител к *H. pylori* может применяться для первичной диагностики инфекции *H. pylori*, однако только в том случае, если определяемые антитела относятся к классу IgG. Микробиологический (бактериологический) метод применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам в случаях неэффективности лечения.

Для контроля эрадикации, который проводят через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять ¹³С-уреазный дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале. Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо прекратить за 2 недели до предполагаемого контрольного исследования. Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию *H. pylori* должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики.

- У пациентов с рефрактерным течением язвенной болезни с целью исключения синдрома Золлингера — Эллисона рекомендуется определять уровень гастрина сыворотки крови [22].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Патогенез гастродуоденальных язв при синдроме Золлингера — Эллисона связан с резкой гиперсекрецией соляной кислоты в результате наличия у пациентов гастринпродуцирующей опухоли (чаще всего в поджелудочной железе). Эти язвы обычно бывают множественными, локализуются не только в желудке и двенадцатиперстной кишке, но и в тощей кишке, а иногда и в пищеводе, протекают с выраженным болевым синдромом, упорной диареей. При обследовании таких пациентов отмечается резко повышенный уровень желудочного кислотообразования (особенно в базальных условиях), определяется увеличенное содержание сывороточного гастрина (в 3–4 раза по сравнению с нормой). В распознавании синдрома Золлингера — Эллисона помогают провокационные тесты (с секретинном, глюкагоном), ультразвуковое исследование и КТ поджелудочной железы, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение ЯБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ulcerogenicным действием, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Пациенты с неосложненным течением ЯБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при выраженном болевом синдроме, высоком риске развития осложнений (например, большие и гигантские размеры язв), необходимости дообследования с целью верификации диагноза (например, при неясном характере язвенного поражения желудка), тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

3.1. Диетотерапия

• Всем пациентам с ЯБ с целью ускорения заживления язв рекомендуется диетотерапия [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Основные принципы диетического питания пациентов с язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Остаются

в силе рекомендации частого (5–6 раз в сутки), дробного питания, соответствующие правилу: «шесть маленьких приемов пищи лучше, чем три больших», механического, термического и химического щажения. Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и напеченную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые.

Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т.е. способностью связывать и нейтрализовать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты. Разрешаются также макаронные изделия, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушеными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, сырые тертые и печеные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай.

Нужно помнить и о таких простых, но в то же время важных рекомендациях, как необходимость принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша, сидя, тщательно пережевывать пищу. Это способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, буферные возможности которой являются достаточно выраженными.

3.2. Консервативное лечение

• Пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется проведение антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса в течение 4–6 недель [2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: В 1990 г. W. Burget и соавт. [24] опубликовали данные метаанализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удается поддерживать pH внутрижелудочного содержимого >3 около 18 часов в сутки. В последующем все работы, посвященные применению антисекреторных препаратов, содержат в себе ссылку на эти данные, получившие название «правила Бурже (Burget)». С учетом указанного правила в качестве базисной противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться только антациды, H_2 -блокаторы и ингибиторы протонного насоса (ИПН). Согласно одному из последних метаанализов, H_2 -блокаторы и ИПН достоверно эффективнее плацебо в рамках достижения рубцевания язвенного дефекта

(ОШ 3,49, 95 % ДИ: 3,28–3,72; $p < 0,0001$) и снижения риска повторного кровотечения при осложненном течении заболевания (ОШ 0,68, 95 % ДИ: 0,60–0,78; $p < 0,0001$) [25].

Лишь препараты этой группы могут выполнить после их приема условия правила продолжительности повышения рН в желудке, необходимой для заживления гастродуоденальных язв. В настоящее время ИПН являются средством базисной терапии обострения ЯБ. Они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. Многочисленные рандомизированные сравнительные исследования (включая метааналитические) свидетельствовали о значительно более высокой эффективности ИПН по сравнению с H_2 -блокаторами в устранении клинических симптомов и достижении рубцевания язв [26, 27]. Недавний метаанализ продемонстрировал, что ИПН практически в 1,5 раза эффективнее H_2 -блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта (ОШ 5,22, 95 % ДИ: 4,00–6,80 против ОШ 3,80, 95 % ДИ: 3,44–4,20; $p < 0,0001$) [25].

В настоящее время существует протокол фармакотерапии ЯБ, который предусматривает назначение выбранного препарата в стандартной суточной дозе: омепразола^{**1} — в дозе 20 мг, лансопразола — в дозе 30 мг, пантопразола — в дозе 40 мг, рабепразола — в дозе 20 мг, эзомепразола^{**} — в дозе 20 мг. Продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с интервалами 2–4 недели. Базисная антисекреторная терапия с применением ИПН служит основным методом лечения идиопатических гастродуоденальных язв.

При применении ИПН, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПН самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых осуществляется без участия данной ферментной системы.

• При неэффективности ИПН или наличии противопоказаний к их применению пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется назначение в течение 4–6 недель блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: H_2 -блокаторы гистамина (ранитидин^{**}, фамотидин^{**}) подавляют секрецию

соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H_2 -рецепторами париетальных клеток. Эти препараты поддерживают показатели внутрижелудочного рН > 3 на протяжении суток в течение 8–10 часов. Проведенные многочисленные исследования показали, что применение H_2 -блокаторов в течение 4–6 недель приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [2]. Последний метаанализ продемонстрировал, что H_2 -блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта (ОШ 3,80, 95 % ДИ: 3,44–4,20; $p < 0,0001$) [25]. Тем не менее, после того как в клинической практике в качестве базисной антисекреторной терапии стали широко применяться ИПН, H_2 -блокаторы утратили свои позиции и в настоящее время применяются редко, главным образом при невозможности применения ИПН или же в комбинации с ними с целью усиления антисекреторного действия.

• Всем пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью профилактики последующих рецидивов ЯБ рекомендуется проведение эрадикационной терапии [20, 28].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: В метаанализе, обобщившем результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с язвенной болезнью, осложненной перфорацией, было продемонстрировано, что эрадикационная терапия значительно снижает риск рецидива заболевания в течение года после ушивания дефекта (ОР 1,49; 95 % ДИ: 1,10–2,03) [28]. Согласно Кокрейновскому обзору и другому метаанализу, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у инфицированных пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ОР = 0,20; 95 % ДИ: 0,15–0,26) и желудка (ОР = 0,29; 95 % ДИ 0,20–0,42) в сравнении с плацебо [29].

Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-V» (2016) [20], выбор той или иной схемы эрадикации зависит от частоты резистентности штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину^{**}. Если показатели резистентности к кларитромицину^{**} в регионе не превышают 15 %, то в качестве схемы первой линии назначается стандартная тройная терапия без предварительного тестирования. Поскольку показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину^{**} в России не превышают 10 %, схемой первой линии является стандартная тройная схема эра-

¹ Здесь и далее знаком «**» обозначены лекарственные препараты, которые включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

дикационной терапии, включающая в себя ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин** (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин** (по 1000 мг 2 раза в сутки).

В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии.

1. Назначение дважды в день повышенной дозы ИПН (удвоенной по сравнению со стандартной) [20].

2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПН и кларитромицином** до 14 дней. В настоящее время отмечено, что только такая продолжительность обеспечивает сопоставимую эффективность стандартной тройной терапии с эффективностью других схем [20].

3. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата** (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом** (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10–14 дней [20].

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом** применяется также как основная схема терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой терапии второй линии служит эрадикационная схема, включающая в себя ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин** (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин** (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином** может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [30].

• Пациентам с обострением ЯБ с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образуемого рубца рекомендуется применение ребамипида [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Новым препаратом, предложенным для лечения больных ЯБ, служит ребамипид, представляющий собой производное хинолинонов и оказывающий как гастро-, так и энтеропротективный эффект. В основе механизмов действия препарата лежит индукция синтеза простагландинов E2 и I2 в слизистой оболочке желудка и кишечника, что приводит к активации ее защитных свойств. В результате улучшается кровоток в стенке желудка и кишечника, усиливается пролиферация эпителиальных клеток, нормализуется проницаемость

слизистой оболочки, происходит поглощение кислородных радикалов, повышается секреция желудочной слизи, реализуется противовоспалительное действие. Проведенные исследования продемонстрировали более высокую эффективность ребамипида в заживлении язв желудка по сравнению с плацебо и сходную эффективность ребамипида и омепразола [31, 32].

• Пациентам с ЯБ, инфицированным *H. pylori*, с целью повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуется добавление в схемы эрадикации ребамипида [33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: 2 проведенных метаанализа, включавших 6 и 11 рандомизированных контролируемых исследований, подтвердили повышение частоты эрадикации при включении в ее схемы ребамипида [33, 34].

• Пациентам с лабораторно и эндоскопически подтвержденным язвенным кровотечением с целью его остановки в рамках других мероприятий по достижению гемостаза рекомендуется внутривенное введение ингибиторов протонного насоса [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Остановке язвенных кровотечений и снижению риска развития повторных кровотечений способствует применение ИПН [35]. При этом одномоментно болюсно внутривенно вводится 80 мг эзомепразола** с последующей непрерывной внутривенной инфузией этого препарата (в дозе 8 мг в час) в течение 72 часов [36]. Согласно одному из последних метаанализов, внутривенное применение ИПН способствует значительному снижению риска повторных кровотечений (ОШ 2,24, 95 % ДИ: 1,02–4,90) [35]. После перевода пациента на пероральный прием препаратов проводится эрадикационная терапия.

3.3. Хирургическое лечение

• Пациентов с осложненными формами ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация и др.) рекомендуется госпитализировать с целью решения вопроса об оперативном лечении в стационар хирургического профиля [16, 37–41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Пациентов, страдающих осложненным течением язвенной болезни, как правило, необходимо госпитализировать в стационар в экстренном порядке. Лечение язвенного кровотечения целесообразно начинать в отделении интенсивной терапии. Главной задачей лечения в отделении интенсивной терапии является стабилизация состояния пациента — восполнение объема циркулирующей крови, борьба с проявлениями гиповолемического шока, адекватное обезболивание, лечение декомпенсированных сопутствующих заболеваний и синдрома систем-

ной воспалительной реакции, после чего могут быть применены хирургический и/или эндоскопический методы лечения [10, 37, 38, 42, 43]. Важно отметить, что при язвенном кровотечении риск смерти коморбидного пациента прямо коррелирует с количеством сопутствующих заболеваний [44]. Это, в свою очередь, требует от врача очень большой внимательности при работе с коморбидными пациентами и анализа всех факторов риска развития осложнений язвенной болезни до момента их реализации [45].

- Пациентам с язвенным кровотечением проведение эзофагогастродуоденоскопии с целью верификации источника кровотечения и выполнения эндоскопического гемостаза рекомендуется проводить в первые 2 часа после госпитализации [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам с язвенным кровотечением повторную эзофагогастродуоденоскопию с целью динамического контроля источника кровотечения и выполнения эндоскопического гемостаза рекомендуется проводить только при рецидиве кровотечения и в случае высокого риска его развития [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Ряд исследований подтверждают, что выполнение лечебной эндоскопии для остановки язвенного кровотечения достоверно снижает смертность, необходимость хирургического вмешательства, риск рецидива кровотечения, а также время продолжающегося кровотечения в сравнении с фармакотерапией [48]. По данным литературы, эндоскопическая остановка кровотечения является «золотым стандартом» в лечении больных с язвенными кровотечениями. Своевременное и правильное эндоскопическое пособие позволяет достичь устойчивого гемостаза в 89–92 % случаев. Оценка язвенного кровотечения проводится по классификации Forrest. Наиболее эффективным эндоскопическим способом остановки кровотечения являются клипирование кровоточащего сосуда и аргон-плазменная коагуляция. Другие методы эндоскопической остановки кровотечений, такие как электрокоагуляция, обкалывание язвы, нанесение пленкообразующих препаратов, гемоспрей, эндоклот, должны использоваться в комбинации с основными методами.

По данным систематического обзора В. J. Eltinger и соавт., факторами риска рецидива кровотечения являются: большой размер язвы (более 1 см в диаметре), расположение язвы на малой кривизне желудка и на задней стенке двенадцатиперстной кишки, а также нестабильная гемодинамика — снижение артериального давления во время кровотечения с последующим повышением на фоне восполнения объема циркулирующей крови [46]. Также важно отметить, что прием антикоагулянтов и дезагрегантов

существенно повышает риск развития язвенного кровотечения, в том числе повторного, равно как и резкое повышение артериального давления (например, как реакция на боль или вследствие пропущенной дозы антигипертензивного препарата). Выполнение повторной ЭГДС у пациентов с низким риском рецидива кровотечения не влияет на частоту рецидивов кровотечения и экономически нецелесообразно [37, 38, 47].

- Пациентам с язвенным кровотечением экстренное хирургическое вмешательство с целью верификации источника кровотечения и его остановки рекомендуется проводить при неэффективности эндоскопического гемостаза в максимально ранние сроки [10, 37, 38, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Хирургическое лечение больных с язвенным кровотечением показано в тех случаях, когда нет возможности контролировать его эндоскопически (при продолжающемся кровотечении или при его рецидиве). Несвоевременное хирургическое лечение ухудшает прогноз пациента и увеличивает риск летального исхода. Операция необходима для достижения надежного гемостаза и снижения риска рецидива кровотечения. Объем предполагаемой операции зависит от состояния пациента, но важно помнить, что хирургическое вмешательство должно носить максимально щадящий характер. У пациентов с высоким риском хирургического вмешательства предпочтительно выполнение рентгеноэндovasкулярной селективной ангиографии с последующей окклюзией кровоточащего сосуда. Согласно зарубежным рекомендациям, наиболее предпочтительным является выполнение гастротомии (пилородуоденотомии) с прошиванием кровоточащего сосуда и ушиванием язвенного дефекта, однако этот метод уступает по своей надежности резекционным операциям [10]. Наилучший результат при лечении рефрактерных осложненных язв отмечен при сочетании резекции желудка с наложением гастроэнтероанастомоза и ваготомией [50], однако в зарубежной литературе ваготомия рассматривается как сложная, ограниченно применимая опция, для полноценного признания которой должны быть проведены исследования высокого уровня доказательности [51]. Российское научное хирургическое сообщество рекомендует выполнение ваготомии, ограничивая при этом показания к ее проведению [39].

Резекцию 2/3 желудка по поводу язвенной болезни необходимо выполнять по Б-П в модификации Гофмейстера — Финстерера. При этом виде резекции желудка щелочное содержимое двенадцатиперстной кишки попадает в культю желудка и ощелачивает содержимое, что предупреждает развитие рецидива язвы в культе и в гастроэнтероанастомозе. При резекции желудка по Ру ощелачивания не происходит, и вероятность рецидива язвы значительно выше.

• Пациентам с перфорацией язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки рекомендуется проведение экстренной операции с целью ликвидации перфорационного отверстия [16, 38, 52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Перфорация язвы — это распространенное осложнение, которое неизбежно ведет к развитию перитонита и имеет высокую летальность среди пациентов, достигающую 30%. Наиболее высокая летальность наблюдается среди пожилых пациентов, а наибольшая смертность отмечена в группе пациентов с поздней госпитализацией (больше 24 часов от развития данного осложнения). Лапаротомный доступ не имеет преимуществ перед лапароскопическим. Предпочтительным является выполнение лапароскопического вмешательства — ушивание перфоративного отверстия с санацией и дренированием брюшной полости [16, 38, 52]. Однако клиническая картина течения столь грозного осложнения может быть очень разнообразной, и эксперты признают, что объем операции зависит прежде всего от состояния пациента [52]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению перфоративной язвы более подробно рассмотрены варианты хирургического лечения [40].

• Пациентам с язвенной болезнью после хирургического лечения рекомендуется выполнение тестирования на инфекцию *H. pylori* и проведение эрадикационной и поддерживающей терапии с целью предупреждения рецидивов ЯБ и ее осложнений [37, 53, 54].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Выполненный этап хирургического лечения не снижает риска развития нового витка хирургических осложнений язвенной болезни, прежде всего кровотечений, поэтому важно продолжить курс консервативного лечения заболевания до полного излечения пациента.

• Пациентам с отрицательным результатом теста на наличие *H. pylori*, выполненного после экстренных вмешательств, с целью исключения его ложноотрицательного характера целесообразно проведение повторного тестирования в плановом порядке другим методом [55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Для снижения риска повторных язвенных кровотечений необходимо добиться стойкой эрадикации *H. pylori*. Исследования показали, что доля ложноотрицательных результатов при острых язвенных кровотечениях достигает 25–55%, в связи с этим необходимо дополнительное проведение тестов для достоверного исключения инфицирования *H. pylori* [56].

• Пациентам с пилородуоденальным стенозом с целью его устранения рекомендуется проведение эндоскопической баллонной дилатации. При ее

неэффективности рекомендуется проведение пилоропластики и дренирующих операций [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Показания к хирургическому лечению пациентов с пилородуоденальным стенозом определяются степенью его компенсации, а также состоянием пациентов. Эндоскопическая баллонная дилатация возможна только у больных с субкомпенсированным стенозом и с локализацией рубца по передней стенке двенадцатиперстной кишки. Данное эндоскопическое пособие часто носит временный успех и сопровождается высокой частотой рецидивирования стеноза.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Пациентам с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии с целью ее сохранения рекомендуется санаторно-курортное лечение в санаторно-курортных организациях климатической зоны проживания пациента [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Пациентам с язвенной болезнью через 2–3 месяца после стихания обострения рекомендуется санаторно-курортное лечение продолжительностью 14–21 день.

Санаторно-курортное лечение проводится в санаториях Дорохово, Ессентуки, Железноводск и др. и включает в себя грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванны, питье щелочных минеральных вод [5].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение эрадикационной терапии с целью профилактики ЯБ и ее обострений [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Подтверждение ведущей роли инфекции *H. pylori* в развитии язвенной болезни сделало проведение эрадикационной терапии основным методом профилактики данного заболевания.

• Диспансерное наблюдение пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется проводить ежегодно в течение 5 лет с момента последнего обострения [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Показаниями к плановой госпитализации пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки служат резко выраженная клиническая картина заболевания с упорным (более 7 дней) болевым синдромом, наличие в желудке изъязвлений, требующих дифференциальной диагностики между доброкачественными язвами и раком желудка, обострение язвенной болезни с наличием осложнений в анамнезе, язвенная болезнь с сопутствующими заболеваниями [57].

Продолжительность стационарного лечения пациентов с обострением язвенной болезни должна составлять 21 день.

Показаниями к экстренной госпитализации является наличие признаков желудочного кровотечения (мелена, рвота с кровью), перфорации и пенистрации язвы.

Пациенты с неосложненным течением обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки подлежат лечению в амбулаторных условиях.

Пациентам с обострением язвенной болезни оказывается специализированная медицинская помощь как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Особенности течения ЯБ у отдельных групп пациентов

7.1.1. Особенности течения ЯБ при беременности

Течение ЯБ при беременности в целом мало отличается от такового у небеременных. Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, анамнестических данных, результатов ЭГДС и ультразвукового исследования [58]. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки беременным противопоказано.

В диагностически неясных случаях, при подозрении на развитие осложнений (кровотечение, стеноз антрального отдела желудка, рак) ЭГДС в силу своей безопасности для плода может быть проведена при любом сроке беременности [59]. Для исключения оккультного кровотечения проводятся исследование кала на скрытую кровь, клинический анализ крови.

Дифференциальный диагноз обострения язвенной болезни затруднен, его необходимо проводить с эрозивным гастродуоденитом, панкреатитом, заболеваниями желчевыводящих путей, острым аппендицитом и ранним токсикозом — рвотой. Стенозирующая язва антрального отдела желудка

может имитировать чрезмерную рвоту беременных. Для раннего токсикоза характерны мучительная, почти постоянная тошнота, усиливающаяся на различные запахи, слюнотечение. При этом рвота бывает независимо от еды, особенно по утрам, боль в животе, как правило, отсутствует. Кровотечение, обусловленное язвенной болезнью, необходимо дифференцировать с эрозивным гастритом, синдромом Маллори — Вейсса, кровотечением из дыхательных путей, раком желудка.

Беременность оказывает благоприятное влияние на течение язвенной болезни: у 75–80% женщин отмечается ремиссия заболевания, и оно не оказывает заметного влияния на ее исход. Однако у некоторых пациенток может произойти обострение. Чаще это наблюдается в I триместре беременности (14,8%), третьем (10,2%), за 2–4 недели до срока родов или раннем послеродовом периоде. Неосложненная язвенная болезнь не оказывает отрицательного влияния на развитие плода.

Лечение включает соблюдение общепринятых «режимных» мероприятий и диеты; прием в обычных терапевтических дозах невсасывающихся антацидов (например, коллоидного фосфата алюминия и адсорбентов в виде диоктаэдрического смектита). При отсутствии эффекта назначаются H_2 -блокаторы.

При выраженных болях, обусловленных нарушениями гастродуоденальной моторики возможно назначение спазмолитиков (дротаверин** по 40 мг 3–4 раза в день). Препараты висмута беременным противопоказаны. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у беременных не проводится.

7.1.2. Особенности течения ЯБ у лиц пожилого и старческого возраста

В развитии гастродуоденальных язв у пациентов пожилого возраста — помимо инфекции НР и кислотно-пептического фактора — могут также играть роль атеросклеротические изменения сосудов желудка, некоторые фоновые заболевания (например, хронические неспецифические заболевания легких), снижающие защитные свойства слизистой оболочки желудка, прием лекарственных препаратов (в первую очередь, НПВП), обладающих ulcerогенным действием.

Гастродуоденальные язвы у пациентов пожилого и старческого возраста локализуются преимущественно в желудке (по малой кривизне тела или в субкардиальном отделе), имеют иногда очень большие размеры, часто протекают со стертой и неопределенной клинической симптоматикой, отличаются склонностью к развитию осложнений (прежде всего желудочно-кишечных кровотечений). При обнаружении у пожилых пациентов язв в желудке важное значение имеет проведение дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака желудка.

Гастродуоденальные язвы у лиц пожилого и старческого возраста характеризуются медлен-

Критерии оценки качества медицинской помощи

Criteria for assessing the quality of medical care

№ No	Критерии качества Quality criteria
1	Проведена эзофагогастродуоденоскопия Esophagogastroduodenoscopy was performed
2	Взята биопсия из язвы при ее локализации в желудке Ulcer biopsy was performed for ulcers localized in the stomach
3	Определен уровень гастрина в крови при часто рецидивирующем (чаще 2 раз в год) течении язвенной болезни The blood gastrin level was determined in cases with a frequently recurring (more than 2 times a year) course of peptic ulcer
4	Проведена диагностика инфекции <i>H. pylori</i> (дыхательный тест с меченой мочевиной, или быстрый уреазный тест (CLO-тест), или определение антигена <i>H. pylori</i> в кале), если она не была диагностирована на догоспитальном этапе If <i>H. pylori</i> infection was not diagnosed at the pre-hospital stage, its diagnostics was carried out (urea breath test or rapid urease test (CLO test) or <i>H. pylori</i> antigen determination in feces)
5	Проведено определение инфекции <i>H. pylori</i> методом исследования антител к <i>H. pylori</i> класса IgG, если пациент в течение последних 2 недель принимал ингибиторы протонного насоса If the patient had been receiving proton pump inhibitors during the preceding 2 weeks, <i>H. pylori</i> determination was carried out by the method of testing antibodies to <i>H. pylori</i> IgG class
6	Проведена эрадикация инфекции <i>H. pylori</i> по схемам 1-й (ингибиторы протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин, квадротерапия с препаратами висмута) или 2-й линий (квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином) Eradication of <i>H. pylori</i> infection was performed according to the scheme of the 1st (proton pump inhibitors, clarithromycin and amoxicillin, quadrotherapy with bismuth preparations) or 2nd line (quadrotherapy with bismuth preparations or triple therapy with levofloxacin)
7	Проведена терапия ингибиторами протонной помпы (АТХ А02ВС) Therapy with proton pump inhibitors (ATX A02BC) was performed
8	Проведена ЭГДС при язвенном кровотечении в течение первых 2 часов после госпитализации Esophagogastroduodenoscopy was conducted in cases with ulcerative bleeding during the first 2 hours after hospitalisation
9	Проведена повторная ЭГДС для оценки эффективности ранее проведенного эндоскопического гемостаза при рецидиве кровотечения и в случае высокого риска его развития Repeated esophagogastroduodenoscopy was performed to evaluate the efficacy of previous endoscopic hemostasis in case of bleeding recurrence and high risk of its development
10	Выполнено экстренное хирургическое вмешательство при перфорации язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки Emergency surgery was performed in cases of ulcer perforation of the stomach and/or duodenum
11	Проведена диагностика инфекции <i>H. pylori</i> , эрадикационная и поддерживающая терапии после хирургического лечения Diagnosis of <i>H. pylori</i> infection was performed, eradication and maintenance therapy after surgical treatment was performed
12	Проведено своевременное хирургическое вмешательство с целью остановки кровотечения при неэффективности эндоскопического гемостаза Timely surgery to stop bleeding in cases with ineffective endoscopic hemostasis was performed

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Scale for the assessment of the reliability and validity of diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

Table 2. Levels of the reliability and validity of evidence with the indication of the assessment classification used

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Table 3. Levels of the credibility of recommendations with the indication of the assessment classification used

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ным рубцеванием. При проведении медикаментозной терапии следует соблюдать осторожность, учитывая более высокий риск развития побочных эффектов у пожилых пациентов по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ЯБ, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики язвенной болезни и ре-

абилитации таких больных, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов.

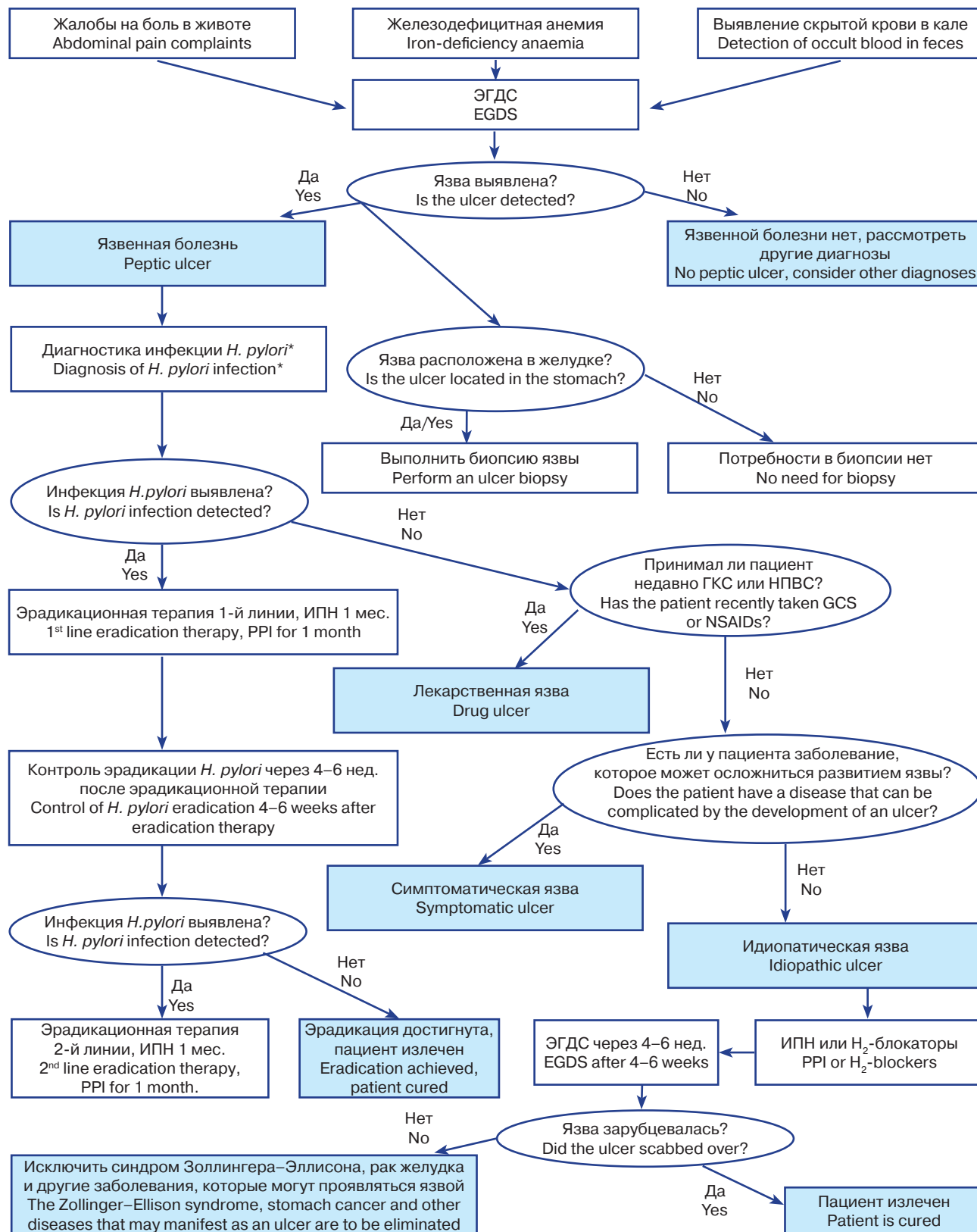
1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля».

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203 н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 773 н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача при диагностике и лечении язвенной болезни

Appendix B. Algorithms of the doctor's actions in the diagnosis and treatment of peptic ulcer



*Антитела против *H. pylori* IgG, или уреазный тест, или CLO-тест, или кал на антиген *H. pylori*, или кал на ДНК (ПЦР) *H. pylori*.

* Antibodies against *H. pylori* IgG, or urease test, or CLO test, or feces on *H. pylori* antigen, or feces on DNA (PCR) *H. pylori*.

Приложение В. Информация для пациента

Основным фактором, вызывающим язвенную болезнь, в настоящее время признан микроорганизм, называемый пилорическим геликобактером. Поэтому каждый пациент, у которого выявлена язвенная болезнь, должен быть обследован на наличие данной инфекции. При ее подтверждении необходимо проведение лечения, направленного на уничтожение данных бактерий (эрадикация) с последующим контролем через 4–6 недель. При неэффективности проведенного лечения следует провести повторный курс терапии с другой схемой назначения лекарственных средств. Важно соблюдать приверженность к лечению и строго контролировать прием лекарственных препаратов. Пациент с язвенной болезнью должен соблюдать диету (частое дробное питание, химически, механически и термически щадящая пища), быть очень осторожным при приеме препаратов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты). При необходимости их приема необходимо обязательное «прикрытие» из препаратов, защищающих слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Литература / References

- Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus H.L. Gastroenterology, Philadelphia-London: Saunders Elsevier, 1968:420–65.
- Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390(10094):613–24.
- Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Chap 14.
- Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician 2007;(76):1005–12.
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М: Медицина, 1987. [Vasilenko V Ch., Grebennev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer disease. Moscow: Meditsina; 1987 (In Russ.)].
- Lau J.Y., Sung J., Hill C., et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion. 2011;(84):102–13.
- Заболеемость всего населения России в 2006 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2007:98. [Morbidity of the entire population of Russia. Statistical materials of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2007:98 (In Russ.)].
- Заболеемость всего населения России в 2018 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2018:101. [Morbidity of the entire population of Russia. Statistical materials of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2018:101 (In Russ.)].
- Hawkey C.J., Wight N.J. Clinician manual on NSAIDS and gastrointestinal complications. London: Life Science Communications, 2001.
- Nagashima K., Tominaga K., Fukushi K., et al. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease. JGH Open 2018; 2 (6): 255–61.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода, желудка и кишечника. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus, stomach and intestines. Moscow: MEDpress-inform, 2009 (In Russ.)].
- Tomizawa M., Shinozaki F., Hasegawa R., et al. Low hemoglobin levels are associated with upper gastrointestinal bleeding. Biomed Rep. 2016;5(3):349–52.
- Harewood G.C., McConnell J.P., Harrington J.J., et al. Detection of occult upper gastrointestinal bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. Mayo Clin Proc. 2002;77(1):23–8.
- Baghdanian A.H., Baghdanian A.A., Puppala A.A., et al. Imaging manifestations of peptic ulcer disease on computed tomography. Semin Ultrasound CT MR. 2018;39(2):183–92.
- Ecanow, J.S., Gore R.M. Evaluating patients with left upper quadrant pain. Radiol Clin North Am. 2015;53(6):1131–57.
- Thorsen K., Glomsaker T.B., von Meer A., et al. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. J Gastrointest Surg. 2011;15(8):1329–35.
- Ishiguro T., Kumagai Y., Baba H., et al. Predicting the amount of intraperitoneal fluid accumulation by computed tomography and its clinical use in patients with perforated peptic ulcer. Int Surg. 2014;99(6):824–9.
- Picone D., Rusignuolo R., Midiri F., et al. Imaging assessment of gastroduodenal perforations. Semin Ultrasound CT MR. 2016;37(1):16–22.
- Coppolino F., Gatta G., Di Grezia G., et al. Gastrointestinal perforation: ultrasonographic diagnosis. Crit Ultrasound J. 2013;5(Suppl 1): S4.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Mastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6–30.
- Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(3):CD012080.
- Kim H. Diagnostic and treatment approaches for refractory ulcers. Clin Endoscop. 2015;(4):285–90.
- Vomero M.D., Colpo E. Nutritional care in peptic ulcer. Arq Bras Cir Dig. 2014;27(4):298–302.
- Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. Gastroenterology. 1990;99:345–51.
- Scally B., Emberson J.R., Spata E., et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomized trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(4):231–41.
- Poinard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7:661–5.
- Hu Z.H., Shi A.M., Hu D.M., Bao J.J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trial. Saudi J Gastroenterol. 2017;23(1):11–9.
- Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., et al. Eradication of Helicobacter pylori for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Surg Res. 2013;182(2):219–26.
- Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2:CD003840.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2012;22(2):87–9. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infec-

- tion in adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2012;22(2):87–9 (In Russ.).
31. Terano A., Arakawa Y., Sugiyama H., et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):690–3.
 32. Song K.H., Lee J.C., Fan D.M., et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational comparative study. *Digestion*. 2011;84(3):221–9.
 33. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(Suppl.4):20–24. DOI:10.1111/jgh.12769.
 34. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8 (9). PII: E1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
 35. Jiang M., Chen P., Gao Q. Systematic review and network meta-analysis of upper gastrointestinal hemorrhage interventions. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(6):2477–91.
 36. Евсеев М.А., Клушин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2010;20(3):55–62. [Evseev M.A., Klishin I.M. The effectiveness of antisecretory therapy with proton pump inhibitors in gastroduodenal ulcer bleeding. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2010;20(3):55–62 (In Russ.).]
 37. Barkun A.N., Martel M., Thomsen R.W., et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101–13.
 38. Satoh, K., Yoshino J., Akamatsu T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):177–94.
 39. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. Приняты на Общероссийской согласительной конференции по принятию национальных клинических рекомендаций 6 июня 2014 года, г. Воронеж: 1–9. <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/jazvenye-gastroduodenalnye-krovotечeniya.html>. [Gastroduodenal ulcer bleeding. Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons. Adopted at the All-Russia Conciliation Conference on the adoption of national clinical recommendations on June 6, 2014, Voronezh: 1–9 <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/jazvenye-gastroduodenalnye-krovotечeniya.html> (In Russ.).]
 40. Прободная язва у взрослых. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. МЗ РФ, 2016:1–50. [Perforated ulcer in adults. Clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons. Ministry of Health of the Russian Federation, 2016:1–50 (In Russ.).]
 41. Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Кочуков В.П. и др. Хирургия осложненной язвенной болезни. Воронеж: Проспект, 2015. [Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Kochukov V.P. et al. Surgery for complicated peptic ulcer. Voronezh: Prospect Publ. H., 2015 (In Russ.).]
 42. Chatten K., Pursell H., Banerjee A.K., et al. Glasgow Blatchford Score and risk stratifications in acute upper gastrointestinal bleeding: can we extend this to 2 for urgent outpatient management? *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):118–22.
 43. Farrar F.C. Management of Acute Gastrointestinal Bleed. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):55–66.
 44. Leontiadis G.I., Molloy-Bland M., Moayyedi P., Howden C.W. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):331–45; quiz 346.
 45. Moller M.H., Adamsen S., Thomsen R.W., Moller A.M. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7–8):785–805.
 46. Elmunzer B.J., Young S.D., Inadoni J.M., et al. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2625–32; quiz 2633.
 47. Tsoi K.K., Chan H.C., Chiu P.W. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(1):8–13.
 48. Barkun A.N., Martel M., Toubouti Y., et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(4):786–99.
 49. Morris D.L., Hawker P.C., Brearley S., et al. Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: prospective randomized trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6426):1277–80.
 50. Lagoo J., Pappas T.N., Perez A. A relic or still relevant: the narrowing role for vagotomy in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Surg*. 2014;207(1):120–6.
 51. Gurusamy K.S., Pallari E., Medical versus surgical treatment for refractory or recurrent peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011523.
 52. Soreide K., Thorsen K., Harrison E.M. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;386(10 000):1288–98.
 53. Tomtitchong, P., Siribumrungwong B., Vilaichone R.K. Systematic review and meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Helicobacter*. 2012;17(2):148–52.
 54. Sharma V.K., Sahai A.V., Corder F.A., Howden C.W. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(12):1939–47.
 55. Gisbert J.P., Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):848–63.
 56. Forman D., Graham D.Y. Review article: Impact of *Helicobacter pylori* on society-role for a strategy of “search and eradicate”. *Aliment. Pharmacol Ther*. 2004;19 (suppl. 1):17–21.
 57. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии. *Consilium medicum*. 2004;1:6–11. [Mayev I.V., Samsonov A.A. Duodenal ulcer: various approaches to modern conservative therapy. *Consilium medicum*. 2004; 1: 6–11 (In Russ.).]
 58. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-Пресс, 1996. [Burkov S.G. Digestive diseases in pregnant women. Moscow: CRON-Press Publ. H., 1996 (In Russ.).]
 59. Cappell M.S. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*. 2003;32:123–79.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-6815-6015](https://orcid.org/0000-0002-6815-6015)

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Королев Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: korolevmp@yandex.ru;
119014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 56.

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

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

Бурков Сергей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача поликлиники № 3 Управления делами при Президенте Российской Федерации.
Контактная информация: bourk@mail.ru;
119090, г. Москва, Грохольский пер., 31.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: kont07@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-6815-6015](https://orcid.org/0000-0002-6815-6015)

Igor V. Maev — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Petr V. Tsar'kov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Clinic for Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of General Surgery with an Endoscopy Course, St. Petersburg State Paediatric Medical University.
Contact information: korolevmp@yandex.ru;
119014, St. Petersburg, Liteiny prospect, 56.

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact Information: dna-mit8@mail.ru.
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Sergey G. Burkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Chief Physician, Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.
Contact information: bourk@mail.ru;
119090, Moscow, Grokholsky per., 31.

Деринов Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Ефетов Сергей Константинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии Национального медицинского исследовательского центра радиологии им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-002-8101-2155>

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tkachev@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.

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

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Aleksandr A. Derinov — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

Sergey K. Efetov — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

Tatyana L. Lapina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Endoscopy Department, P.A. Gertsen National Medical Research Centre for Radiology, branch of the Moscow Research Institute of Oncology.

Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-002-8101-2155>

Aleksandr V. Tkachev — Doc. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University.

Contact information: tkachev@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky per., 29.

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-образовательного центра абдоминальной хирургии и эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-1395-9566](https://orcid.org/0000-0002-1395-9566)

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Scientific and Educational Centre for Abnormal Surgery and Endoscopy, Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov National Research University.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-1395-9566](https://orcid.org/0000-0002-1395-9566)

Поступила: 29.11.2019 Принята: 20.12.2019 Опубликовано: 28.02.2020
Submitted: 29.11.2019 Accepted: 20.12.2019 Published: 28.02.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Памяти Федора Ивановича Комарова

**To the Memory
of Fedor Ivanovich Komarov**

25 января 2020 г. на 100-м году ушел из жизни видный российский терапевт и гастроэнтеролог, крупный организатор военной медицины, профессор, академик Российской академии наук, генерал-полковник медицинской службы в отставке Федор Иванович Комаров.

Ф.И. Комаров родился в Смоленске в семье служащего. В детские годы переехал с семьей в Московскую область, где и окончил среднюю школу. В 1939 г. Федор Иванович поступил в Московский инженерно-строительный институт, но через 2 месяца был призван в Красную армию. Великую Отечественную войну встретил в должности помощника командира взвода конной разведки конно-артиллерийского полка 192-й горнострелковой дивизии и с первых дней войны принял активное участие в боевых действиях. В бою 17 июня 1941 г. был тяжело ранен и более 4 месяцев лечился в различных госпиталях.

В июне 1942 года Ф.И. Комаров был направлен на учебу в Военно-морскую медицинскую академию, эвакуированную в тот период из Ленинграда в г. Киров, которую он окончил с золотой медалью в 1947 г. и был оставлен адъюнктом кафедры госпитальной терапии, возглавляемой тогда академиком АМН ССР Н.И. Лепорским.

Под его руководством Ф.И. Комаров в 1950 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию, в 1962 г. — докторскую, а в 1964 г. был утвержден в звании профессора. В 1967 г. Ф.И. Комаров принял кафедру терапии усовершенствования врачей № 2 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которой до него руководил профессор Г.А. Смагин.

В 1972 г. Ф.И. Комаров был назначен главным терапевтом Министерства обороны (МО) СССР, а с 1977 по 1989 г. руководил Центральным военномедицинским управлением (ЦВМУ) МО СССР. Одновременно в 1972—1982 гг. он заведовал кафедрой госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова.



В 1974 г. он был избран членом-корреспондентом АМН ССР, а в 1978 г. — академиком АМН СССР.

С 1990 по 1995 г. Ф.И. Комаров был вице-президентом АМН СССР, преобразованной в Российскую академию медицинских наук (РАМН), советником Президиума РАМН. Многие годы он был главным редактором журнала «Клиническая медицина», председателем экспертного совета ВАК СССР и Российской Федерации, председателем Всесоюзного научного общества терапевтов, председателем Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств, членом президиума Фармакологического комитета.

Круг научных интересов Ф.И. Комарова был очень обширным. Он внес крупный вклад в разработку многих фундаментальных проблем медицины. Вместе с Л.И. Ольбинской им были определены клиничко-инструментальные критерии и методы патогенетической терапии начальной стадии недостаточности кровообращения. За цикл работ по изучению проблемы сердечной недостаточности Ф.И. Комарову с группой сотрудников была присуждена Государственная премия СССР.

Исследования Ф.И. Комарова в области пульмонологии (совместно с И.Г. Даниляк и др.) затрагивали вопросы диагностики и лечения хронических неспецифических заболеваний легких и бронхов, дифференциального диагноза бронхиальной астмы и бронхоспастического синдрома и были удостоены золотой медали ВДНХ.

И все же приоритетным направлением в его научных исследованиях было изучение различных патофизиологических и клинических аспектов гастроэнтерологии. Уже в своей кандидатской диссер-

тации «Ночная желудочная и панкреатодуоденальная секреция у человека» Ф.И. Комаров отметил важные особенности секреции соляной кислоты у здоровых людей и больных язвенной болезнью, имеющие большое значение в патогенезе заболевания и манифестации его клинических проявлений. Полученные им результаты были обобщены позже в монографии «Секреторная деятельность пищеварительных желез человека во время сна».

Ф.И. Комаров проявлял большой интерес к изучению нейрогенных механизмов заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Глубокие экспериментальные и клинические исследования, проведенные им совместно с академиком АМН СССР С.В. Аничковым и членом-корреспондентом АМН СССР И.С. Заводской, дали возможность лучше понять механизмы развития нейрогенных дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью и предложить новые методы лечения. Результаты этих пионерских исследований нашли отражение в монографии «Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии» (1984).

Большое внимание уделял Ф.И. Комаров изучению сочетанных заболеваний двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, подчеркивая общность и взаимосвязь патогенетических механизмов данных заболеваний. Полученные данные были обобщены им совместно с В.А. Галкиным и В.А. Максимовым в монографии «Сочетанные заболевания органов дуоденохолодохо-панкреатической зоны» (1983).

Значительный клинический опыт, полученный Ф.И. Комаровым за многие годы работы в многопрофильной скорпомощной больнице в области urgentной гастроэнтерологии, получил воплощение в монографии «Острый живот и желудочно-кишечные кровотечения в практике терапевта и хирурга», написанной им вместе с В.А. Лисовским и В.Г. Борисовым (1971), в которой в ясной и четкой форме были изложены чрезвычайно важные в практическом аспекте вопросы диагностики и дифференциального диагноза между «истинным острым животом», обусловленным хирургическими заболеваниями, и другими заболеваниями (терапевтическими, инфекционными, неврологическими), симулирующими эту картину. В условиях роста в настоящее время частоты желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом различных лекарственных препаратов, эта монография приобретает особую актуальность.

Важное место в научных исследованиях Ф.И. Комарова занимали вопросы хронобиологии. В 1981 г. по его инициативе постановлением Президиума АМН СССР были созданы проблемная комиссия по хронобиологии и хрономедицине, которую он возглавил, и академическая группа, позже трансформировавшаяся в лабораторию РАМН «Хрономедицина и клинические проблемы

гастроэнтерологии». В работах Ф.И. Комарова и его сотрудников (С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская и др.) были изучены механизмы сезонных обострений язвенной болезни, показана роль нарушений выработки мелатонина в патогенезе данного заболевания и возможности его терапевтического применения.

Ф.И. Комаровым опубликовано, в том числе в соавторстве, более 400 научных работ, 29 монографий. Под его руководством подготовлено 60 кандидатов и 25 докторов медицинских наук.

Научные труды Ф.И. Комарова получили высокую оценку медицинской общественности. Он был избран действительным членом Международной академии наук, почетным доктором Грейфсвальдского университета Германии, Военно-Медицинских академий Польши и Болгарии, Международной ассоциации интернистов. В 1993 г. решением Международного биографического центра в Кембридже Ф.И. Комаров был удостоен звания «Человек XX столетия».

Научная, врачебная и организационная деятельность Ф.И. Комарова была отмечена высокими наградами. Он был удостоен звания Героя Социалистического Труда (1980), являлся лауреатом Государственной премии СССР (1980), премий АМН СССР и РАМН им. М.П. Кончаловского (1979), С.П. Боткина (1985), Н.И. Лепорского. Ф.И. Комаров награжден 9 орденами и 30 медалями.

Нельзя не сказать о блестящих организаторских способностях Ф.И. Комарова, проявленных им на посту начальника ЦВМУ МО СССР, его высоких моральных качествах, личном мужестве. Благодаря правильной организации медицинского обеспечения войск во время боевых действий в Афганистане было возвращено в строй 77,9% раненых и 89,0% больных.

Во время черноморской катастрофы и землетрясения в Спитаке (Армения) Ф.И. Комаров выезжал в зону бедствий, возглавляя организацию оказания медицинской помощи пострадавшим. Этот опыт был отражен в монографии «Терапевтическая помощь пострадавшим при землетрясении» (1995), написанной им совместно с академиком РАН В.Т. Ивашкиным и профессором М.М. Кирилловым. Вместе с другими ветеранами Ф.И. Комаров участвовал 9 мая 2000 г. в параде на Красной площади, посвященной 55-й годовщине Великой Победы.

Все, кому посчастливилось знать Федора Ивановича Комарова и общаться с ним, отмечают его тактичность, доброжелательность, умение найти подход к каждому человеку, мягкий юмор.

Редакционная коллегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» выражает искреннее соболезнование родным и близким Федора Ивановича Комарова. Память об этом замечательном и светлом человеке навсегда сохранится в сердце каждого, кто его знал.

Гевискон® Двойное Действие — препятствует возникновению рефлюкса¹, нейтрализует кислотный карман²

1

Препятствует рефлюксу¹

В течение 3 минут образуется альгинатный барьер

2

Нейтрализует кислотный карман²

Антацид облегчает симптомы диспепсии



1. Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь [мятная] от 06.07.2017.

2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin A., et al, An alginate-antacid formulation (Gaviscon® Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:59-66. А. Квятек С. Роман А. Фаридууддин Дж. Э. Пандольфино П. Дж. Кахрилас. Альгинат-антацидный состав (Гевискон® Двойное Действие суспензия) может устранить или сместить кислотный карман после приема пищи у пациентов с симптомами ГЭРБ).

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. Рег.уд. ЛП-001624; ЛП-001587. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Телефон горячей линии в России: 8 800 200 82 20 (звонок бесплатный). Дата выхода материала: 01.07.2019

ИНФОРМАЦИЮ О СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАХ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕРАПИИ, ДАЖЕ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ¹



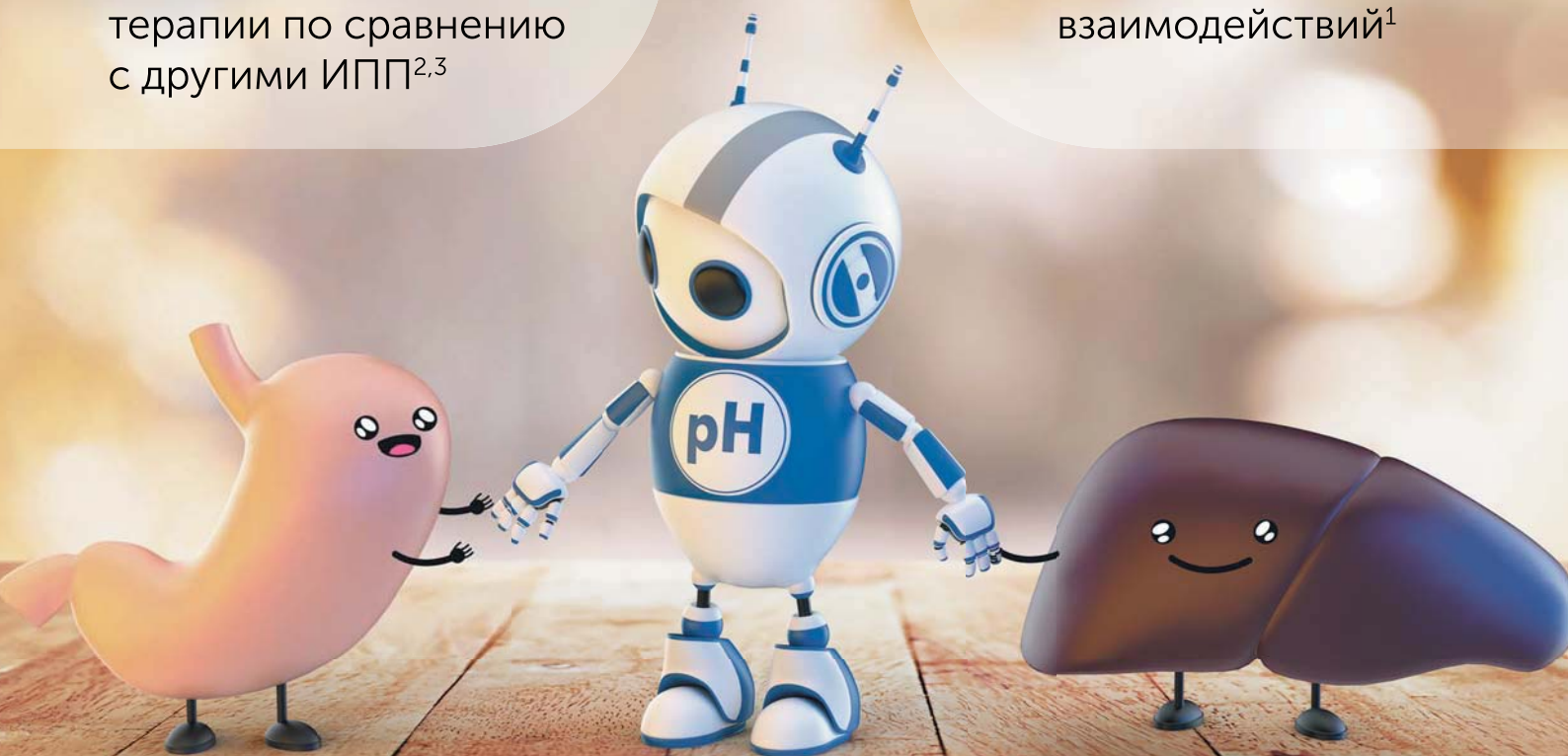
Результат

Максимальное
повышение pH с 1 дня
терапии по сравнению
с другими ИПП^{2,3}



Защита

Низкий риск
лекарственных
взаимодействий¹



1. Пахомова И.Г. Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере. Медицинский совет 2019, №4.

2. Ивашкин В.Т., Немытин Ю.В., Макаров Ю.С. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью//Клин. персп. гастр., гепатол.-2002.-№5.-с.19-22

3. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing; comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol. 17. № 12. - P. 1507-1514

4. Стоимость терапии 16 рублей в день при ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с H.pylori. Средняя взвешенная цена по данным IQVIA, февраль 2020



16
рублей
в день⁴