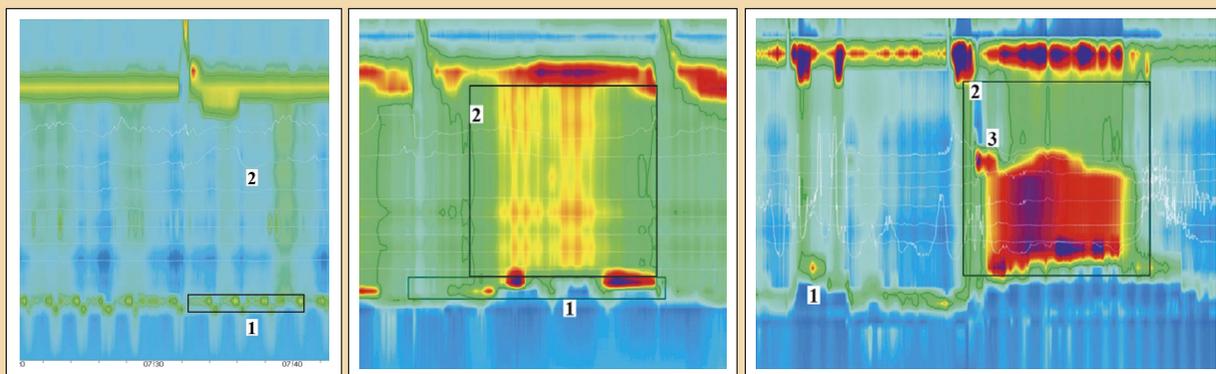




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Манометрия пищевода высокого разрешения у пациентов с ахалазией кардии. Пояснения на с. 61–88
High-resolution esophageal manometry in patients with achalasia. See p. 61–88

панкреатин **Пангрол**®

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

Eurand Minitabs® Tehnology¹



Клинически доказано³:

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

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

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

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

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000, Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. 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 сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <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 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

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

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

ISSN: 1382-4376 (Print)
ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association (www.gastro.ru)

Publisher: «Gastro» LLC
127282, Moscow, PO box 84

Frequency: Bi-monthly

Circulation: 3000 copies

Subscription index: 73538

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

E-mail: editorial@gastro-j.ru

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC) of
the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading peer
per-reviewed scientific journals
and periodicals recommended
for publishing the basic
research results of doctor theses

Content is distributed under
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

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

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

Olga V. Khlynova — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Chavdar S. Pavlov — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Executive Editor

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexander V. Nersesov – MD, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

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

Gabriel Perlemuter – MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov – MD, PhD, professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

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

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

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

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

Petr V. Tzar'kov – MD, PhD, Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Содержание

Редакционная

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, О.Ю. Зольникова, А.В. Охлобыстин, Е.А. Полуэктова, А.С. Трухманов, Е.Н. Широкова, М.И. Гоник, Н.И. Трофимовская
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения7

Обзоры

Н.С. Лапина, А.А. Алексеева, А.Д. Вершинина, Н.С. Хрулева, Ф.Н. Мурадова, Л.Ю. Королева
Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение 14

Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова, С.В.Полушкин
Пробиотики и их место в современном мире 24

Оригинальные исследования

Т.В. Жесткова
Качество жизни и уровень физической активности студентов с отсутствием и наличием симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника по опроснику «7x7» (7 симптомов за 7 дней) 36

К.Д. Халин, М.Ю. Агапов, Л.В. Зверева, К.В. Стегний
Роль эндоскопической биопсии в диагностике зубчатых образований толстой кишки 42

А.А. Клуниченко, А.П. Серяков, А.А. Серякова, С.М. Демидов
Саркопения как предиктор гепатотоксичности и худшей выживаемости при проведении химиотерапии по поводу рака поджелудочной железы49

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

А.А. Шептулин, О.А. Сторонова
Чрезмерная отрыжка — самостоятельный синдром или дополнительный симптом функциональной диспепсии?55

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, С.Р. Абдулхаков, Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, Э.Р. Валитова, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, С.В. Морозов, О.А. Саблин, Е.В. Семенихина, Ю.П. Успенский, А.А. Шептулин
Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода 61

Исправления

Исправление к статье: Румянцев Д.Е. и др., «Некупируемая икота у пациента 64 лет» 89

Исправление к статье: Шифрин О.С. и др., «Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-а у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики» 90

Contents

Editorial

<i>Vladimir T. Ivashkin, Arkady A. Sheptulin, Oxana Yu. Zolnikova, Alexey V. Okhlobystin, Elena A. Poluektova, Alexander S. Trukhmanov, Elena N. Shirokova, Maxim I. Gonik, Natalia I. Trofimovskaya</i> New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System	7
---	---

Reviews

<i>Natalya S. Lapina, Anastasia A. Alekseeva, Anna D. Vershinina, Natalia S. Khruleva, Fazile N. Muradova, Lyubov Y. Koroleva</i> Gastrointestinal Bleeding in Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Heart Disease: Risk Factors, Pathogenesis and Treatment	14
<i>Yuriy P. Uspenskiy, Yuliya A. Fominykh, Kyamalya N. Nadzhafova, Sergey V. Polyushkin</i> Probiotics in the Modern World	24

Original articles

<i>Tatyana V. Zhestkova</i> Quality of Life and Level of Physical Activity In Students with and without Symptoms of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Surveyed with Questionnaire “7×7” (7 Symptoms Per 7 Days)	36
<i>Konstantin D. Khalin, Mikhail Yu. Agapov, Lyudmila V. Zvereva, Kirill V. Stegnyy</i> Endoscopic Biopsy in Differential Diagnosis of Colorectal Serrated Lesions	42
<i>Alexander A. Klunichenko, Alexander P. Seryakov, Anastasia A. Seryakova, Sergey M. Demidov</i> Sarcopenia as a Prognostic Factor of Hepatotoxicity and Lower Survival Rate in Chemotherapy of Pancreatic Cancer	49

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Arkady A. Sheptulin, Olga A. Storonova</i> Excessive Belching: a Separate Syndrome or Another Symptom of Functional Dyspepsia?	55
--	----

Clinical guidelines

<i>Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Mayev, Alexander S. Trukhmanov, Olga A. Storonova, Sayyar R. Abdulkhakov, Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Elena R. Valitova, Irina L. Klyaritskaya, Valery V. Krivoy, Yuri A. Kucheryavyy, Tatyana L. Lapina, Sergey V. Morozov, Oleg A. Sablin, Ekaterina V. Semenikhina, Yuri P. Uspenskiy, Arkadiy A. Sheptulin</i> Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders	61
--	----

Erratum

Erratum: Rumyantseva D.Ye. et al, “Intractable Hiccups in 64 Year-old Patient”	89
Erratum: Shifrin O.S. et al., “Russian Non Interventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice”	90



Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин*, О.Ю. Зольникова, А.В. Охлобистин, Е.А. Полуэктова, А.С. Трухманов, Е.Н. Широкова, М.И. Гоник, Н.И. Трофимовская

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

Цель настоящего обзора заключается в изложении современных данных о поражении органов пищеварительной системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Основные положения. Помимо признаков поражения дыхательной системы при COVID-19 наблюдаются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), которые могут предшествовать появлению респираторных симптомов и выходить на первый план в клинической картине заболевания. Больные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, получающие иммуносупрессивную терапию, входят в группу повышенного риска развития COVID-19. При новой коронавирусной инфекции могут отмечаться признаки поражения печени с повышением активности трансаминаз.

Заключение. Вопросы о связи поражений органов пищеварения с COVID-19 остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, желудочно-кишечные симптомы, воспалительные заболевания кишечника, печень

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобистин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.Н., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>

New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System

Vladimir T. Ivashkin, Arkady A. Sheptulin*, Oxana Yu. Zolnikova, Alexey V. Okhlobystin, Elena A. Poluektova, Alexander S. Trukhmanov, Elena N. Shirokova, Maxim I. Gonik, Natalia I. Trofimivskaya
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. The study reviews current evidence on digestive system lesions provoked by the new COVID-19 coronavirus infection.

Key points. Alongside the destructive impact on respiratory system, COVID-19 manifests itself in gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhoea) that may precede respiratory signs and prevail in the clinical picture of infection. Patients with chronic inflammatory bowel diseases receiving immunosuppressive therapy are at elevated risk of severe COVID-19 progression. The new coronavirus infection may induce liver damage with increased transaminase activity.

Conclusion. Association of digestive system lesions with COVID-19 remains understudied and requires further research.

Keywords: new coronavirus infection, gastrointestinal symptoms, inflammatory bowel diseases, liver.

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

For citation: Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Shirokova E.N., Gonik M.I., Trofimovskaya N.I. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>

На сайте Минздрава России 08.04.2020 была размещена пятая версия временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1]. В них очень подробно излагаются методы лабораторной и инструментальной диагностики COVID-19, современные подходы к дифференцированному лечению различных групп больных, освещаются вопросы профилактики и соблюдения санитарно-противоэпидемического режима. В разделе, посвященном клиническим проявлениям COVID-19, упор делается на клинические симптомы, характерные для поражения легких, определяющего в большинстве случаев прогноз заболевания. Между тем при COVID-19 могут поражаться и другие органы и системы организма, в том числе и органы пищеварения. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) наравне с респираторным трактом может служить начальными «входными воротами инфекции» [2].

Впервые РНК вируса COVID-19, имеющего официальное название SARS-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром)], был выделен в кале в США в 2019 году у 35-летнего больного, поступившего с жалобами на тошноту и рвоту, к которым на следующий день присоединилась диарея, а на 7-й день в кале была выявлена РНК коронавируса [3].

РНК SARS-CoV-2 выявляется в кале начиная с 5-го дня заболевания. Частота ее обнаружения достигает максимума к 11-му дню. У небольшой части больных РНК может сохраняться в кале и после того, как исчезают респираторные симптомы и результаты соответствующего исследования образцов, взятых из органов дыхания, становятся отрицательными [4–9].

Некоторые авторы полагают, что обнаружение РНК SARS-CoV-2 в кале не является свидетельством его персистенции в органах ЖКТ [10], но существует и другая точка зрения. Известно, что коронавирус проникает в организм через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [angiotensin converting enzyme 2, ACE2]. Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 при COVID-19 отмечается не только во II типе альвеолярных клеток (AT2) в легких, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [4, 11–13], что может приводить к возникновению желудочно-кишечных симптомов [9].

В ряде работ была проанализирована частота гастроэнтерологических жалоб у больных с COVID-19. Так, в исследовании, проведенном в Китае, из 1099 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 5–6 % отмечалась рвота, а у 3–8 % диарея [14]. При анализе клинической картины заболевания у 204 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 (107 мужчин и 97 женщин, средний возраст $54,9 \pm 15,4$ года) наиболее частыми гастроэнтерологическими сим-

птомами оказались анорексия (83,8 %), диарея (29,3 %), рвота (0,8 %), боль в животе (0,4 %). Такие пациенты требовали более длительных сроков наблюдения в условиях стационара (9 дней) по сравнению с больными без указанных симптомов (7,3 дня, $p = 0,02$). При этом у 53,4 % пациентов с COVID-19 и гастроэнтерологическими жалобами в стуле обнаруживалась РНК SARS-CoV-2 [15]. Боль в животе наблюдалась чаще у больных с тяжелым течением COVID-19, поступавших в отделение интенсивной терапии [16].

Оценка результатов обследования группы больных с COVID-19, имевших гастроэнтерологические симптомы, показала, что самой частой жалобой у таких пациентов была диарея (24,2 %), за которой следовали анорексия (17,9 %) и тошнота (17,9 %) [17]. Характеризуя диарею, авторы обратили внимание на то, что она чаще всего развивалась уже во время госпитализации и потенциально могла быть обусловлена применением антибиотиков. У больных с гастроэнтерологическими симптомами РНК SARS-CoV-2 выявлялась в кале в 52,4 % случаев, у пациентов без гастроэнтерологических жалоб – в 39,1 %. Шести больным с желудочно-кишечными симптомами была проведена ЭГДС. При этом у 2 тяжелых пациентов РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в слизистой оболочке пищевода, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, а у 4-х больных с нетяжелыми формами – только в дуоденальной слизистой оболочке. Кроме того, у одного тяжелого больного было выявлено кровотечение из эрозий и язв пищевода. Авторы сделали вывод, что фекально-оральный путь передачи потенциально может играть роль при коронавирусной инфекции.

В некоторых случаях диарея может выступать на первый план в клинической картине COVID-19. Так, Y. Song и соавт. [18] описали больного, 22 лет, который был госпитализирован с жалобами на диарею (с частотой 3–4 раза в сутки) и умеренную лихорадку при отсутствии каких-либо других клинических симптомов. Тем не менее при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя пневмония, а в мазке, взятом из носоглотки, была обнаружена РНК SARS-CoV-2. После специфической противовирусной терапии (лопинавир и ритонавир) диарея прекратилась параллельно с исчезновением изменений в легких.

Оценивая результаты наблюдений за пациентами в Китае, можно отметить, что частота возникновения поражений ЖКТ при COVID-19 варьирует. Так, диарея встречалась у 2,0–35,6 % пациентов, тошнота – у 1–12 % больных, рвота наблюдалась в 1,0–6,4 % случаев, боль в животе беспокоила 6 % пациентов. Желудочно-кишечные симптомы при COVID-19 встречались и в детской популяции. Диарея и рвота наблюдались соответственно у 8,8 и 6,4 % больных детей. При этом респираторные признаки коронавирусной инфекции у таких

пациентов (как взрослых, так и детей) возникали значительно позже гастроэнтерологических симптомов либо не проявлялись вообще [16, 19].

Была выдвинута гипотеза, что типичные респираторные симптомы свойственны преимущественно первой волне заболевших коронавирусной инфекцией, а симптомы желудочно-кишечного тракта — второй волне [15, 20].

При оценке течения заболевания у 74 больных с COVID-19, имевших гастроэнтерологические жалобы, было показано, что тяжелые и критические ее формы встречались у них достоверно чаще (соответственно в 22,97 и 31,08 % случаев), чем у пациентов, у которых эти симптомы отсутствовали (8,14 и 20,45 % больных). У больных с COVID-19, у которых отмечались гастроэнтерологические жалобы, достоверно чаще встречались лихорадка $>38,5$ °C (39,19 %), общая слабость (31,08 %), одышка (10,81 %), головная боль (21,62 %) [21].

Интересные данные были представлены иранскими авторами. Они наблюдали группу больных, имевших гастроэнтерологические жалобы (боль в эпигастрии, запор, диарея, тошнота, рвота и др.) и не отвечавших на терапию лекарственными препаратами, применяющимися обычно в таких случаях. После всестороннего обследования, включавшего КТ органов грудной клетки и тестирования на COVID-19, у них был обнаружен вирус SARS-CoV-2 и различные формы поражения легких. Тем не менее летальных исходов зафиксировано не было, клинические симптомы исчезли у всех больных через 2–3 недели без лечения. Ни у одного из пациентов не было симптомов, характерных для заболеваний дыхательной системы [22].

В литературе обсуждалась также проблема взаимосвязи COVID-19 и хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). S. Mazza и соавт. [23] привели описание больной, 80 лет, страдавшей в течение 3 лет левосторонним язвенным колитом, которой на фоне выраженного обострения заболевания (лихорадка, гематохезия, анемия, множественные язвы ректосигмоидного отдела кишечника) после поступления внутривенно были назначены кортикостероиды. Через несколько дней состояние больной улучшилось, температура нормализовалась, частота стула значительно уменьшилась. Однако на 4-й день вновь возникла лихорадка до 39 °C, появился сухой кашель. При компьютерной томографии органов грудной клетки была подтверждена двусторонняя пневмония, в мазке из носоглотки была обнаружена РНК SARS-CoV-2. Несмотря на проводимое лечение, назначение противовирусной терапии, переход с внутривенного введения преднизолона на его пероральный прием, дыхательную поддержку, больная скончалась на 14-й день с момента госпитализации.

Были выявлены факторы риска возникновения инфекции COVID-19 у больных ХВЗК и определены особенности ведения таких больных в условиях эндемии. В группу повышенного риска вошли

пациенты с ВЗК, получающие иммуносупрессивную терапию, больные с высокоактивным течением ВЗК и сопутствующей трофологической недостаточностью, пожилые пациенты с ВЗК, больные с ВЗК, которые недавно посещали медицинское учреждение; пациенты с ВЗК с сопутствующими сахарным диабетом и гипертонической болезнью, беременные женщины с ВЗК.

В условиях пандемии больным рекомендовано продолжение ранее назначенной терапии при условии их стабильного состояния. При этом допускается применение месалазина и кортикостероидов, тогда как назначение или повышение дозы препаратов генно-инженерной биологической терапии в странах с тяжелой эпидемической обстановкой признано нежелательным. В случае возникновения COVID-19 больные должны прекратить прием преднизолона (если они получали его в дозе >20 мг в сутки), азатиоприна, 6-меркаптопурина и метотрексата, Проведение диагностических манипуляций и оперативного лечения считается возможным только после обязательного тестирования на РНК SARS-CoV-2 [24, 25].

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки печени, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах [26, 27]. Пациенты с далеко зашедшими стадиями хронических диффузных заболеваний печени имеют более высокий риск инфицирования вследствие иммунных нарушений, обусловленных наличием цирроза [28]. COVID-19, как и любая системная вирусная инфекция, часто ассоциирована с преходящим подъемом уровня трансаминаз, что может отражать общую активацию иммунной системы или воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами, без нарушения функции печени, которое обозначается как «сторонний гепатит» (bystander hepatitis) [29]. Повышение уровня трансаминаз (как правило, в 2 раза по сравнению с нормальным) было отмечено у 43–57 % больных с инфекцией COVID-19 [30, 31]. Кроме того, уровень трансаминаз может повышаться на фоне приема лопинавира и ритонавира и возвращаться к норме после прекращения лечения [32]. Гистологическое исследование биоптатов печени у больных с COVID-19 выявило мелкокапельную жировую инфильтрацию и слабо выраженное воспаление в дольках печени. Инвазии вируса в гепатоциты обнаружено не было [33].

Данные о связи имеющихся заболеваний печени с течением SARS-CoV-2 инфекции в настоящее время очень ограничены, и многие вопросы остаются открытыми. Так, например, хронический вирусный гепатит В (более распространенный в Китае, чем в Европе), по-видимому, не оказывает влияния на исходы COVID-19 [14]. Кроме того, существует неподтвержденное предположение, что иммуносупрессия может даже обеспечить потенциальную защиту от иммунопатологических изменений, вносящих свой вклад в развитие повреждения легких

при наиболее тяжелом течении заболевания [33, 34]. Это может быть связано с синдромом активации макрофагов в рамках гипервоспалительного синдрома, характеризующегося цитокиновым «штормом» с развитием полиорганного поражения [35].

Было показано, что повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), снижение содержания тромбоцитов, а также низкий уровень альбумина в крови в момент поступления ассоциируются с более высокими показателями летальности больных [36].

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом при наличии метаболических коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19 [29].

Считается, что не следует уменьшать дозы иммуносупрессивных препаратов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени. При развитии лекарственно-индуцированной лимфопении или бактериальной/грибковой суперинфекции в случае тяжелого течения коронавирусной инфекции необходимо решить вопрос о снижении дозы иммуносупрессивных препаратов [29].

В настоящее время активно разрабатываются вопросы питания больных с коронавирусной инфекцией. Показана целесообразность включения в пищевой рацион не менее 1,5 стакана жидкого молока в день или других молочных продуктов, эквивалентных ему по содержанию белка (например, 38 г сухого молока, 30 г сыра и т.д.), а также увеличения потребления молочных продуктов, ферментированных молочнокислыми бактериями или обогащенных про- и пребиотиками. Установлено, что лактоферрин уменьшает проникновение SARS-CoV-2 в клетку, блокируя сайт прикрепления вируса на клеточной мембране. В свою очередь, α -лактальбумин может поддерживать баланс кишечной микробиоты и стимулировать синтез глутатиона, регулирующего функции лимфоцитов и других клеток иммунной системы, оказывая тем самым положительное влияние на иммунный ответ.

Рекомендуется снизить потребление сахарного песка <5 г в сутки и включить в рацион овощи, фрукты, бобовые и цельнозерновые продукты (овес, коричневый рис, ячмень, пшено, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, хлеб и лепешки из цельнозерновой муки). В тех случаях, когда возможности больных с COVID-19 употреблять свежие продукты бывают ограничены и в пищевом рационе увеличивается содержание

переработанных и консервированных продуктов, обеспечивающих до 75 % суточной нормы хлорида натрия, желательное снижение потребления поваренной соли <5 г в сутки, а также промывание консервированных продуктов [37].

С учетом длительного пребывания больных в помещении рекомендовано ежедневное употребление витамина D в дозе 10 мкг в сутки.

Обсуждается значение витамина B₃ в предотвращении тяжелого повреждения легочной ткани. При этом ВОЗ опровергает пользу употребления чеснока для профилактики и лечения COVID-19 и призывает отказаться от приема биологически активных добавок, маркированных как «Стимулирующие иммунитет» [38, 39].

ВОЗ обращает внимание, что ни при каких обстоятельствах нельзя употреблять любые алкогольные напитки в качестве меры профилактики или лечения COVID-19. Кроме того, рекомендуется ограничение потребления жира до 30 % от суточной потребности; при этом на долю насыщенных жиров (животного происхождения или в рафинированных продуктах) должно приходиться не более 10 % [40].

Таким образом, вирус COVID-19 может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями. Во-первых, возможно рецептор-опосредованное проникновение в клетки организма. Во-вторых, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. Наконец, вирус, возможно, влияет на состав микробиоты кишечника, нарушает взаимодействие оси «кишка–легкие» и таким образом дополнительно способствует прогрессированию респираторных симптомов.

В этом случае с целью укрепления иммунной системы слизистых оболочек пищеварительного и респираторного тракта целесообразно назначение лекарственных средств, восстанавливающих их защитный барьер, что потенциально способно снизить вероятность инфицирования новым коронавирусом.

В то же время остаются неизученными вопросы, касающиеся связи желудочно-кишечных симптомов с основными прогностическими факторами новой коронавирусной инфекции, риском развития пневмонии, острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований поражений органов пищеварения, развивающихся при COVID-19, и их влияния на течение и прогноз заболевания.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Interim methodological guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» (In Russ.)]. URL: rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.
2. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–19. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
3. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
4. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2.

- Gastroenterology. 2020; 158(6):1831–33. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
5. Zhang W., Du R.H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z., Lin J. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):386–9. DOI:10.1080/22221751.2020.1729071
 6. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N., et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1337–39. DOI: 10.3201/eid2606.200301.
 7. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.J., Loh J., et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488–94. DOI:10.1001/jama.2020.3204
 8. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C., Guan Y., Hung I.F., Kong J., et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):294–9. DOI:10.3201/eid1002.030610
 9. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):434–35. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
 10. To K.K.W., Tsang O.T.Y., Yip C.C.Y., Chan K.H., Wu T.C., Chan J.V.C., et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020; 12:149. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
 11. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 12. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
 13. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao O., Xue X., Lin Z., et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69(6):1141–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832
 14. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
 15. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y. Wang R., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
 16. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–69. DOI:10.1001/jama.2020.1585
 17. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69(6):997–1001 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013
 18. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu J.L., Zhang J., Xia J., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020;69(6):1143–44. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320891
 19. Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y., Liu W., Wang M.-F., Ma J.-P., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J* 2020;133(9):1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
 20. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1409–11. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.02
 21. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.-M., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–09. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926
 22. Hormati A, Shahhamzeh A, Afifian M, Khodadust F, Ahmadvpour S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. DOI:10.1016/j.jmii.2020.03.020
 23. Mazza S., Sorce A., Peyvandy F., Vecchi M., Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut.* 2020;69(6):1148–49. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321183
 24. Mao, R., Liang, J., Shen J., Ghosh S., Zhu L.-R., Yang H., et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):425–27. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30076-5
 25. Rubin D.T., Abrey M.T., Rai V., Siegel C.A. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology.* 2020; S0016-5085(20)30465-0. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.002
 26. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes COVID-19 may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020; DOI:10.1101/2020.02.03.931766
 27. Xu J., Helfand B. Genetic risk score linked with younger age diagnosis of prostate cancer. *Oncology Times.* 2020;42(6):8,36. DOI:10.1097/01.cot.0000658832.18056.12
 28. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrhosis associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385–96. DOI:10.1016/j.jhep.2014.08.010
 29. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Matitic M., Cordeo E., Cornberg M., et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100113
 30. Fan Z., Chen L., Li J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. 2020. Available at SSRN 3546077. DOI:10.2139/ssrn.3546077
 31. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–13. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 32. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut.* 2020;69(6):1144–45. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051.
 33. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
 34. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2):102–8. DOI: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001.
 35. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S, Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–34. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 36. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.*2020;395(10229):1054–62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 37. <https://www.foodnavigator-asia.com/Article/2020/03/17/Fight-COVID-19-with-dairy-China-industry-associations-issue-consumption-guidelines-to>

- build-immuneresistance?utm_source=copyright&utm_medium=OnSite&utm_campaign=copyright
38. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters [Internet]. WHO: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
39. British Dietetic Association. COVID-19 / Coronavirus – Advice for the General Public: «Can I boost my immune system through my diet?» 16 Mar 2020 [updated April 14

- 2020]. BDA: BDA; Available from <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html>
40. WHO. Food and nutrition tips during self-quarantine [Internet]. WHO: WHO; 2020. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kont07@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

Зольникова Оксана Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета 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.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: okhlobystin@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский 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 authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Department Head, Department 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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

Oxana Yu. Zolnikova — Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

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

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 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; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: eshirokova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Гоник Максим Игоревич — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: maximgonik@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>

Трофимовская Наталья Игоревна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: eshirokova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Maxim I. Gonik — Clinical Resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maximgonik@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>

Natalia I. Trofimovskaya — Clinical Resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: n.trofimovskaya@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Поступила: 16.04.2020 Принята: 16.04.2020 Online first: 17.04.2020 Опубликовано: 30.06.2020
Submitted: 16.04.2020 Accepted: 16.04.2020 Online first: 17.04.2020 Published: 30.06.2020



Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение

Н.С. Лапина*, А.А. Алексеева, А.Д. Вершинина, Н.С. Хрулева, Ф.Н. Мурадова, Л.Ю. Королева

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

Цель обзора: описать факторы риска, патогенез, подходы к лечению желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Основные положения. Факторами риска ЖКК на фоне антитромботической терапии у пациентов с ИБС служат ЖКК, а также язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, рефлюкс-эзофагит, наличие *H. pylori*, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия, новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возраст >65 лет, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин, высокие дозы прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED. Патогенез развития ЖКК на фоне антитромботической терапии связан с системной гипокоагуляцией и местным повреждающим действием этих препаратов. Подходы к лечению ЖКК на фоне терапии ППОАК у больных ИБС определяются тяжестью кровотечения и угрозой для жизни. Помимо стандартных консервативных мероприятий, при необходимости эндоскопического или хирургического гемостаза они включают в тяжелых случаях использование антидотов, подавляющих действие ППОАК, и других специальных препаратов.

Заключение: ЖКК, связанные с терапией АТС у больных ИБС, — серьезная медицинская проблема, значение которой будет возрастать в связи с расширением назначения препаратов этих классов. Назначение АТС требует взвешенного подхода и оценки факторов риска, а их применение — тщательного контроля состояния пациента, своевременного выявления заболеваний ЖКТ и использования рациональных методов профилактики ЖКК.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, ингибиторы протонной помпы, идаруцизумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лапина Н. С., Алексеева А. А., Вершинина А.Д., Хрулева Н.С., Мурадова Ф.Н., Королева Л.Ю. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>

Gastrointestinal Bleeding in Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Heart Disease: Risk Factors, Pathogenesis and Treatment

Natalya S. Lapina*, Anastasia A. Alekseeva, Anna D. Vershinina, Natalia S. Khruleva, Fazile N. Muradova, Lyubov Y. Koroleva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim. Description of risk factors, pathogenesis and treatment strategies of gastrointestinal bleeding (GIB) in the course of antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease (CHD).

Key points. Risk factors of GIB during antithrombotic therapy in CHD patients include: GIB, gastric and/or duodenal ulcer in the history, reflux esophagitis, presence of *H. pylori*, inflammatory bowel disease, diverticula, haemorrhoids, angiodysplasia, gastrointestinal neoplasia, age above 65 years, concomitant treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glomerular filtration rate <50 mL/min, high doses of direct oral anticoagulants (DOACs) ≥ 3 in HAS-BLED score. Pathogenesis of GIB in the course of antithrombotic therapy is associated

with systemic hypocoagulation and local damaging effects of these drugs. Strategies of GIB treatment during DOAC therapy in patients with CHD are determined by severity of bleeding and threat to life. Aside to standard conservative measures, endoscopic or surgical haemostasis requires usage of antidotes to suppress effects of DOACs and other specific drugs in severe cases.

Conclusion. GIB associated with antithrombotic therapy in CHD patients poses a serious medical problem of growing importance with wider application of anticoagulant drugs. Antithrombotic therapy requires accurate decision making, risk assessment, careful monitoring of the patient's condition and timely diagnosis of gastrointestinal disorders following good rationale in GIB prevention.

Keywords: gastrointestinal bleeding, coronary heart disease, acetylsalicylic acid, clopidogrel, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, proton pump inhibitors, idarucizumab

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

For citation: Lapina N.S., Alekseeva A.A., Vershinina A.D., Khruleva N.S., Muradova F.N., Koroleva L.Y. Gastrointestinal Bleeding in Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Heart Disease: Risk Factors, Pathogenesis and Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>

Анти тромботические средства (АТС) все чаще применяются при сердечно-сосудистой патологии, в том числе в пожилом и старческом возрасте, что обуславливает рост числа желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Последние возникают у 0,5–1,0 % больных, получающих АТС. АТС включают широкий спектр препаратов: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрел, варфарин, дабигатран, ривароксабан, аликсабан, эноксабан, а также низкомолекулярные гепарины. Хорошо известно, что они предотвращают развитие сосудистых тромбозов, являющихся ведущей причиной «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной коронарной смерти). В то же время клиницистам хорошо известно, что чем дольше проводится терапия АТС, тем выше риск больших кровотечений, и в этой ситуации самым главным является сохранение баланса между эффективностью такого лечения и его безопасностью [1–4].

В большом количестве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (RE-LY, RE-COVER, ROCKET AF, ENGAGE AFTIMI 48) было показано, что в максимальных дозах дабигатран, ривароксабан, а также эноксабан более опасны в отношении развития серьезных ЖКК, чем варфарин [5–10].

Использование АТС в России неуклонно растет в связи с высокой распространенностью ИБС [11]. Широкое применение АТС и реальная угроза жизни и здоровью больных, связанная с риском развития ЖКК, делает актуальной проблему их эффективного лечения и профилактики.

Риск развития ЖКК на фоне АТС у больных ИБС

Решение проблемы профилактики поражений ЖКТ на фоне терапии АТС возлагается на формирование групп риска развития этой патологии. Для оценки риска кровотечений у больных с ИБС предложено большое число шкал [12–14]. Наиболее широкое применение в клинической практике для оценки риска развития «большого» кровоте-

чения при использовании антикоагулянтов нашла шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs/alcohol concomitantly). Она содержит 9 параметров, каждому присваивается 1 балл. При сумме баллов больше 3 баллов риск кровотечения считается высоким (соответствует частоте 3,74 на 100 пациенто-лет) [15].

Большое количество РКИ было посвящено определению факторов риска ЖКК, связанных с приемом прямых пероральных антикоагулянтов. К ним относятся следующие: ЖКК и язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, рефлюкс-эзофагит, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, воспалительные заболевания кишки, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия, новообразования ЖКТ, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием НПВП, других препаратов, влияющих на коагуляцию или повреждающих ЖКТ, скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин, высокие дозы ППОАК (дабигатран 300 мг/сут, эноксабан 60 мг/сут), ≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED [5, 16–19].

Факторы риска ЖКК перекликаются с факторами риска развития НПВП-гастропатии: пожилой возраст, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение, злоупотребление алкоголем, превышение стандартных доз НПВП и длительное лечение, прием НПВП перед едой, «язворогенность» выбранного НПВП, одновременное применение антикоагулянтов, глюкокортикостероидов (ГКС), алендроната, хлорида калия, инфекция *H. pylori* [20].

Согласно рекомендациям согласительного совещания Европейской группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-5», эта бактерия рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП. Известно, что *H. pylori* способствует экспрессии циклооксигеназ-2 в слизистой оболочке

желудка, повреждает ее, может приводить к иммуносупрессии [21]. В работе J. Lauffenburger et al. ($n = 21\ 033$) на фоне терапии дабигатраном у 2,1 % пациентов было зафиксировано ЖКК, причем наличие *H. pylori* увеличивало риск развития этого осложнения более чем в 4,5 раза (ОШ = 4,75; 95 % ДИ 1,93–11,68) [19].

В клинических рекомендациях «Рациональное применение НПВП в клинической практике» [22] предложена градация факторов риска НПВС-ассоциированной патологии ЖКТ:

- высокий риск (обострение язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, ЖКК в анамнезе, сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови);
- умеренный (возраст >65 лет, диспепсия, курение, прием ГКС, наличие *H. pylori*);
- низкий риск (отсутствие факторов риска).

Патогенез развития поражений ЖКТ на фоне применения АТС

Ацетилсалициловая кислота

АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), предотвращая образование стимулятора тромбоцитов тромбоксана А₂. Повреждающее действие АСК на ЖКТ обусловлено системным и местным механизмами. При системном воздействии АСК за счет блокирования ЦОГ-1 подавляет синтез в слизистой оболочке желудка «цитопротекторного» простагландина Е₂. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии (соляная кислота, пепсин, *H. pylori*, ферменты, желчные кислоты) [23, 24]. Местное действие АСК на слизистую оболочку желудка актуально для ее «незащищенных» форм. В условиях кислой среды желудка (рН <3,5) большая часть молекул АСК не растворяется и ее кристаллы повреждают слизистую оболочку механическим путем. Прием «незащищенной» АСК ведет к острым повреждениям слизистой желудка в пределах 1 часа [23, 25, 26]. Далее молекулы АСК проникают через липидную мембрану внутрь эпителиоцитов желудка, где среда нейтральная. Там АСК легко диссоциирует на ионы и в таком состоянии уже не может покинуть клетку («механизм ионного захвата»). Накапливаясь во внутриклеточном пространстве, АСК повреждает клетки слизистой желудка еще больше [27, 28].

Согласно представлениям большинства врачей, длительный прием АСК ассоциируется с поражением только верхних отделов ЖКТ, что расценивается как НПВП-гастропатия. Подходом к улучшению толерантности слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ к АСК явилось использование энтеросолюбильной оболочки и так называемых буферных форм этого соединения, где в качестве

дополнительного компонента выступает слабое основание (обычно гидроксид магния). Благодаря этому ограничивается продолжительность повреждающего контакта слизистой оболочки желудка и АСК. Однако использование энтеросолюбильной оболочки АСК смещает ее повреждающее действие на тонкую кишку, приводя к аспириновой энтеропатии, сходной с НПВП-энтеропатией [29, 30].

АСК в низких дозах способна повреждать слизистую оболочку тонкой кишки [31]. Так, по данным капсульной эндоскопии частота повреждения тонкой кишки достигает 50 % у здоровых добровольцев на фоне 14-дневного приема кишечнорастворимой формы АСК в суточной дозе 100 мг [32].

Следует подчеркнуть, что НПВП-энтеропатия встречается с большей частотой, чем НПВП-гастропатия, но выявляется значительно реже из-за трудности диагностики и малосимптомного течения [33]. Ситуация осложняется отсутствием корреляции между клиникой и тяжестью эндоскопических повреждений кишки. Более того, исследования показывают, что широко используемые для защиты верхних отделов ЖКТ ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут оказывать негативное влияние на НПВП-энтеропатию, что связано с изменениями в микробиоте кишечника [34]. ИПП и АСК с энтеросолюбильной оболочкой были определены в качестве значимых факторов риска развития эрозивно-язвенного поражения тонкой кишки у пациентов, получающих АСК в низких дозах [35]. При этом не оспаривается гастропротективный эффект этих препаратов.

J. Iwamoto et al. изучали различия в эндоскопической картине поражения тонкой кишки на фоне терапии АСК в низких дозах и НПВП: в 1-м случае выявлены эрозии на протяжении всей тонкой кишки, напротив, на фоне НПВП более характерны язвы в подвздошной кишке [36].

Развитие НПВП-энтеропатии связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и транслокацией бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Важное место в патогенезе НПВП-энтеропатии отводится энтерогепатической рециркуляции НПВП. При этом комплексы желчных кислот и метаболитов НПВП захватываются эпителиальными клетками и могут оказывать значительное повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Следует отметить, что для АСК не характерна энтерогепатическая рециркуляция, что, возможно, объясняет меньшую степень повреждения слизистой по сравнению с остальными НПВП. Хроническое воспаление в тонкой кишке сохраняется в течение длительного времени, сопровождаясь диапедезными кровоизлияниями и экссудацией плазмы, что ведет к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии. По данным видеокапсульной эндоскопии

повреждения слизистой оболочки проявляются геморрагиями, эрозиями или небольшими неглубокими язвами. Иногда эта патология дебютирует перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением или тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием циркулярных стриктур («диафрагмы») [37–39].

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Группу блокаторов рецепторов АДФ — P2Y₁₂ тромбоцитов представляют клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Они ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, вызывая изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P2Y₁₂. Эти препараты не оказывают прямого негативного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ [27]. В то же время ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов ослабляют заживление уже имеющихся повреждений ЖКТ путем ингибирования высвобождения тромбоцитарных факторов роста. Последние способствуют ангиогенезу, стимулируют репарацию тканей, увеличивают продукцию гликозаминогликанов, коллагена и др., являются обязательным компонентом для клеточного деления фибробластов, играющих большую роль в заживлении ран [40].

Сравнению представителей ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов между собой по эффективности и безопасности посвящено большое количество РКИ. В частности, по данным исследования PLATO (2009 г.), тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом (11,6 и 11,2 % соответственно), несмотря на более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов при применении тикагрелора [41]. Это выгодно отличает тикагрелор от прасугрела. У прасугрела более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается увеличением риска больших кровотечений [42].

Прямые пероральные антикоагулянты

Эту группу представляют прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан.

Существует несколько механизмов, которые повышают риск ЖКК при приеме ППОАК. В частности, при уже имеющемся дефекте слизистой оболочки ЖКТ ППОАК провоцируют кровотечения за счет системного и местного блокирования свертывания крови и образования тромба [43, 44]. При этом небольшие повреждения слизистой оболочки ЖКТ могут быть обусловлены воздействием различных факторов агрессии. Необходимо учитывать и ранее не диагностированную патологию ЖКТ (эзофагит, эрозии, язвы, опухоли, дивертикулы, ангиодисплазия), которая также может быть источником кровотечения на фоне приема ППОАК. ППОАК могут изменить состояние защитной слизи ЖКТ и за счет этого ингибировать

заживление уже имеющихся повреждений слизистой оболочки [43, 44].

Имеются предпосылки для контактного повреждающего действия ППОАК на слизистую оболочку ЖКТ. Связаны они с низкой биодоступностью ППОАК: для дабигатрана в капсулах она составляет 6,5 %, для апиксабана в дозе 10 мг — 50 %, самая высокая биодоступность (80 %) у ривароксабана. Таким образом, после перорального приема в содержимом ЖКТ остается большое количество ППОАК, способных оказывать местное воздействие на слизистую, приводя к кровотечению, особенно в присутствии ранее существовавших поражений [43, 44].

Интересно отметить, что в сравнительных исследованиях с варфарином дабигатран и ривароксабан показали высокий риск только ЖКК, при этом увеличения числа кровотечений в других органах не наблюдалось [44–46].

Дабигатран подвергается биотрансформации под воздействием кишечных эстераз с высвобождением активной формы [47]. Для него описано развитие серьезного поражения пищевода в виде тяжелого эрозивно-язвенного эзофагита, которое не зафиксировано при использовании других ППОАК. Возможно, этот местный эффект связан с наличием в препарате винной кислоты, снижающей pH желудка. В исследовании Y. Toya et al. проанализированы данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, эзофагит выявлен у 19 (20,9 %) из них [48].

Структура источников ЖКК при терапии АТС

Четкое представление об источниках ЖКК на фоне терапии АТС — залог их успешной профилактики и лечения. Данные литературы свидетельствуют о том, что большинство ЖКК, возникших на фоне приема АСК или варфарина, связаны с эрозивно-язвенным поражением желудка и ДПК. Так, в крупном исследовании RE-LY среди всех ЖКК, развившихся на фоне приема варфарина, в 75 % случаев источник кровотечения располагался в верхних отделах ЖКТ и в 25 % — в кишечнике [5]. При лечении дабигатраном источники кровотечения распределились почти поровну: 53 % располагались в верхних и 47 % — в нижних отделах пищеварительной системы.

К. Thomopoulos et al. проанализировали 111 случаев ЖКК на фоне приема варфарина: наиболее частым источником (47 %) оказались язвы и эрозии желудка, язвы и эрозии ДПК составили 11 %, а в 30 % случаев источник кровотечения не был установлен [49]. Похожие данные получены в исследовании T. Rubin et al. (98 случаев ЖКК на фоне приема варфарина): источниками кровотечения в 17 % случаев были гастродуоденальные язвы, в 18 % — эрозии желудка, в 9 % —

эрозии ДПК, в 11 % — эзофагит, в 10 % — ангиодисплазия, в 9 % — синдром Маллори — Вейса, в 2 % — варикоз. У 22 % больных источник не был выявлен. При колоноскопии были выявлены следующие источники кровотечения: дивертикулы — в 24 % случаев, злокачественные новообразования — в 13,5 %, ангиодисплазия — в 11 %, колит и геморрой — по 5 %; в 41 % случаев изменения не были выявлены [50].

Е.В. Мороз и соавт. [1] оценивали источники ЖКК у пациентов ($n = 71$) в зависимости от приема различных АТС. Источниками ЖКК были язвы и/или эрозии желудка у 39 % пациентов, язвы и/или эрозии ДПК — у 21 %, язвы или эрозии толстой кишки — у 28 %, источник остался неизвестен в 11 % случаев. Наибольшая частота эрозивного эзофагита была отмечена у лиц, принимавших дабигатран. Существенного отличия в частоте развития язв при использовании разных АТС не выявили.

Невыясненные источники ЖКК в указанных работах можно связать либо с диапедезным кровотечением, либо с патологией тонкой кишки [51], эндоскопическая диагностика которой в данных исследованиях не была проведена. По данным РКИ частота развития эрозий и язв тонкой кишки на фоне приема неселективных НПВП составляет 15–25 %, а число ЖКК из тонкой и толстой кишки — 0,2–0,3 эпизода на 100 пациентов [52–54].

Важно отметить, что источником ЖКК на фоне АТС могут стать ранее не установленные новообразования. К. Flack et al. [55] проанализировали частоту онкологических заболеваний как причины ЖКК на фоне терапии варфарином и дабигатраном ($n = 18\ 113$). Из 546 случаев ЖКК, развившихся у участников исследования, 44 (8 %) оказались связаны с раком, причем 35 из 44 (80 %) были представлены колоректальным раком.

Лечение ЖКК, вызванных ППОАК

Выбор тактики лечения ЖКК обусловлен скоростью и объемом кровопотери, локализацией и видом источника кровотечения [56–60]. У пациентов с острым ЖКК, получающих ППОАК, рекомендуется экстренная эзофагогастроуденоскопия (с эндоскопическим гемостазом или без него).

Согласно новым рекомендациям ЕНРА по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий [61], в случае ЖКК важно быстро определить угрозу для жизни пациента: незначительное ЖКК, в данный момент не опасное, или большое — угрожающее жизни. Легкое кровотечение, возникшее на фоне терапии ППОАК, купируется пропуском максимум одной дозы препарата. Далее целесообразно повторно оценить терапию ППОАК. В случае рецидивирующего течения допускается уменьшение дозы или замена на ППОАК с другим механизмом действия [43, 44, 61].

При более значительном кровотечении, но не угрожающем жизни, антикоагулянт отменяется и выполняются эндоскопический или хирургический гемостаз и поддерживающие мероприятия: инфузионная терапия (при необходимости коллоиды), переливание эритроцитарной массы по показаниям, свежезамороженной плазмы, тромбомассы (при снижении тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9 / \text{л}$), транексамовая кислота, поддержание адекватного диуреза. Уже на этом этапе при использовании дабигатрана можно планировать возможность применения его антидота идаруцизумаба или гемодиализа (если идаруцизумаб недоступен) [43, 62–65].

Для остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ важным условием является обеспечение и длительное удержание уровня внутрижелудочного рН = 6 с помощью внутривенного введения ИПП. Это является необходимым фоном для агрегации тромбоцитов [66, 67]. Основные положения по применению ИПП в рамках консервативной терапии гастродуоденальных кровотечений были регламентированы международным консенсусом по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ (2010 г., обновление в 2019 г.) [68, 69]. В положении С3 утверждается, что после успешного эндоскопического гемостаза рекомендуется назначение внутривенного болюса с последующей непрерывной инфузией ИПП. Такая тактика снижает риск повторного кровотечения, а значит, и смертность в этой группе пациентов (уровень доказательности 1a) [68, 69]. В положении С4 предлагается для пациентов с язвенным кровотечением и высоким риском его рецидива (имеется язва, требующая эндоскопической терапии с последующими 3 днями высокодозной терапии ИПП) использовать в дальнейшем пероральные ИПП 2 раза в день в течение 14 дней, а затем 1 раз в день [69]. Согласно положениям Е4 и Е5 в качестве вторичной профилактики язвенного кровотечения при приеме антикоагулянтов и дезагрегантов предлагается применять ИПП в течение всего периода времени, соответствующего потребности в АТС [69]. Следует учитывать, что ИПП в некоторой степени снижают биодоступность ППОАК, варфарина и клопидогрела [43]. В связи с этим ИПП, имеющий дополнительные внепеченочные пути метаболизма (рабепразол) и/или в меньшей степени ингибирующий изофермент CYP2C19 цитохрома Р-450 (пантопразол), могут быть препаратами выбора для профилактики и лечения кровотечений, вызванных назначением АТС.

Большое внимание уделяется роли эрадикации *H. pylori*. Все пациенты, перенесшие язвенное кровотечение, должны проходить диагностику инфекции *H. pylori*. При необходимости проводится эрадикация *H. pylori* с последующим контролем эффективности лечения. Успешная эрадикация лежит в основе профилактики рецидива язвенного кровотечения [68–70].

При угрожающем жизни ЖКК помимо вышеописанных мероприятий использование антидотов, подавляющих действие НОАК, и других специальных препаратов может принести существенную пользу и уменьшить потенциальную опасность [61, 63].

Идаруцизумаб — генно-инженерный биологический препарат, фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, нейтрализующий дабигатран. В настоящее время проведены исследования, подтвердившие эффективность этого препарата в отношении восстановления коагуляции [71–73].

В качестве антидота для всех ингибиторов Ха-фактора был создан препарат андексанет альфа. Это модифицированная молекула рекомбинантного человеческого фактора Ха, которая необратимо блокирует данный тип антикоагулянтов. Эффективность андексанета изучена в ряде исследований, в настоящее время препарат ожидает одобрения [74].

Цирапарантаг (арипазин) представляет собой универсальный антидот для всех ППОАК: как для ингибиторов тромбина, так и для Ха-фактора, а также для низкомолекулярных гепаринов. Ожидаются результаты клинических испытаний нового препарата [71–73].

Для пациентов, принимающих ингибиторы Ха-фактора, при недоступности андексанета альфа следует обсудить возможность использования концентрата протромбинового комплекса (Veriplex, соFact 50 Ед/кг + 25 Ед/кг, если показано) или антиингибиторного коагулянтного комплекса (Feiba 50 Ед/кг, максимально 200 Ед/кг/сут.).

Литература / References

- Moroz E.V., Artemkin E.N., Kryukov E.V., Chernozov V.A. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. Общая реаниматология. 2018;14(3):15–26. [Moroz E.V., Artemkin E.N., Kryukov E.V., Chernozov V.A. Gastrointestinal complications in antithrombotic therapy. General Reanimatology. 2018;14(3):15–26 (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-15-26
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
- Mehta S.R., Baiey K.R., Cantor W.J., Lordkipanidzé M., Marquis-Gravel G., Robinson S.D., et al; members of the Secondary Panel. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. Can J Cardiol. 2018;34(3):214–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.012
- Siller-Matula J., Huber K., Christ G., Schror K., Kubica J., Herkner H., et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2011;97(2):98–105. DOI: 10.1136/hrt.2010.195438
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., et al. RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Miller C.S., Dorreen A., Martel M., Huynh T., Barkun A.N. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin

Выбор между ними может зависеть от их доступности и опыта лечебного учреждения. В частности, антиингибиторный коагулянтный комплекс вызывает сильный прокоагулянтный эффект и должен использоваться только врачами, имеющими опыт его применения [61, 63].

Инактивация варфарина может быть достигнута внутривенным введением активной формы витамина К₁, в случае тяжелых ЖКК дополнительно переливают свежезамороженную плазму или концентрат протромбинового комплекса, содержащий только факторы, ингибируемые варфарином. Пациентам со значениями международного нормализованного отношения от 4,5 до 10 достаточно перорального применения малых доз витамина К или временной отмены варфарина.

Заключение

ЖКК, связанные с терапией АТС у больных ИБС, — серьезная медицинская проблема. Ее значение будет только возрастать в связи с постоянным расширением использования препаратов этих классов. Большинство пациентов с ИБС, получающих АТС, пожилого возраста и имеют множественную сопутствующую патологию, а значит, у многих из них есть факторы риска ЖКК. Следовательно, решение о назначении АТС требует взвешенного подхода, а их применение — тщательного контроля стояния пациента, своевременного выявления заболеваний ЖКТ и использования рациональных методов профилактики. Лечение ЖКК должно быть активным и комплексным, включая применение самых современных средств.

- Gastroenterol Hepatol. 2017;15(11):1674–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
11. *Кардиоваскулярная профилактика 2017*. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122. [*Cardiovascular prevention 2017*. National guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(6):7–122 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
 12. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *NEJM*. 1993;329(10):673–82. DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
 13. Rao S.V., Pratt C., Berke A., Jaffe A., Ockene I., Schreiber T.L., et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial phase-I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen system and fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *JACC*. 1988;11(1):1–11. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-12-138-143
 14. Serebruanuy V.L., Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials – proposal of a new classification. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):288–90. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2007;100(3):562. PMID: 17223436
 15. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
 16. Vicente V., Martín A., Lecumberri R., Coll-Vinent B., Suero C., González-Porrás J.R., et al. Grupo DECOVER. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERsal). *Emergencias*. 2017;29(1):18–26.
 17. Lanás-Gimeno A., Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(6):673–85. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870
 18. Albaladejo P., Samama C.M., Sié P., Kauffmann S., Mémier V., Suchon P., et al. GIHP-NACO Study Group. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2017;127(1):111–20. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631
 19. Lauffenburger J.C., Rhoney D.H., Farley J.F., Gehi A.K., Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(6):560–8. DOI: 10.1002/phar.1597
 20. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;25(6):89–94. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L.* Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;25(6):89–94 (In Russ.)].
 21. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. [*Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I., et al.* Clinical guidelines «Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Current Rheumatology*. 2015;9(1):4–23 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 23. Cryer B., Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117(1):17–25.
 24. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. Erratum in: *BMJ* 2002;324(7330):141.
 25. Cooke A.R., Hunt J.N. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *Am J Dig Dis*. 1970;15(2):95–102. PMID: 4905590
 26. Graham D.Y., Smith J.L. Aspirin and the Stomach. *Ann Intern Med*. 1986;104:390–8. DOI: 10.7326/0003-4819-104-3-390
 27. Fork F.T., Lafolie P., Tóth E., Lindgärde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(5):464–9.
 28. Куриченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31. [*Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Yu.* Acetylsalicylic acid in secondary prevention of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):28–31 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454
 29. Leung W.K., Bjarnason I., Wong V.W., Sung J.J., Chan F.K. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin therapy. *Lancet*. 2007;369(9561):614.
 30. Endo H., Sakai E., Kato T., Umezawa S., Higurashi T., Ohkubo H., Nakajima A. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):378–86. DOI: 10.1007/s00535-014-1028-x
 31. Watanabe T., Sugimori S., Kameda N., Machida H., Okazaki H., Tanigawa T., et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
 32. Smecuol E., Sanchez M., Suarez A., Argonz J.E., Sugai E., Vazquez H., et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(5):524–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.019; 134-141
 33. Utzeri E., Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954
 34. Wallace J.L., Syer S., Denou E., de Palma G., Vong L., McKnight W., et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314–22, 1322.e1–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
 35. Endo H., Sakai E., Taniguchi L., Kessoku T., Komiyama Y., Ezuka A., et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):826–34. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.024
 36. Iwamoto J., Mizokami Y., Saito Y., Shimokobe K., Honda A., Ikegami T., et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13133–8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13133
 37. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):559–67. [*Karateev A.E.,*

- Moroz E.V., Kryukov E.V. Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–67 (In Russ.]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-048
38. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewska M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
 39. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29 (In Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
 40. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., Antman E.M., Chan F.K., Furberg C.D., et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–909. DOI: 10.1161/CIRCULATION.108.191087
 41. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
 42. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4
 43. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):1954–63. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
 44. Desai J., Kolb J.M., Weitz J.I., Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):205–12. DOI: 10.1160/TH13-02-0150
 45. Kundu A., Sardar P., Sen P., Chatterjee S., Huston J., Nairooz R., et al. Patient Taking A Novel Oral Anticoagulant Presents With Major GI Bleeding. *J Atr Fibrillation*. 2015;8(3):1218. DOI: 10.4022/jafib.1218
 46. Desai J., Granger C.B., Weitz J.I., Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):227–39. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
 47. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., Stangier J., Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(2):386–99.
 48. Toya Y., Nakamura S., Tomita K., Matsuda N., Abe K., Abiko Y., et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):610–4. DOI: 10.1111/jgh.13024
 49. Thomopoulos K.C., Mimidis K.P., Theocharis G.J., Gatopoulou A.G., Kartalis G.N., Nikolopoulou V.N. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol*. 2005;11(9):1365–8.
 50. Rubin T.A., Murdoch M., Nelson D.B. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(3):369–73.
 51. Endo H., Hosono K., Inamori M., Nozaki Y., Yoneda K., Fujita K., et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):544–9. DOI: 10.1007/s00535-009-0040-z
 52. Балабанцева А.П., Карамеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100. [Balanbtseva A.P., Karateev A.E. Frequency and clinical endoscopic features of combined NSAID-induced gastrointestinal lesions. *Current Rheumatology*. 2018;12(4):95–100 (In Russ.]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100.
 53. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012;(5):74–9. [Vakhrushev N.M., Zagrebina E.A. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic Archive*. 2012;(5):74–9 (In Russ.]. ISSN: 2309-5342
 54. Rao S.V., Eikelboom J., Steg P.G., Lincoff A.M., Weintraub W.S., Bassand J.P., et al. Academic Bleeding Consensus Multidisciplinary Working Group. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. *Am Heart J*. 2009;158(6):881–6.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.008
 55. Flack K.F., Desai J., Kolb J.M., Chatterjee P., Wallentin L.C., Ezekowitz M., et al. Major Gastrointestinal Bleeding Often Is Caused by Occult Malignancy in Patients Receiving Warfarin or Dabigatran to Prevent Stroke and Systemic Embolism From Atrial Fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):682–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.011
 56. Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):121–32. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.11.005
 57. Барановский А.Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. Эксп клин гастроэнтерол. 2017;146(10);4–14. [Baranovskiy A.Yu. Diagnosis, prevention and treatment of NSAID-induced colonopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;146(10);4–14 (In Russ.]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg
 58. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. on behalf of the investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6.16
 59. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
 60. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–9. DOI: 10.2174/1874312901206010044
 61. Канорский С.Г., Гиляревский С.П., Тарасов А.В., Жук В.С., Явелов И.С. Новые рекомендации ЕНРА по антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий: комментарии российских экспертов.

- Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;6(19):44–56. [Kanorskiy S.G., Gilyarevskiy S.R., Tarasov A.V., Zhuk V.S., Yavelov I.S. New EHRA recommendations on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: comments of Russian experts. International Journal of Heart and Vascular Diseases. DOI: 10.15829/2311-1623-6-19]
62. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: взгляд врача общей практики. Фарматека. 2011;2:32–9. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S. Diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a general practitioner's view. Farmateka. 2011;2:32–9 (In Russ.)]. ISSN: 2414–9128
 63. *Steffel J., Verhamme P., Potpara T., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
 64. *Radaelli F., Dentali F., Repici A., Amato A., Paggi S., Rondonotti E., Dumonceau J.M.* Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. Dig Liver Dis. 2015;47(8):621–7. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.029
 65. *Biecker E.* Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015;6(4):172–82. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172
 66. *Green F.W. Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H.* Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. Gastroenterology. 1978;74(1):38–43.
 67. *Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Швыдко В.С., Бурагина Т.А.* Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. Медицинский Совет. 2013;(10):22–6. [Maev I.V., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T., Andreev D.N., Shvydko V.S., Buragina T.A. Peptic ulcer bleeding treatment and recurrence prevention: a general practitioner's view. Medical Council. 2013;(10):22–6 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-10-22-26
 68. *Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., Sung J., Hunt R.H., Martel M., Sinclair P., International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group.* International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010;152(2):101–13. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
 69. *Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., et al.* Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. Ann Intern Med. 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
 70. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н.* Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. Фарматека. 2014;2:47–53. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastrointestinal bleeding: symptoms, diagnosis and treatment. Farmateka. 2014;2:47–53 (In Russ.)]. ISSN: 2414–9128
 71. *Almegren M.* Reversal of direct oral anticoagulants. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:287–92. DOI: 10.2147/VHRM.S138890
 72. *Tummala R., Kavtaradze A., Gupta A., Ghosh R.K.* Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. Int J Cardiol. 2016;214:292–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.056
 73. *Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A., et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
 74. *Connolly S.J., Milling T.J. Jr., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Currutte J.T., Gold A., ANNEXA-4 Investigators.* Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016;375(12):1131–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1607887

Сведения об авторах

Лапина Наталья Сергеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: nslapina@bk.ru;
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9157-1658>

Алексеева Анастасия Алексеевна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: anastasyalekseeva1988@mail.ru;
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Вершинина Анна Дмитриевна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: Alice.25@mail.ru;
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-2542>

Information about the authors

Natalya S. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: nslapina@bk.ru;
603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9157-1658>

Anastasia A. Alekseeva — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: anastasyalekseeva1988@mail.ru;
603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Anna D. Vershinina — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: Alice.25@mail.ru;
603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-2542>

Хрулева Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: natalynnov_82@inbox.ru; 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3311-4437>

Мурадова Фазиле Нурмухамедовна — студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

Королева Любовь Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Контактная информация: klub2004@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-6128>

Natalia S. Khruleva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: natalynnov_82@inbox.ru; 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3311-4437>

Fazile N. Muradova — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1.

Lyubov Y. Koroleva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: klub2004@mail.ru; 603950, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo square, 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-6128>

Поступила: 19.12.2019 Принята: 03.02.2020 Опубликована: 30.06.2020
Submitted: 19.12.2020 Accepted: 03.02.2020 Published: 30.06.2020



Пробиотики и их место в современном мире

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых², К.Н. Наджафова^{1,*}, С.В. Полюшкин³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³ ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ, Московская область, Российская Федерация

Цель: осветить современную концепцию роли микробиома в функционировании организма человека, представить место пробиотиков в лечении и профилактике заболеваний, связанных с нарушением состава нормальной микробиоты.

Основные положения. Микробиом — уникальная надорганизменная структура, в норме находящаяся в равновесном состоянии и выполняющая большое число разнообразных функций. При нарушении состава нормальной микробиоты на помощь приходят пробиотики — живые микроорганизмы, приносящие пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. Как и представители нормальной микрофлоры, пробиотические штаммы, встраиваясь в метаболизм, способны выполнять такие функции, как поддержание колонизационной резистентности, метаболизм пищевых субстратов, продукция метаболитов для макроорганизма, регуляция местного и адаптивного иммунного ответа, усиление кишечного барьера. Пробиотики применяются при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушением баланса в биотопах организма. Современные пробиотики обладают кислото- и антибиотикоустойчивостью, подходят для применения в разных возрастных группах при заболеваниях, сопровождающихся нарушением кишечного микробиома.

Заключение. Пробиотические штаммы и препараты на их основе весьма востребованы и перспективны. Дальнейшее изучение их свойств позволит расширить диапазон применения пробиотиков.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):24–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35>

Probiotics in the Modern World

Yuriy P. Uspenskiy^{1,2}, Yuliya A. Fominykh², Kyamalya N. Nadzhafova^{1,*}, Sergey V. Polyushkin³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Rehabilitation Center, Moscow region, Russian Federation

Aim of review. The review highlights modern concepts of the role of microbiome in sustaining the human body, the place of probiotics in treatment and prevention of pathologies related to disorders in healthy microbiota.

Key points. Microbiome is a unique panorganismal system normally maintaining self-equilibrium and possessing a vast and diverse functionality. Imbalance in normal microbiota can be assisted by probiotics, i.e. living microorganisms that sustain health of the host when being supplied in adequate amounts. Alike normal microflora, probiotic strains incorporate into general metabolism by mediating a spectrum of functions, e.g. maintaining colonisation resistance, nutrient metabolism, supplying the host with vital metabolites, regulation of local and adaptive immune responses, enhancing the intestinal barrier. Probiotics are applied in various diseases associated with general imbalances of the organism. Modern probiotic preparations are characterised by acid- and antibiotic-resistivity and safety, thus being suitable for treating gut microbiome-associated disorders in various age groups.

Conclusion. Probiotic strains, as well as medications designed on their basis, are widely applied and show good promise. Further research into their properties will advance the prospects of probiotic treatment.

Keywords: microbiota, probiotics, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*

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

For citation: Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotics in the Modern World. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):24–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35>

Введение

Совокупность микробных популяций каждого человека является уникальной и неповторимой и называется микробиомом человека. С современных позиций микробиом рассматривается не просто как совокупность множества микробиоценозов с определенным видовым составом, но и как своеобразный экстракорпоральный орган, количество клеток в котором в 10–100 раз превышает общее число эукариотических клеток всех тканей и органов человека [1]. Результаты генетического анализа показали, что в человеческом организме сосуществуют свыше 10 000 видов различных микроорганизмов, общее число которых составляет триллионы. Известно и то, что микроорганизмы обмениваются информацией с использованием химического языка межвидового общения, а скорость передачи информации в «микробном интернете» весьма велика. Кроме того, как правило, в каждом человеке один из 10 000 видов микробов является главным и представлен наиболее заметно.

Трудно представить, но вокруг каждого из нас постоянно присутствует персональное микробное облако радиусом от 1 до 50 метров. Никто не знает всех видов микробов, населяющих организм здорового человека, ведь до сих пор проводились исследования только тех микробов, которые являлись причиной заболеваний. Никто до конца не знает, как именно микробы влияют на наш организм и как индивидуальные вариации типов бактерий у здоровых лиц влияют на возможное развитие болезней [2].

Пробиотики — друзья нашего здоровья

Любое инфекционное вмешательство в здоровье человека можно рассматривать как нарушение микробиоты, которое, в свою очередь, можно корректировать с помощью полезных микроорганизмов. Следовательно, для поддержания здорового образа жизни человек должен создавать вокруг себя атмосферу, заполненную полезными природными микробами, общее название которым — пробиотики.

Термин «пробиотики» впервые был использован в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell для обозначения микробных субстратов, стимулирующих рост других микроорганизмов. Согласно современному определению, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [3]. Помимо пробиотиков на здоровье человека также оказывают влияние пребиотики. К пребиотикам относятся ферментируемые микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося пользу здоровью организма хозяина. К наиболее важным группам пребиотиков относят фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотики, носят название синбиотиков [4, 5].

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например *Lactobacillus casei DN-114 001* [6]. Принято подразделение пробиотических продуктов на три типа: одноштабные, содержащие один штамм; мультиштабные, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов; мультивидовые, включающие в состав штаммы различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам бактерий [7].

Еще в 1992 г. группа экспертов по пробиотикам заключила, что «различные штаммы могут быть направлены на различные мишени, тогда как один штамм может быть ограничен одной точкой приложения и оказаться «слепым»». Мультиштабные пробиотики имеют преимущества в сравнении с одноштабными. Различные штаммы с разнообразными отличительными особенностями имеют больше шансов на колонизацию, большее расхождение сильных свойств дает больше шансов на выживание хотя бы одного или нескольких штаммов. Ими создается пробиотическая ниша, повышаются шансы на успешную колонизацию других штаммов за счет снижения антагонистической активности эндогенной микрофлоры против других чувствительных пробиотических штаммов, создания оптимального диапазона pH и повышения адгезии бактерий.

Пробиотический эффект усиливается при сочетании специфических свойств штаммов, таких как колонизация различных ниш, синергетические эффекты различных штаммов. Благодаря обмену различными метаболитами между разными штаммами формируется симбиоз, поэтому пробиотический эффект может быть более выражен, чем сумма отдельных стимулирующих эффектов.

Исследователи из Нидерландов под руководством Н.М. Timmerman (2004) доказали, что мультивидовые пробиотики обладают еще большим преимуществом в сравнении с одноштабными и мультиштабными [8], что объясняется наличием у них активности на различных уровнях организма (микроб — микроб, микроб — эпителий, микроб — иммунная система). Полученные данные открыли возможности для создания пробиотических препаратов с направленными механизмами действия для дифференцированной патогенетической терапии различных заболеваний.

В определении пробиотиков заложены основные требования, предъявляемые к препаратам и продуктам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. На территории нашей страны пробиотики регистрируются в качестве биологически активных добавок и в качестве лекарственных средств [9]. Количество бактерий в разных пробиотиках варьирует и зависит от рода, вида и штамма микроорганизмов. Дозировки пробиотиков рассчитываются в колониеобразующих единицах

(КОЕ) — количестве микроорганизмов, способных образовывать колонии на агаровой среде. Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ), однако эффективная доза может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска [10].

Необходимым условием для эффективного применения пробиотика является сохранение жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности. Другим важным фактором, определяющим выживаемость пробиотических микроорганизмов, является агрессивная среда верхних отделов пищеварительного тракта — высокая кислотность, пищеварительные ферменты и соли желчных кислот [11]. Несмотря на многообразие лекарственных форм (капсула, таблетки, саше, назальные спреи и пр.), преимущественной формой доставки пробиотиков в толстую кишку служат капсулы и микрокапсулы. Они обеспечивают сохранность пробиотических штаммов в агрессивной среде верхних отделов пищеварительного тракта, а также последовательное высвобождение на протяжении желудочно-кишечного тракта в метаболически активном состоянии [12, 13]. В пробиотиках последнего поколения пробиотические штаммы могут находиться внутри капсулы в виде биопленок. Такая форма сохранения штаммов увеличивает срок годности пробиотика, а также обеспечивает высвобождение достаточного количества КОЕ непосредственно в толстой кишке [14].

Список пробиотических бактерий достаточно широкий, и в состав используемых в клинической практике входят: *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus shirota*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus Johnsoni*, *Lactobacillus casei* и *paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus* [7]. Как видно из представленного перечня, применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces*.

Кишечная микробиота и ее роль в организме человека

Итак, микробиота представляет собой уникальную надорганизменную структуру, находящуюся в организме здорового человека в равновесном состоянии. Известно, что микробная составляющая организма человека представлена на коже, в дыхательных путях, мочеполовых органах, но главным образом — в различных отделах желудочно-кишечного тракта. В пищеварительной системе численность и разнообразие различных микрооргани-

мов возрастает в проктокаудальном направлении, максимальное количество представлено в толстой кишке [7].

Роль кишечной микрофлоры в организме человека трудно переоценить, но осознание ее важности приходило к человечеству постепенно. И сегодня все еще остается актуальным высказывание академика В.А. Тутельяна (2002): «...относительно недавно кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, стала расцениваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей...»

Действительно, все функции микробиоты кишки перечислить непросто: трофическая и энергетическая, энергообеспечение эпителия, регулирование перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров; регуляция иммунной системы: стимуляция местного иммунитета, образование нормальных иммуноглобулинов; обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности, повышение резистентности эпителиальных клеток к канцерогенам, участие в противоопухолевом надзоре, ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию, «перехват» вирусов; поддержание физико-химических параметров гомеостаза преэпителиальной зоны, поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза, синтез и поставка организму витаминов группы В и многое другое [15].

Нарушение микробного пейзажа кишки происходит не только в результате развития различных кишечных инфекций. К сожалению, образ жизни современного человека все больше повышает риск развития нарушений эндогенного микробиоценоза, потому как спектр факторов риска, приводящих к ухудшению эндоэкологии, постоянно расширяется. Это стрессы различного генеза, особенно хронический стресс; нерегулярное и несбалансированное питание, дефицит пищевых волокон, потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, резкая смена рациона и режима питания; заболевания внутренних органов, ятрогенные воздействия — применение антибиотиков, гормонов и цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства; острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта; снижение иммунного статуса различного генеза; ксенобиотики различного происхождения; нарушение биоритмов, повышенный радиационный фон, магнитные воздействия, гиподинамия [1].

Бифидо- и лактобактерии являются типичными представителями нормальной микрофлоры человека. Бифидобактерии — облигатные анаэробы, составляют 80–90 % кишечной флоры детей, находящихся на грудном вскармливании. Живые бифидобактерии обладают высокой антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника, нормализуют пищеварительную

и защитную функции кишечника. Кроме того, они синтезируют аминокислоты и белки, витамины: витамин К, витамины группы В — тиамин, рибофлавин, пиридоксин, а также фолиевую кислоту, никотиновую кислоту, пантотеновую кислоту; способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина D; повышают неспецифическую резистентность организма; способствуют перевариванию углеводов [16].

Лактобациллы — грамположительные облигатные или факультативные анаэробы, живущие во всех отделах желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до толстого кишечника. Лактобациллы угнетают условно-патогенные микроорганизмы и возбудителей острых кишечных инфекций, образуя активные антибактериальные вещества: молочную кислоту, лизоцим, лактопероксидазу, бактериоцины. Под действием протеиназы лактобацилл протеин превращается в легкоусвояемые полипептиды, а под действием их липазы жиры превращаются в жирные кислоты и глицерол, также лактобактерии обладают способностью расщеплять холестерин в липидах сыворотки. Лактобациллы участвуют в метаболизме лактозы, вырабатывая ферменты: β-галактозидазу, гликолазу и молочные дегидрогеназы, что имеет значение при лечении лактазной недостаточности. Наконец, лактобактерии выполняют иммуномодулирующую роль, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, синтез иммуноглобулинов, активируют клеточный иммунитет и даже подавляют продукцию IgE [17].

Функции пробиотиков и их место в гастроэнтерологической практике

Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми представителей нормальной кишечной микрофлоры человека (рис.), однако их эффекты могут различаться в зависимости от рода, вида или даже

штамма [6]. Надо сказать, что механизмы действия пробиотиков изучены не до конца.

Пробиотические штаммы предотвращают колонизацию желудочно-кишечного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами вследствие конкуренции за питательные вещества, а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий [18].

Как и представители нормальной микрофлоры, пробиотики метаболизируют компоненты пищи и некоторые другие субстанции за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. В процессе своей жизнедеятельности пробиотики синтезируют метаболиты, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза, особенно в колоноцитах; также они служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [19].

В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы: допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин; а также витамины группы В и такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан [20].

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов, в основном интерлейкина-4 и интерлейкина-10. Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки

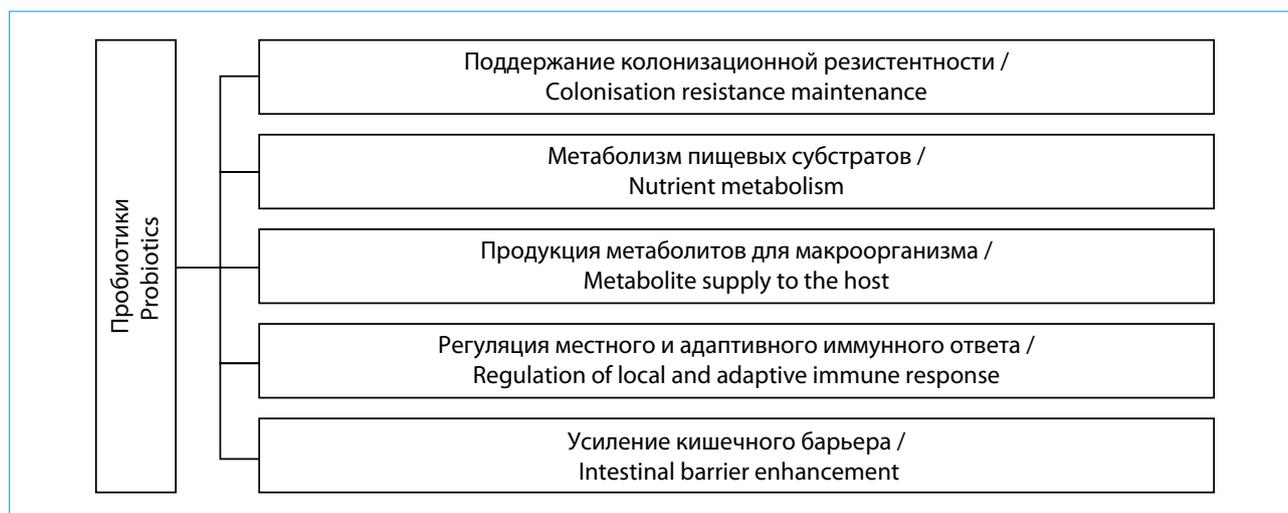


Рис. Основные функции пробиотиков в организме человека
Fig. Main probiotic functions in the human body

регуляторных иммунных клеток, в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов, что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [21].

Живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия, усиление синтеза и фосфорилирование белков межклеточных соединений, повышение синтеза муцина, стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста, увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [22]. Пробиотики также препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической протеинкиназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия [23]. Описанные механизмы способствуют усилению кишечного барьера на уровне как эпителия, так и слизистого барьера.

Пробиотики широко применяются для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Прямое антимикробное и антиоксидантное действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [24]. Пробиотики способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий (энтеропатогенных и энтеротоксигенных эшерихий, клостридий, холеры) [9]. Показано снижение секреции натрия и воды и образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков [24]. При лечении острой диареи рекомендуется использование штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii CNCM I-745*, штамм *S. cerevisiae*. Используются пробиотики и при функциональном запоре с целью увеличения кратности дефекации в неделю, в частности используется *Lactobacillus reuteri DSM 17938* [6].

Пробиотики хорошо себя зарекомендовали в лечении антибиотик-ассоциированной диареи (AAD). В журнале Американской медицинской ассоциации JAMA (2012) были опубликованы данные, основанные на анализе 12 наиболее полных баз данных (DARE, Cochrane Library of Systematic Reviews, CENTRAL, PubMed, EMBASE, CINAHL, AMED, MANTIS, TOXLINE, ToxFILE, NTIS, AGRICOLA), включающие рандомизированные контролируемые исследования пробиотиков (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*) для предотвращения и лечения AAD. Всего был проведен анализ 82 клинических исследований. В результате метаанализа с учетом требований к рандомизации 63 исследования, включавшие 11 811 пациентов, выявили статистически значимую связь назначения пробиотиков с редукцией проявлений AAD по сравнению с отсутствием применения пробиотиков [25]. С целью профилактики этой формы диареи в настоящее время

рекомендуется применение штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri DSM 17938* и *Saccharomyces boulardii CNCM I 745*, штамм *S. cerevisiae*, который рекомендован также для профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи [6]. Перечисленные штаммы пробиотиков применяются и для уменьшения частоты побочных эффектов антибактериальной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. Назначение пробиотиков до, во время, а также в течение 2 недель после эрадикации *Helicobacter pylori* оказывает положительное влияние на эффективность терапии, при этом наиболее эффективной комбинацией является сочетание пробиотиков с четырехкомпонентной терапией с препаратами висмута [26].

Применяются пробиотики и в лечении синдрома раздраженной кишки. Римские критерии IV определяют синдром раздраженной кишки как комплекс функциональных расстройств кишечника, включающих измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечномозговую дисфункцию. То есть согласно определению новым патофизиологическим звеном в формировании синдрома раздраженной кишки названа измененная микрофлора кишечника [27]. Действительно, у 78 % таких пациентов выявляется избыточный бактериальный рост, доказано улучшение в клинической картине заболевания, возникающее после их элиминации [28]. Восстановление нарушенной микробиоты является важным компонентом лечения таких больных, так как при этом восстанавливаются метаболизм эпителиоцитов, иммунная защита и синтез биологически активных веществ. Поэтому у взрослых и детей, страдающих синдромом раздраженной кишки, применение пробиотиков является патогенетически обоснованным. Еще более обоснованным является применение пробиотиков в случае развития постинфекционного синдрома раздраженной кишки. В числе пробиотиков, используемых при лечении синдрома раздраженной кишки, следующие штаммы: *Lactobacillus plantarum 299vч (DSM 9843)*, *Saccharomyces boulardii CNCM I745*, штамм *S. cerevisiae*, *Bifidobacterium longum (infantis) 35624*, *Lactobacillus animalislactis BB12*, *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Lactobacillus delbrueckii podviid bulgaricus LBY27*, *Streptococcus thermophilus STY31*, *Lactobacillus plantarum CECT7484*, *Lactobacillus plantarum CECT7485*, *Pediococcus acidilactici CECT7483* [6].

Другие аспекты применения пробиотиков

В последние годы существенно растет доказательная база эффективности пробиотиков в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний человека. Поскольку повреждение организма может быть результатом как недостаточности иммунного ответа, так и его избыточности, то основная цель иммуномодуляции — сдвиг

иммунного ответа в благоприятный диапазон, в котором интенсивность иммунных реакций предотвращает действие патогенов, но при этом не ведет к эндогенному повреждению тканей и органов макроорганизма [29].

Полезные микробы борются с патогенами и защищают организм хозяина, который является для них кормильцем и экологической нишей. В то же время в ходе длительной совместной эволюции эти микроорганизмы научились посылать хозяину сигналы толерантности, препятствующие их отторжению, а макроорганизм сформировал рецепторы для этих сигналов [30]. Поэтому полезные микроорганизмы не только обеспечивают свое количество в биотопах макроорганизма, но и блокируют избыточные иммунные реакции.

Каковы же механизмы сложной системы детекции свой — чужой? Известно, что пробиотики влияют на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Микробные паттерны пробиотиков, такие как липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, покрывающие мембрану, а также ДНК и РНК, взаимодействуют с поверхностными эпителиальными Toll-подобными рецепторами [31]. В результате взаимодействия этих рецепторов с соответствующим паттерном развивается каскад реакций, приводящий в итоге к экспрессии в ядре клетки генов воспаления и инициации образования провоспалительных цитокинов. Однако микробная ДНК патогенов и полезных микроорганизмов воспринимается рецепторами по-разному. Toll-подобные рецепторы распознают ДНК патогенной и условно-патогенной микробиоты с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотидная ДНК, свойственная облигатным микробам, не приводит к активации воспалительного ответа [24].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, регулируемыми адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [32]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом возможно переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противоинфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2 ответа. Дендритные клетки кишечника отвечают за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам, направляя дифференцировку Th0 в сторону образования Th3- и Treg-(регуляторных) клеток [33]. Более того, метаболиты облигатных микробов (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Treg-клеток.

Разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния

иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобактерий (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis* Bb12, *B. longum*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Treg-клеток и выработкой интерлейкина-10, способствуют формированию иммунологической толерантности [9]. Пробиотики также усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [34]. Таким образом, полезные микроорганизмы способны потенцировать противоинфекционную защиту и параллельно блокировать избыточные иммунные реакции, которые могут лежать в основе аллергических и аутоиммунных заболеваний [30].

Применение пробиотиков весьма распространено в педиатрической практике. Помимо заболеваний, упомянутых выше, активно обсуждается место пробиотиков в повышении эффективности терапии у детей с пищевой аллергией. Не вызывает сомнений, что нормальная кишечная микрофлора в младенческом возрасте имеет критически важное значение. Состав микробиоты кишки играет важную роль и в развитии пищевой толерантности. Известно, что наиболее благоприятной кишечной микрофлорой для младенца являются бифидобактерии. Снижение числа бифидобактерий и преобладание *E. coli*, *C. difficile* в кишечной микробиоте способствует более частому развитию атопического дерматита и других аллергических заболеваний [35]. В рандомизированных контролируемых исследованиях по эффективности и безопасности при атопической экземе наиболее изучены штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Продолжается изучение вопросов о применении комбинаций тех или иных штаммов при различных клинических проявлениях пищевой аллергии.

Продолжаются исследования потенциальной эффективности пробиотиков у недоношенных детей с целью профилактики некротического энтероколита. Считается, что применение пробиотиков значительно снижает риск тяжелых форм некротического энтероколита и смертельных исходов. Также изучается влияние пробиотиков на течение младенческих кишечных коликов [9].

Факт существования здорового микробиома верхних и нижних дыхательных путей тоже не вызывает сомнений [36]. Изучение микробиома путем секвенирования показало сходство в композиционном составе и различие в бактериальной нагрузке верхних и нижних дыхательных путей. Более того, современные исследования демонстрируют тесную связь между составом микробиома верхних дыхательных путей и развитием бактериальных

осложнений со стороны лор-органов во время ОРВИ. В норме в ротовой полости и носоглотке постоянно обитает целый ряд микроорганизмов, нормальное соотношение которых препятствует заселению верхних дыхательных путей патогенными микроорганизмами и размножению условно-патогенной флоры [37]. Это позволяет рассматривать микробиом верхних дыхательных путей в качестве «сторожа респираторного здоровья» [38].

Назначение антибиотиков должно быть обоснованным, но далеко не всегда таковым является. Неосложненные респираторные инфекции не требуют назначения антибактериальных препаратов, тогда как при бактериальных осложнениях необходимо назначение антибиотиков [39]. Широкое распространение антибиотикорезистентности возбудителей заболеваний, а также накопленные данные о роли «правильной» ранней микробной колонизации в формировании иммунитета способствовали проведению множества исследований, посвященных применению пробиотиков с целью снижения риска заболеваний респираторного тракта [40].

Y. Wang et al. (2016) провели метаанализ 23 исследований с участием 6269 детей, подтвердив данные об эффективности пробиотиков в профилактике и комплексном лечении респираторных инфекций у детей. Все отобранные исследования были двойными слепыми, рандомизированными, плацебо-контролируемыми. В исследовании участвовали штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 и *Lactobacillus fermentum* CECT5716, а также смеси нескольких пробиотических штаммов [41].

Другой штамм — *Streptococcus salivarius* K12 осуществляет свое действие за счет колонизации им ротовой полости и носоглотки, то есть он является респираторным пробиотиком. Он конкурирует с патогенной микрофлорой за питательные среды и способствует ее вытеснению. Данный эффект сохраняется в течение месяца после приема последней дозы препарата [42]. Профилактическое введение *Streptococcus salivarius* K12 детям, имеющим в анамнезе рецидивирующие стрептококковые заболевания, способно уменьшить количество эпизодов стрептококковых инфекций носоглотки и/или тонзиллита. Этот пробиотик может использоваться для восстановления природной защитной микрофлоры ротовой полости и носоглотки после антибиотикотерапии, при адаптации ребенка к коллективу, при смене климатических условий [43].

В свете высокой актуальности проблемы респираторных вирусных инфекций, в том числе высококонтагиозных и тяжело протекающих, обсуждается возможность применения пробиотиков для профилактики распространения данных инфекций. Данная точка зрения обосновывается авторами следующим образом: поскольку клеточной мишенью вирусных агентов чаще является определенный вид бактерий, восприимчивыми

к вирусу являются те люди, в микробиоме которых большее число бактерий-мишеней для вируса. Рассматривается возможность применения защитных пробиотиков, которые за счет своей колонизации сократят число потенциальных клеток-мишеней для вируса. Предлагается даже метод гигиены пробиотиками, который, по мнению авторов, может остановить вирусную инфекцию любой этиологии. Этот метод предполагает обработку лица, носовой и ротовой полостей растворами с пробиотиками. Также предлагается использование гигиенического пробиотического мыла с пролонгированным эффектом присутствия на руках живых пробиотиков, что, по мнению авторов, позволит остановить рост инфекции и распространение вируса [2].

Существует множество различных пробиотических препаратов. Основное свойство пробиотиков — поддержание баланса кишечной микрофлоры, мы рассмотрим на примере конкретного мультиштаммового препарата.

ПробиоЛог — пробиотический комплекс (Laboratories Mayoly Spindler, Франция) появился в нашей стране в 2011 г. ПробиоЛог содержит два основных штамма — *Lactobacillus acidophilus* LA-5 (*L. acidophilus* LA-5) и *Bifidobacterium lactis* BB-12 (*B. lactis* BB-12) по 10^9 КОЕ в каждой капсуле. Алюминиевая труба с влагопоглощающей крышечкой обеспечивает срок хранения 30 месяцев при комнатной температуре. Уникальная технология производства обеспечивает сохранение бактерий в агрессивной среде желудка. После растворения желатиновой оболочки капсулы желудочным соком бактерии остаются под защитой матрицы полисахаридной микрокапсулы, которая при контакте с соляной кислотой превращается в кислотоустойчивый гель. В просвете кишечника при повышении pH гель растворяется и высвобождает живые бактерии. Так живые пробиотические бактерии попадают в тонкую, затем в ободочную кишку, где и начинают свое действие [44].

При микроскопическом изучении мазка по Граму из взвеси содержимого препарата установлено наличие двух морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (род *Bifidobacterium*), а также тонких, слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (род *Lactobacillus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было [45].

B. lactis BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 оказывают ряд положительных эффектов на организм человека. Впервые штамм *B. lactis* BB-12 был использован компанией Chr. Hansen для приготовления пробиотических молочных продуктов, и в настоящее время штамм BB-12 — один из наиболее востребованных в производстве пробиотических продуктов питания [46].

Штамм *B. lactis* способен ингибировать активность различных патогенных микроорганизмов. F. Martins et al. изучали способность *B. lactis* BB-12 и трех других штаммов микроорганизмов проявлять антагонизм в отношении ряда патогенов: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип А, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, *S. enterica* серовар *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans*. Результаты исследования показали, что BB-12, наряду с еще одним пробиотическим штаммом, обладал наиболее выраженным антагонизмом в отношении протестированных патогенов, при этом в большинстве случаев зона ингибирования роста патогенов (за исключением *Shigella flexneri*) у BB-12 была больше, чем у других штаммов [47].

M.C. Collado et al. изучали способность пробиотиков замещать и ингибировать различные патогены в иммобилизированной человеческой слизи *in vitro*. Результаты исследования показали, что BB-12 способен хорошо удерживаться в человеческой слизи и в наибольшей степени способен замещать *Clostridium difficile*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterobacter aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, менее выраженным эффектом BB-12 обладал в отношении *Clostridium histolyticum*, *S. enterica* и *Staphylococcus aureus*. BB-12 не проявил активности лишь в отношении *Escherichia coli* [48].

Кроме того, *B. lactis* BB-12 показал в исследованиях положительное влияние на липидный спектр крови — снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также повышение уровня липопротеидов высокой плотности [49, 50]. Отмечено также, что данный микроорганизм улучшает толерантность к глюкозе у женщин во время беременности [51]. *B. lactis* BB-12 повышает иммунорезистентность организма, стимулирует продукцию секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника [52, 53].

L. acidophilus LA-5 является одним из достаточно хорошо изученных штаммов лактобактерий. *L. acidophilus* ферментирует глюкозу с образованием молочной и уксусной кислот и перекиси водорода, способствуя подавлению роста и размножения болезнетворных микроорганизмов [54]. *L. acidophilus* ферментирует лактозу до молочной кислоты, которая, в свою очередь, обеспечивает низкую кислотность среды, создавая неблагоприятные условия для ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. *L. acidophilus* LA-5 также оказывает иммуномодулирующий эффект — повышает продукцию цитокинов и антител, а также фагоцитарную активность иммунных клеток. Данный штамм продуцирует бактериоцин — ацидоцин CH5, осуществляя антибактериальное действие в отношении *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, а также супрессию ряда грибов. Кроме того, *L. acidophilus* LA-5 участвует в синте-

зе витамина К, улучшает липидный обмен [55–57]. По данным некоторых авторов, *L. acidophilus* дает анальгезирующий эффект при абдоминальном болевом синдроме, вероятно, за счет индукции экспрессии каннабиноидных и опиоидных μ -рецепторов энтероцитов кишечника [57, 58].

Сочетание лакто- и бифидобактерий является целесообразным и обоснованным с научной точки зрения. Адгезия BB-12 к слизистой оболочке кишечника в присутствии лактобактерий возрастает более чем в 2 раза [59, 60]. Комбинация лактобактерий и бифидобактерий более эффективно снижает адгезию патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [61]. Кроме того, совместное применение LA-5 и BB-12 повышает продукцию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [60, 62].

L.B. Tonucci et al. изучали влияние комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 на гликемический и липидный профили, оксидативный стресс и содержание короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом II типа. Через 6 недель у пациентов, получавших пробиотики, отмечалось снижение уровня фруктозамина ($-9,91$ ммоль/л) и гликированного гемоглобина ($-0,67\%$) по сравнению с показателями до начала приема пробиотиков. Была выявлена значительная разница между группами по средним значениям уровня гликированного гемоглобина ($+0,31$ плацебо vs $-0,65$ пробиотики), общего холестерина ($+0,55$ плацебо vs $-0,15$ пробиотики) и липопротеидов низкой плотности ($+0,36$ плацебо vs $-0,20$ пробиотики) [63]. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом II типа 6-недельный курс пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 обеспечивает достоверное снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также улучшает гликемический контроль [60].

В исследовании с участием 343 пациентов изучалась эффективность комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 для профилактики ААД у взрослых пациентов. При длительности курса антибиотикотерапии 7 дней пробиотики назначали одновременно с приемом антибиотика и еще 7 дней после окончания курса антибиотикотерапии. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших пробиотики, частота ААД составляла 10,8 %, в группе плацебо — 15,6 %. Пробиотики позволили уменьшить продолжительность диареи в 2 раза по сравнению с плацебо (2,3 и 4,6 дня соответственно). Кроме того, было установлено, что у пациентов, получавших пробиотики, доля случаев тяжелой диареи составляла 31,6 %, а у пациентов в группе плацебо — 96 % [64]. Таким образом,

комбинация пробиотиков *LA-5* и *BB-12* по сравнению с плацебо достоверно уменьшает риск возникновения ААД, а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности и уменьшению тяжести заболевания [60].

Е.Ю. Плотникова и соавт. изучали чувствительность и резистентность к антибиотикам штаммов в составе препарата ПробиоЛог [44]. *L. acidophilus* в исследованиях показала резистентность к следующим антибиотикам: амикацину, гентамицину, неомицину, цефтриаксону, цефтазидиму, меропенему, имипенему; промежуточную устойчивость к офлоксацину; чувствительность — к ципрофлоксацину, спарфлоксацину, амоксициллину, цефазолину, левомецетину, рокситромицину. *B. lactis* показала устойчивость к имипенему, меропенему, амикацину, гентамицину, неомицину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, цефтазидиму, цефазолину; промежуточную устойчивость к спарфлоксацину, рокситромицину, а чувствительность — только к амоксициллину. Следовательно, данный мультиштаммовый пробиотик может быть назначен для профилактики и лечения ААД.

ПробиоЛог — современный пробиотик, отвечающий всем требованиям, предъявляемым к эффективным препаратам этой группы: обладает кислото- и антибиотикоустойчивостью, имеет достаточную дозировку. Основными показаниями для его назначения являются заболевания, которые сопровождаются нарушением кишечной микрофлоры, а также профилактика и восстановление баланса микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии, после перенесенных инфекций, при смене образа жизни и питания. Назначается взрослым и детям старше 7 лет по 1–3 капсулы в день во время еды, запивая стаканом воды, длительность курса 10–30 дней. Безопасность, хорошая переносимость и высокий уровень сохранности микроорганизмов после прохождения агрессивной среды верхних отделов ЖКТ позволяют назначать мультиштаммовый пробиотик пациентам разных возрастных групп.

Заключение

Микробиота кишечника является сбалансированной микробиологической системой, которая в ходе длительного эволюционного взаимодействия с организмом человека привела к формированию «суперорганизма» — человека и его микрофлоры. Общая масса всех микроорганизмов составляет от 1 до 3 % массы тела человека. Микробиота через различные механизмы участвует практически во всех процессах в организме человека, касается ли это метаболизма пищевых компонентов или поддержания активности центральной нервной системы. Дальнейшее изучение микрофлоры

позволяет открывать новые механизмы ее влияния на функции организма.

Еще в начале XX в. великими русскими физиологами — лауреатами Нобелевской премии Иваном Петровичем Павловым (1904 г.) и Ильей Ильичом Мечниковым (1908 г.) была открыта иммунологическая роль нормальной кишечной микрофлоры. И.И. Мечников первым в мировой физиологии поднял вопрос о бактериальном аспекте питания, здоровья и активного долголетия. В своем труде «Этюды оптимизма» он писал, что «Люди с незапамятных времен вводили в свой кишечник огромное количество молочнокислых микробов вместе с разнообразными пищевыми продуктами, подвергающимися молочному брожению и потребляемыми в сыром виде...». Он отмечал, что люди таким образом совершенно бессознательно ограждали себя от вредного действия «кишечного загнивания». Развивая учение о дисгармониях организма, Илья Ильич считал, что дисгармония микробного состава толстой кишки является источником постоянной интоксикации и одной из причин преждевременного старения человека. Современные методы исследования, такие как хромато-масс-спектрометрия крови, позволили выявить микробиологические различия пристеночной микробиоты кишечника людей пожилого и преклонного возраста. Это позволяет рассматривать кишечную микробиоту как источник новых биомаркеров старения, что актуализирует предположения нашего выдающегося соотечественника, сделанные им более 100 лет назад.

Арсенал современных методов исследования постоянно расширяется. Помимо упомянутой хромато-масс-спектрометрии на помощь классическим культуральным методам приходят молекулярно-генетические методы идентификации представителей микробиоты, такие как полимеразная цепная реакция и секвенирование. На их основе разрабатываются исследования, демонстрирующие, как гены человека тесно взаимодействуют с микробиомом. Перспективным представляется изучение влияния микробиома на развитие аутоиммунных заболеваний, рака, ряда хронических заболеваний.

Природой изначально определено место микробиоты в жизни человека, но определение места пробиотиков в нашей жизни — задача человека. Применение пробиотических препаратов для коррекции микробиоценозов позволяет влиять на работу различных органов и систем организма. В наши дни не вызывает сомнений эффективность применения пробиотиков при лечении различных инфекционных и неинфекционных, органических и функциональных заболеваний. Области применения пробиотиков постоянно расширяются, и, возможно, в будущем нам откроются новые горизонты их использования в решении насущных клинических задач.

Литература / References

1. *Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др.* Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: Учебно-методическое пособие. СПб.: Валмед, 2002. [Grinevich V.B., Uspenskiy Y.P., Dobrynin V.M. et al. Clinical aspects of diagnosis and treatment of bowel dysbiosis in general therapeutic practice: Teaching textbook. St. Petersburg: Valmed, 2002 (In Russ.).]
2. *Колчин В.С.* Коронавирус vs микробы-пробиотики. Метод непрямого воздействия на вирус путем замещения клеток для репликации на пробиотические клетки, применяемые в очистке. Сборник статей по материалам LXIII международной научно-практической конференции. М.: Интернаука: 2020:8–33. [Kolchin V.S. Coronavirus vs. probiotic microbes. A method of indirect impact on the virus by substituting replicative cells for probiotic cells used in clearance. Proceedings of the LXIII International Scientific and Practical Conference. Moscow: Internauka: 2020:8–33 (In Russ.).]
3. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017. DOI: 10.1016/j.ajg.2009.03.001
4. *Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S.J., et al.* Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
5. *Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V.* Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1
6. *Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н. и др.* Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(2):76–89. [Ivashkin V.T., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Y., Korochanskaya N.V., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(2):76–89 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
7. *Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея – новая проблема цивилизации. *Consilium medicum*. 2012;14(8):3–7. [Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A. Antibiotic-associated diarrhoea: a new civilisation challenge. *Consilium Medicum*. 2012;14(8):3–7 (In Russ.).]
8. *Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C.* Monostrain, multistrain and multi-species probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004;96:219–33.
9. *Корниенко Е.А., Нетребенко О.К.* Пробиотики: механизмы действия и показания в соответствии с международными рекомендациями в педиатрии. *Педиатрия*. 2016;95(1):109–21. [Kornienko E.A., Netrebenko O.K. Probiotics: impact mechanisms and use in international paediatric guidelines. *Pediatrics* [Paediatrics]. 2016;95(1):109–21 (In Russ.).]
10. *Shi L.H., Balakrishnan K., Thiagarajah K., Mohd Ismail N.I., Yin O.S.* Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res*. 2016;27(2):73–90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6
11. *Ishibashi N., Yamazaki S.* Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):465–70. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.465s
12. *De Vos P., Faas M.M., Spasojevic M.M., Sikkema J.* Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. *Int Dairy J*. 2010;20:292–302. DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.008
13. *Burgain J., Gaiani C., Linder M., Scher J.* Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications. *J Food Eng*. 2010;104:467–83. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2010.12.031
14. *Salas-Jara M., Iribarra A., Vega M., Garcia A.* Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. *Microorganisms*. 2016;4:35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035
15. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Захарченко М.М., Захарченко В.М., Барышников Н.В., Балукова Е.В., Льявина В.М.* Человек и его симбиотная микрофлора: общебиологические аспекты проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006;3:38–42. [Tkachenko E.I., Uspenskiy Y.P., Zakharchenko M.M., Zakharchenko V.M., Baryshnikova N.V., Balukova Ye.V., Linavina V.M. Human and his symbiotic microflora: general biological aspects. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2006;3:38–42 (In Russ.).]
16. *Новокошинов А.А., Молочкова О.В., Соколова Н.В., Бережкова Т.В.* Применение отечественного пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, для лечения острых кишечных инфекций и другой патологии у детей. *Детские инфекции*. 2017;1:32–5. [Novokoshonov A.A., Molochkova O.V., Sokolova N.V., Berezhkova T.V. Application of a domestic *Lactobacillus acidophilus* probiotic in treatment of acute intestinal infections and other pathologies in children. *Detskie infektsii* [Infant Infections]. 2017;1:32–5 (In Russ.).] DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-32-35
17. *Reid G., Jass J., Sebalski M.T., McCormick J.K.* Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:658–72.
18. *Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A.* Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(1):49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063
19. *Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E.* Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
20. *Strandwitz P.* Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128–33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
21. *Halloran K., Underwood M.A.* Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019;135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
22. *Spinler J.K., Tavelchotipatr M., Rognerud C.L., Ou C.N., Tumwasorn S., Versalovic J.* Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*. 2008;14:166–71. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2008.02.001
23. *Yan F., Polk D.B.* Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem*. 2002;277:50959–65.
24. *Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C.* Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009;15(2):301–12. DOI: 10.1002/ibd.20602
25. *Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R., et al.* Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
26. *Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X.* Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
27. *Минушкин О.Н.* Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет*. 2018;21:126–31. [Minushkin O.N. New concepts of functional bowel disorders and their treatment with modern probiotics. *Meditsinskiy sovet* [Consilium Medicum]. 2018;21:126–31 (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-126-131

28. *Фоминых Ю.А., Захаренко С.М.* Инфекции, микробиота кишечника, синдром раздраженного кишечника и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011;3:14–22. [*Fominykh Yu.A., Zakharenko S.M.* Infections, gut microbiota, irritable bowel syndrome and metabolic syndrome. Effective drug therapy. Gastroenterologiya [Gastroenterology]. 2011;3:14–22 (In Russ.)].
29. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
30. *Калюжин О.В.* Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе — *Lactobacillus Rhamnosus GG*. Медицинский совет. 2017;9:108–15. [*Kalyuzhin O.V.* Probiotic *Lactobacillus* strains as immunomodulators: a focus on *Lactobacillus rhamnosus GG*. Meditsinskiy sovet [Consilium Medicum]. 2017;9:108–15 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-108-115
31. *Rakoff-Nabum S., Paglino J., Eslami-Varzanch F., Edberg S., Medzhitov R.* Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell. 2004;118:229–41.
32. *Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S.* The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. Eur. J. Nutr. 2002;41(1):132–7.
33. *Rigby R., Kamm M.A., Knight S.C., Hart A.L., Stagg A.J.* Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL10. Gut. 2002;50(2):A70. DOI: 10.1136/gut.50.suppl_2.a67
34. *Fang H., Elina T., Heikki A., Seppo S.* Modulation of humoral immune response through probiotic intake. Immunol. Med. Microbiol. 2000;29:47–52.
35. *Мухомых В.А., Ларькова И.А., Ревякина В.А.* Роль пробиотиков в повышении эффективности терапии у детей с пищевой аллергией. Смоленский медицинский альманах. 2017;4:38–41. [*Mukhortykh V.A., Larkova I.A., Revyakina V.A.* Role of probiotics in advancing therapy of food allergies in children. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh [Smolensk Medical Almanac]. 2017;4:38–41 (In Russ.)].
36. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome. Genome Med. 2016;8(1):51.
37. Тот, кто живет во рту, или Зачем нужен респираторный пробиотик? Аптека. 2016;48. [The one who lives in the mouth, or why do you need a respiratory probiotic? Аптека. 2016;48 (In Russ.)]. URL: <https://www.apтека.ua/article/393960>
38. *Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bogaert D.* The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nature Rev Microbiol. 2017;15(5):25–70. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14
39. *Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., Генне Н.А., Козлов Р.С., Козлова Л.В. и др.* Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007:2. [*Baranov A.A., Bogomilsky M.R., Volkov I.K., Geppel N.A., Kozlov R.S., Kozlova L.V., et al.* Practical recommendations for use of antibiotics in outpatient children care. Current clinical recommendations in antimicrobial therapy. Smolensk: МАКМАХ, 2007:2 (In Russ.)].
40. *Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А.* *Lactobacillus rhamnosus GG*: современные возможности применения в пульмонологии, нефрологии, аллергологии, детской гастроэнтерологической практике. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;3:52–60. [*Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A.* *Lactobacillus rhamnosus GG*: current applications in pulmonology, nephrology, allergology, paediatric gastroenterology. Paediatrics. Consilium Medicum 2019;3:52–60 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190601
41. *Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Yang Y., Yucai C., et al.* Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 2016;95(31):e4509. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509
42. *Horz H.P., Meinelt A., Houben B., Conrads G.* Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius K12* in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. Oral. Microbiol. Immunol. 2007;22(2):126–30. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x
43. *Крамарев С.А., Евтушенко В.В.* Бактоблус (*Streptococcus salivarius k12*) — инновационная терапия и профилактика острых респираторных инфекций и их осложнений. Актуальная инфектология. 2020;8(1):50–3. [*Kramarev S.A., Yevtushenko V.V.* *Bactobolis (Streptococcus salivarius k12)*: an innovative therapy and prevention of acute respiratory infections and their complications. Aktual'naya infektologiya [Current Infectology]. 2020;8(1):50–3 (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196172
44. *Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В.* Роль пробиотиков в профилактике и лечении ААД. Доказательная гастроэнтерология. 2013;4:51–7. [*Plotnikova E.Y., Zakharova Yu.V.* Role of probiotics in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea. Dokazatel'naya gastroenterologiya [Evidential Gastroenterology]. 2013;4:51–7 (In Russ.)].
45. *Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В.* Микробиологическое исследование содержимого пробиотических капсул, применяемых для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;5(105):77. [*Plotnikova E.Y., Zakharova Yu.V.* A microbiological assay of probiotic capsule content used in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015;5(105):77 (In Russ.)].
46. *Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D.* The science behind the probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*. Microorganisms. 2014;2:92–110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092
47. *Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R.* Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. Arch Microbiol. 2009;191(8): 623–30.
48. *Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S.* Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Lett Appl Microbiol. 2007;45:454–60.
49. *Sadrzadeh-Yeganeh H., Elmadafa I., Djazayeri A., Jalali M., Heshmat R., Chamary M.* The effect of probiotic and conventional yoghurt in lipid profile in women. Br. J. Nutr. 2010;103:1778–83.
50. *Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A., Niafar M., Asghari-Jafarabadi M., Mofid V., Akbarian-Moghari A.A.* Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. J. Dairy. Sci. 2011;94:3288–94.
51. *Luoto R., Laitinen K., Nermes M., Isolauri E.* Impact of maternal probiotic supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: double-blind, placebo-controlled study. Br. J. Nutr. 2010;103:1792–9.
52. *Mohan R., Koebnick C., Schidt J. Mueller M., Radke M., Blaut M.* Effects of *Bifidobacterium lactis* BB-12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants. Pediatr. Res. 2008;64:418–22.
53. *Kabeerdoss J., Shobana D., Regina M., Prabhavathi D., Vidya R.C., Mechenro J., et al.* Effect of yoghurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers. Nutr J. 2011;10:138. DOI: 10.1186/1475-2891-10-138
54. *Holzappel W.H., Haberer P., Geisen R., Bjorkroth J., Schillinger U.* Taxonomy and important features of

- probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:365–73.
55. *Ljungh A., Wadstrom T.* Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2006;7(2):73–89.
 56. *Lee Yu.K., Salminen S.* Handbook of probiotics and Prebiotics (2nd edition). Hoboken. N.J.: John Wiley & Sons, 2009.
 57. *Маев И.В., Дичева Д., Андреев Д.* Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. *Врач.* 2012;8:51–6. [*Maev I.V., Dicheva D., Andreev D.* Role of probiotics in correcting intestinal microflora imbalances. *Vrach [Physician].* 2012;8:51–6 (In Russ.)].
 58. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L., et al.* Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induced opioid and cannabinoid receptors. *Nat. Med.* 2007;13:35–7.
 59. *Ouwehand A.C., Salminen S., Tolkkio S., Roberts P., Ovaska J., Salminen E.* Resected human colonic tissue: new model for characterizing adhesion of lactic acid bacteria. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:184–6.
 60. *Андреева И.В., Стецюк О.У.* Эффективность и безопасность комбинации Lactobacillus acidophilus LA5 и Bifidobacterium lactis BB-12. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2016;18(2):113–24. [*Andreeva I.V., Stetsyuk O.U.* Efficacy and safety of combining Lactobacillus acidophilus LA5 and Bifidobacterium lactis BB-12. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy] 2016;18(2):113–24 (In Russ.)].
 61. *Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J., Salminen S.* Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):570–5.
 62. *Kekkonen R.* Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria In Healthy Adults. Academic Dissertation. Helsinki, University of Helsinki, 2008. URL: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-4699-5>
 63. *Tonucci L.B., Olbrich Dos Santos K.M., Licursi de Oliveira L., Rocha Ribeiro S.M., Duarte Martino H.S.* Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):85–92. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011
 64. *Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M.* Randomised placebocontrolled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* 2013;61:708–12.

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: jaf@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Наджафова Кямаля Низамитдиновна* — старший медицинский лаборант кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kyamalyok@yandex.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>

Полюшкин Сергей Вячеславович — кандидат медицинских наук, главный врач ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ.
Контактная информация: kanc@rc-udprf.ru;
143088, Московская область, Одинцовский район, поселок санатория им. А.И. Герцена, Центр реабилитации.

Information about the authors

Yuriy P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Prof., Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>.

Yuliya A. Fominykh — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: jaf@mail.ru;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Kyamalya N. Nadzhafova* — Senior Medical Laboratory Assistant, Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: kyamalyok@yandex.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>

Sergey V. Polyushkin — Cand. Sci. (Med.), head physician, Rehabilitation Center.
Contact information: kanc@rc-udprf.ru;
143088, Moscow region, Odintsovo district, A.I. Herzen sanatorium settlement, Rehabilitation Center.

Поступила: 22.04.2020 Принята: 04.05.2020 Опубликовано: 30.06.2020
Submitted: 22.04.2020 Accepted: 04.05.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Качество жизни и уровень физической активности студентов с отсутствием и наличием симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника по опроснику «7×7» (7 симптомов за 7 дней)

Т.В. Жесткова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить качество жизни и уровень физической активности у студентов с отсутствием и наличием симптомов функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) по опроснику «7×7» (7 симптомов за 7 дней). **Материалы и методы.** Исследование симптомов ФД и СРК проводили при помощи опросника «7×7». Уровень физической активности оценивали короткой формой опросника IPAQ, качество жизни — опросником САН. **Результаты.** В исследование включены 92 студента в возрасте $20,7 \pm 0,2$ года (56 мужчин и 36 женщин). У 51,1 % лиц наблюдались пограничные проявления функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 23,9 % респондентов — симптомы ФД и/или СРК легкой и умеренно выраженной интенсивности. Симптомы ФД и/или СРК одинаково часто наблюдались у мужчин и женщин. Интенсивность симптомов ФД и/или СРК у мужчин составила 4 [3; 7] балла, а у женщин — 4 [4; 11] балла ($p = 0,25$). Физическая активность 57,6 % студентов соответствовала умеренному уровню. Здоровые студенты чаще проявляли высокоинтенсивную физическую активность, чем лица с симптомами ФД и/или СРК, соответственно — 56,5 и 31,9 % ($p = 0,04$). Уровень самочувствия и выраженность симптомов ФД и/или СРК имели отрицательную корреляционную связь ($r = -0,28, p = 0,01$). Самочувствие и настроение находились в прямой корреляции с физической активностью, соответственно: $r = 0,33, p = 0,001$ и $r = 0,27, p = 0,01$.

Выводы: 1. Симптомы ФД и/или СРК широко распространены среди студенческой молодежи, встречаясь одинаково часто у мужчин и у женщин. Симптомы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта легкой и умеренно выраженной степени у студентов достигают 23,9 %, а пограничные расстройства встречаются у каждого второго. 2. Здоровые студенты достоверно чаще имели высокоинтенсивную физическую активность в сравнении с лицами, имеющими симптомы ФД и/или СРК различной степени выраженности, в соотношении 56,5 и 31,9 % ($p = 0,04$). 3. Выраженность симптомов ФД и/или СРК у студентов находится в отрицательной корреляционной связи с уровнем компонента качества жизни — самочувствием ($r = -0,28, p = 0,01$).

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, качество жизни, физическая активность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жесткова Т.В. Качество жизни и уровень физической активности студентов с отсутствием и наличием симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника по опроснику «7×7» (7 симптомов за 7 дней). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):36–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-36-41>

Quality of Life and Level of Physical Activity In Students with and without Symptoms of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Surveyed with Questionnaire “7×7” (7 Symptoms Per 7 Days)

Tatyana V. Zhestkova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Aim. Assessment of the quality of life and physical activity level in students with and without symptoms of functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) according to questionnaire "7×7" (7 symptoms per 7 days).

Materials and methods. Symptoms of FD and IBS were surveyed using the "7×7" questionnaire. Level of physical activity was evaluated according to the short IPAQ, and quality of life — to WAM questionnaires.

Results. The study surveyed 92 students aged 20.7 ± 0.2 years (56 men and 36 women). We report borderline manifestations of functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT) in 51.1 %, and FD and/or IBS symptoms of mild to moderate severity in 23.9 % of respondents. Symptoms of FD and/or IBS were equally common in men and women. Severity of FD and/or IBS symptoms was rated 4 [[3; 7] in men and 4 [[4; 11] in women ($p = 0.25$). Physical activity of 57.6 % in students corresponded to a moderate level. Healthy students were more likely to exhibit higher physical activity than individuals with FD and/or IBS symptoms, 56.5 and 31.9 %, respectively ($p = 0.04$). The level of wellbeing and severity of FD and/or IBS symptoms correlated negatively ($r = -0.28$, $p = 0.01$). Wellbeing and mood correlated directly with physical activity, $r = 0.33$, $p = 0.001$ and $r = 0.27$, respectively ($p = 0.01$).

Conclusions. 1. Symptoms of FD and/or IBS occur widely among students and equally in men and women. Functional disorders of the gastrointestinal tract of mild to moderate severity occur in 23.9 % of students, with borderline symptoms registered with every second individual. 2. Healthy students significantly more often exhibited higher physical activity compared to individuals with FD and/or IBS symptoms of varying severity in the ratios of 56.5 and 31.9 % ($p = 0.04$). 3. Severity of FD and/or IBS in students negatively correlates with the wellbeing component of quality of life ($r = -0.28$, $p = 0.01$).

Keywords: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, quality of life, physical activity

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

For citation: Zhestkova T.V. Quality of Life and Level of Physical Activity In Students with and without Symptoms of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Surveyed with Questionnaire "7×7" (7 Symptoms Per 7 Days). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):36–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-36-41>

Пациент с симптомами нарушенного пищеварения — один из частых посетителей практикующего врача [1]. Функциональные заболевания ЖКТ могут протекать в форме широко распространенных функциональной диспепсии (ФД) и/или синдрома раздраженного кишечника (СРК). В основе дифференциальной диагностики между функциональными и органическими болезнями желудочно-кишечного тракта — исключение «тревожных симптомов», указывающих на органический генез заболевания [1–3]. Так, поводом для беспокойства может быть возраст пациента. Чаще первые симптомы функционального заболевания желудочно-кишечного тракта развиваются у лиц моложе 50 лет и связаны с психосоциальными стресс-индуцируемыми факторами [1, 4–6]. У пациентов с функциональными заболеваниями желудка и кишечника может меняться качество жизни и снижается работоспособность [2, 3]. Качество жизни — многокомпонентное понятие, связанное с различными факторами, в том числе возрастом, образованием и общественным положением. Таким образом, студенческая молодежь, являясь довольно однородной социальной группой, может служить моделью для изучения ФД и СРК.

Цель исследования. Оценить качество жизни и уровень физической активности у студентов с отсутствием и наличием симптомов ФД и СРК по опроснику «7×7» (7 симптомов за 7 дней).

Материалы и методы

В исследовании принимали участие случайным образом отобранные студенты медицинского университета одного курса обучения. После разъяс-

нения цели исследования респонденты подписывали информированное добровольное согласие на участие в нем. Заполнение опросников проводили после подробного инструктажа в присутствии исследователя. Регистрировали анамнестические данные: возраст, курение, наличие хронических заболеваний, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение последних 3 месяцев; сведения о результатах проведенных периодических медицинских осмотров.

В ходе исследования изучали и оценивали наличие и выраженность симптомов ФД и СРК, уровень физической активности и качество жизни.

Исследование симптомов ФД и СРК проводили при помощи опросника «7×7». Опросник «7×7» был предложен для оценки клинических проявлений функциональных заболеваний и включает вопросы, отражающие характерные жалобы пациентов с ФД и СРК. Опросник «7×7» позволяет оценить выраженность симптоматики и провести статистическую обработку полученных результатов [7].

Для оценки уровня физической активности использовали короткую форму опросника International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Респонденты указывали частоту и продолжительность физической нагрузки за последние семь дней. Оценивались высокоинтенсивная, умеренная физическая активность и пешие прогулки. Уровень общей физической активности определялся как сумма произведений метаболического эквивалента (МЕТ) к количеству минут и дней в неделю, затраченных на каждый вид физической деятельности (МЕТ-минут/неделя). Для последующего анализа выделяли лиц с низкой, умеренной и высокой физической активностью, также определяли

затраты времени на деятельность в положении сидя [8, 9].

Изучение качества жизни проводили при помощи опросника САН, оценивая самочувствие, активность и настроение. Респонденты соотносили свое состояние с 30 признаками, каждый из которых имел диаметрально противоположные характеристики с различной степенью выраженности. Анализ подвергали как отдельные компоненты качества жизни (самочувствие, активность, настроение), так и в целом состояние испытуемого [10, 11].

Критерии включения: лица 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие органических заболеваний, протекающих с симптомами, сходными с таковыми при ФД и СРК; прием НПВП в течение последних 3 месяцев; наличие «тревожных симптомов» по данным анамнеза.

Статистическая обработка материала: Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2010, Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США).

Качественные признаки описывали в абсолютных показателях и процентном отношении, количественные — с помощью медианы и квартилей (Me [25 %; 75 %]). Для сравнения медиан использовали *U*-тест Манна — Уитни. Для анализа различий частот переменных в группах использовался критерий Пирсона χ^2 . При проведении корреляционного анализа применялась *r*-корреляция Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 92 студента, из них 56 мужчин (60,9 %) и 36 женщин (39,1 %). Средний возраст участников исследования состав-

лял $20,7 \pm 0,2$ года. Оценив полученные результаты по опроснику «7×7», выяснили, что большинство лиц (75,0 %) имели симптомы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта различной степени выраженности. У каждого второго студента наблюдались пограничные клинические проявления функциональных расстройств ЖКТ (табл. 1). Респонденты с симптомами пограничных расстройств могли иметь ситуационные нарушения самочувствия, что требует динамического наблюдения. Ни у одного из участников исследования симптомы ФД и/или СРК не были выраженными или тяжелыми, что представляется логичным, учитывая посещение занятий студентами на момент анкетирования.

Лица с легкими и умеренно выраженными симптомами ФД и/или СРК составили 23,9 %, что сопоставимо с результатами популяционных исследований, указывающих на среднюю распространенность функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта около 25 % [1, 2]. У 45 испытуемых (48,9 %) наблюдались сочетанные проявления функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, у 21 студента имелся хотя бы 1 изолированный симптом ФД, а у 8 лиц — один или более изолированный симптом СРК.

Таким образом, из 22 респондентов с легкими и умеренно выраженными функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта 19 (86,4 %) имели сочетание симптомов ФД и СРК, что можно объяснить общностью их патогенетических механизмов [1].

Симптомы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта одинаково часто наблюдались у мужчин и женщин, соответственно у 75,0 и 75,0 % лиц. Интенсивность выявленных расстройств не имела достоверных гендерных различий и составила у мужчин 4 [3,0; 7,0] балла, а у женщин — 4 [4,0; 11,0] балла ($p = 0,25$). Корреляционный анализ не выявил достоверной связи

Таблица 1. Распределение студентов по тяжести общего состояния согласно опроснику «7×7»

Table 1. Distribution of students by severity of the general condition according to questionnaire “7×7”

Баллы Rate	Состояние респондента Individual condition	Количество респондентов, <i>n</i> (%) Number of individuals, <i>n</i> , %
0–1	Здоров, никаких расстройств Healthy, no disorder	23 (25,0)
2–6	Пограничное расстройство Borderline disorder	47 (51,1)
7–12	Легкое расстройство Mild disorder	15 (16,3)
13–18	Умеренно выраженное расстройство Moderate disorder	7 (7,6)
19–24	Выраженное расстройство Serious disorder	0
25 и более	Тяжелое расстройство Severe disorder	0

наличия симптомов ФД и/или СРК (балл ≥ 2) с фактом курения ($r = -0,03$, $p = 0,76$).

Согласно результатам анкетирования по опроснику IPAQ физическая активность абсолютного большинства студентов соответствовала умеренному уровню — 57,6 %, физически высокоактивными оказались 38 % респондентов, физическая активность 4,3 % лиц была на низком уровне. Студенты достоверно реже имели высокую физическую активность, чем другие виды деятельности ($p = 0,02$). Оценка физической активности у лиц с симптомами функциональных расстройств ЖКТ различной выраженности представлена в таблице 2.

В сидячем положении студенты проводили 7 [5; 8] часов в день. У здоровых лиц (балл ≤ 1) время на сидячую деятельность составило 6 [5; 8] часов в день, а у респондентов с симптомами ФД и/или СРК (балл ≥ 2) — 7 [5; 8] часов в день ($p = 0,36$). Проводить по 6–7 часов в день в положении сидя характерно для современного городского жителя [9, 12].

В среднем у здоровых лиц (балл ≤ 1) отмечен высокий уровень физической активности — 3114 [1310; 4385] MET-минут/неделя. У респондентов с наличием симптомов ФД и/или СРК (балл ≥ 2) уровень физической активности соответствовал умеренным значениям — 2451 [1462; 3255] MET-минут/неделя, однако выявленные различия были недостоверными ($p = 0,12$). Здоровые студенты (балл ≤ 1) достоверно чаще проявляли высокоинтенсивную физическую активность в сравнении с лицами, имеющими симптомы функциональных расстройств ЖКТ (балл ≥ 2) в соотношении 56,5 и 31,9 % ($p = 0,04$). Корреляционный анализ с ранжированными баллами физической активности и симптомами ФД и/или СРК выявил достоверно отрицательную связь — $r = -0,20$, $p = 0,05$.

Уровень качества жизни всех участников исследования по опроснику САН составил: самочувствие — 5,1 [4,2; 6,0] балла, активность — 4,6 [3,8; 5,2] балла, настроение — 5,5 [4,7; 6,1] балла. Количество баллов, набранных респондентами по опроснику САН, имело тенденцию к уменьшению при более выраженных симптомах ФД и/или СРК, однако статистически значимые отличия не были выявлены (табл. 3).

Наиболее низкие баллы были получены на утверждения, составляющие компонент «активность»: студенты чувствовали сонливость — 3,5 [3,0; 5,0] балла и желание отдохнуть 3,0 [2,0; 5,0] балла. Уровень самочувствия и выраженность симптомов ФД и/или СРК (в баллах) имели достоверную отрицательную корреляционную связь: $r = -0,28$, $p = 0,01$.

Корреляционный анализ симптомов ФД и СРК с другими компонентами качества жизни статистически значимой связи не показал (активность — $r = -0,11$, $p = 0,30$; настроение — $r = -0,08$, $p = 0,45$).

Самочувствие и настроение находились в прямой корреляции с физической активностью, выраженной в ранжированных баллах, соответственно: $r = 0,33$, $p = 0,001$ и $r = 0,27$, $p = 0,01$.

Таким образом, симптомы ФД и/или СРК часто встречаются в студенческой среде и связаны с изменением как физической активности, так и качества жизни у студентов.

Выводы

1. Симптомы ФД и/или СРК широко распространены среди студенческой молодежи, встречаясь одинаково часто у мужчин и у женщин. При этом частота симптомов легкой и умеренно

Таблица 2. Распределение студентов с различной выраженностью симптомов ФД и/или СРК по уровню физической активности согласно опроснику IPAQ

Table 2. Distribution of students with various FD and/or IBS severity by physical activity level according to the IPAQ

Состояние респондента Individual condition	Количество лиц, n (%) Number of individuals, n , %		
	Уровень физической активности Physical activity level		
	низкий low	умеренный moderate	высокий high
Здоров, никаких расстройств, $n = 23$ Healthy, no disorder, $n = 23$	0	10 (43,5)	13 (56,5)
Пограничное расстройство, $n = 47$ Borderline disorder, $n = 47$	3 (6,4)	29 (61,7)	15 (31,9)
Легкое расстройство, $n = 15$ Mild disorder, $n = 15$	1 (6,7)	8 (53,3)	6 (40)
Умеренно выраженное расстройство, $n = 7$ Moderate disorder, $n = 7$	0	6 (85,7)	1 (14,3)

Таблица 3. Распределение студентов с различной выраженностью симптомов ФД и/или СРК по уровню качества жизни по опроснику САИ

Table 3. Distribution of students with various FD and/or IBS severity by physical activity level according to the WAM questionnaire

Состояние респондента Individual condition	Баллы Rate			
	самочувствие wellbeing	активность activity	настроение mood	итог total
Здоров, никаких расстройств, $n = 23$ Healthy, no disorder, $n = 23$	5,3 [3,9; 6,1]	4,5 [3,4; 5,0]	5,6 [4,1; 6,2]	5,2 [3,8; 5,7]
Пограничное расстройство, $n = 47$ Borderline disorder, $n = 47$	5,4 [4,6; 6,0]	4,8 [3,9; 5,5]	5,8 [4,9; 6,2]	5,2 [4,6; 5,8]
Легкое расстройство, $n = 15$ Mild disorder, $n = 15$	4,6 [3,8; 5,7]	4,2 [3,6; 4,9]	5,3 [4,9; 6,0]	4,7 [4,2; 5,3]
Умеренно выраженное расстройство, $n = 7$ Moderate disorder, $n = 7$	4,2 [3,8; 4,8]	4,3 [3,8; 4,6]	5,0 [4,2; 5,5]	4,4 [4,0; 4,7]

выраженной степени у студентов достигает 23,9 %, а пограничные расстройства встречаются у каждого второго.

2. Здоровые студенты достоверно чаще имели высокоинтенсивную физическую активность в сравнении с лицами, имеющими симптомы ФД

и/или СРК различной степени выраженности, в соотношении 56,5 и 31,9 % ($p = 0,04$).

3. Выраженность симптомов ФД и/или СРК у студентов находится в отрицательной корреляционной связи с уровнем компонента качества жизни «самочувствие» ($r = -0,28$, $p = 0,01$).

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белюсова Е.А., Бенишвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(1):4–11. [Andreyev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(1):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
- Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. РМЖ. 2017;25(10):718–22. [Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkina N.V. An algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. The Rome criteria IV. Rus Med J. 2017;25(10):718–22 (In Russ.)].
- Kani H.T., Dural U., Sakalli Kani A., Yanartas O., Kiziltas S., Yilmaz Enc F., et al. Evaluation of depression, anxiety, alexithymia, attachment, social support and somatization in functional dyspepsia. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2019;29(1):45–51. DOI: 10.1080/24750573.2018.1480081
- Stachowska E., Maciejewska D., Ryterska K., Baszuk P., Skonieczna-Zydecka K., Czerwińska-Rogowska M., et al. Abdominal pain and disturbed bowel movements are frequent among young people. A population based study in young participants of the Woodstock rock festival in Poland. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2018;27(4):379–83. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.274.pol
- Ivashkin V.T., Sheptulin A., Shifrin O., Poluektova E., Pavlov C., Ivashkin K., et al. Clinical validation of the “7 × 7” questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(6):1042–8. DOI: 10.1111/jgh.14546
- Guidelines for data processing and analysis of the “International Physical Activity Questionnaire” – short and long forms. 2005:1-15. Available at: http://www.ipaq.ki.se/scoring_protocol.pdf/. Accessed: 11 June 2019.
- Логинов С.И., Николаев А.Ю., Ветошников А.Ю., Сагадеева С.Г. Физическая активность студентов двух вузов Сургута по данным международного опросника IPAQ. Теория и практика физической культуры. 2015;9:83–5. [Loginov S.I., Nikolaev A.Yu., Vetoshnikov A.Yu., Sagadeeva S.G. An IPAQ survey of physical activity in students in two universities of Surgut. Physical Culture Theory and Practice. 2015;9:83–5 (In Russ.)].
- Практикум по возрастной психологии. Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб.: Речь, 2010:372–4. [Workshop on developmental psychology. Ed. by L.A. Golovay and E.F. Rybalko. St. Petersburg: Retch, 2010: 372–4 (In Russ.)].
- Глезер М.Г., Сайгутов Р.Т. Самочувствие, активность, настроение – компоненты качества жизни у мужчин и женщин с артериальной гипертензией. Результаты

исследования БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья. 2010;5(1):16–24. [Glezer M.G., Saygitov R.T. Wellbeing, activity and mood as the components of quality of life

in men and women with arterial hypertension. A BOLERO study. Problemy Zhenskogo Zdorovya [Female Health]. 2010;5(1):16–24 (In Russ.).

Сведения об авторе

Жесткова Татьяна Васильевна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Контактная информация: t-zhestkova@bk.ru;
390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-1031>

Information about the author

Tatyana V. Zhestkova — Assoc. Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics, Ryazan State Medical University. Contact information: t-zhestkova@bk.ru;
9390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-1031>

Поступила: 29.06.2019 Поступила после доработки: 31.03.2020 Принята: 06.05.2020

Опубликована: 30.06.2020

Submitted: 29.06.2019 Revision received: 31.03.2020 Accepted: 06.05.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Роль эндоскопической биопсии в диагностике зубчатых образований толстой кишки

К.Д. Халин^{1,2,*}, М.Ю. Агапов³, Л.В. Зверева¹, К.В. Стегний^{2,4}

¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»; Владивосток, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация

³ СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Владивосток, Российская Федерация

Введение. Перед эндоскопическим удалением эпителиальных образований толстой кишки рекомендуется их предварительная морфологическая верификация путем биопсии, однако степень совпадения гистологического заключения эндоскопической биопсии и удаленного зубчатого образования толстой кишки достоверно не установлена.

Цель. Оценить чувствительность, специфичность и точность эндоскопической биопсии в дифференциальной диагностике зубчатых аденом толстой кишки и проанализировать факторы риска расхождения данных биопсии и морфологического исследования полностью удаленных образований.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 56 морфологически верифицированных зубчатых аденомах, выявленных и удаленных у 50 пациентов (мужчин 14, женщин 36; средний возраст $66,9 \pm 10,5$ года). Перед удалением всех образований выполняли эндоскопическую биопсию. Сравнивали результаты морфологического исследования по данным биопсии с результатами исследования удаленных опухолей. Оценивали чувствительность, специфичность и точность биопсии; анализировали влияние размера, типа образования и вида биопсийных щипцов.

Результаты исследования. Правосторонних образований выявлено 22 (39,3 %), левосторонних — 21 (37,5 %), в прямой кишке — 13 (23,2 %). Средний размер составил $28,5 \pm 2,6$ мм. Полиповидных было 17 (30,3 %), непалиповидных — 6 (10,7 %), поверхностно распространяющихся — 33 (59 %). Полное соответствие результатов морфологического исследования наблюдалось в 12 случаях (21,4 %). В 9 случаях (16 %) степень дисплазии на основании биопсии была расценена как легкая, тогда как в удаленном полностью образовании обнаруживались фокусы тяжелой дисплазии. В 10 удаленных новообразованиях были диагностированы фокусы аденокарциномы (из них два образования — с подслизистой инвазией), однако биопсия позволила определить злокачественное перерождение аденом только в двух случаях. В 32 случаях (57,1 %) было неверно распознано морфологическое строение образований.

Выводы. Предоперационная щипцовая биопсия имеет невысокую чувствительность для дифференциальной диагностики зубчатых образований толстой кишки, а также крайне низкую чувствительность для выявления очагов злокачественного перерождения зубчатых аденом.

Ключевые слова: колоноскопия, биопсия, зубчатая аденома, толстая кишка, полип

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В., Стегний К.В. Роль эндоскопической биопсии в диагностике зубчатых образований толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-42-48>

Endoscopic Biopsy in Differential Diagnosis of Colorectal Serrated Lesions

Konstantin D. Khalin^{1,2,*}, Mikhail Yu. Agapov³, Lyudmila V. Zvereva¹, Kirill V. Stegnyy^{2,4}

¹ Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Vladivostok, Russian Federation

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

⁴ St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation

Background. Preoperative biopsy is recommended for morphological verification of colorectal epithelial neoplasms prior to their endoscopic resection. However, histological reports for endoscopic biopsy and resected lesions are not reliably consistent.

Aim. Assessment of sensitivity, specificity and accuracy of endoscopic biopsy in differential diagnosis of colorectal serrated adenomas and risk factors for variance between biopsy results and morphological examination of completely resected lesions.

Materials and methods. The assay used data on 56 morphologically verified serrated adenomas diagnosed and resected in 50 patients (14 men, 36 women; average age 66.9 ± 10.5 years). Biopsy was taken from all tumours before endoscopic resection. Results of morphological examination of biopsy samples and resected tumours were analysed and compared. Sensitivity, specificity and accuracy of biopsy was assessed, with the tumour size and type and biopsy forceps system taken as criteria.

Results. The identified cases included 22 (39.3%) right-colon, 21 (37.5%) left-colon and 13 (23.2%) rectal lesions of 28.5 ± 2.6 mm average size. Polypoid were 17 (30.3%), non-polypoid — 6 (10.7%) and spreading — 33 (59%) of the tumours. Full consistency of morphological examination was observed for 12 cases (21.4%). In 9 cases (16%), dysplasia was established as mild-graded with biopsy, whilst the eradicated tumours contained severe dysplastic foci. Foci of adenocarcinoma were detected in 10 tumours (including 2 with submucosal invasion), but only 2 cases were correctly diagnosed for malignant adenoma with biopsy. Tumour morphology was misidentified in 32 cases (57.1%).

Conclusions. Preoperative forceps biopsy is shown to possess low sensitivity in differential diagnosis of serrated colorectal lesions and very low sensitivity to predict malignant serrated adenomas.

Keywords: colonoscopy, biopsy, serrated adenoma, colon, polyp

Conflict of Interest: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Khalin K.D., Aggov M.Yu., Zvereva L.V., Stegnyy K.V. Endoscopic Biopsy in Differential Diagnosis of Colorectal Serrated Lesions. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-42-48>

Введение

Заболеемость колоректальным раком в России находится на третьем месте среди всех онкологических заболеваний, как среди мужчин, так и среди женщин, а по смертности рак ободочной и прямой кишки в совокупности стоит на втором месте [1, 2]. В настоящее время описаны три основных механизма канцерогенеза рака толстой кишки: хромосомная нестабильность (путь аденома-карцинома), мутации при синдроме Линча и зубчатый путь канцерогенеза [3]. Зубчатые образования включают в себя гиперпластические полипы, традиционные зубчатые аденомы и зубчатые аденомы на широком основании; последние два вида образований являются предшественниками колоректального рака, причем степень риска его развития из данных образований сравнима, а по некоторым сообщениям превышает таковой при традиционных аденомах [4, 5]. Зубчатые аденомы выявляются в 7,5–8 % колоноскопий и подлежат удалению тем или иным эндоскопическим методом [3, 6, 7]. Ряд авторов рекомендуют выполнять биопсию из всех обнаруженных во время эндоскопического исследования эпителиальных новообразований толстой кишки с целью оценки их морфологического строения [8, 9]. Однако степень совпадения гистологических результатов предоперационной биопсии и удаленного образования до конца не изучена. Биопсия провоцирует развитие фиброза подслизистого слоя, что, в свою очередь, ухудшает результаты эндоскопического удаления новообразований, снижая уровень резекций единым блоком и увеличивая риск перфорации толстой кишки [10, 11].

Цель исследования — оценить чувствительность, специфичность и точность эндоскопической биопсии в дифференциальной диагностике зубчатых аденом толстой кишки и проанализировать факторы риска расхождения данных биопсии и морфологического исследования полностью удаленных образований.

Материалы и методы

В работу включены пациенты с морфологически верифицированными зубчатыми аденомами толстой кишки, выявленными и эндоскопически удаленными при колоноскопии с 01.01.17 по 01.03.19 на базе НУЗ «Отделенческая клиническая больница» на ст. Владивосток ОАО «РЖД». Подготовка толстой кишки к исследованию осуществлялась по двухэтапной схеме оригинальным препаратом «Макрогол 4000» или оригинальным препаратом комбинации калия, магния и натрия сульфатов. Для уменьшения количества пены в просвете кишки в последнюю порцию препарата добавлялось 30 мг симетикона. Качество подготовки не различалось, в обоих случаях составляло ≥ 6 баллов по Бостонской шкале. Колоноскопии выполнены с помощью видеоэндоскопической стойки Fujinon 4400 с аппаратами 500 серии (Фуджифилм, Япония). Биопсии выполнены стандартными биопсийными щипцами «FlexiBite»[®] (Global Medicine, Германия) и биопсийными щипцами типа Jumbo «Radial Jaw»[®] (Boston Scientific, США). При обнаружении новообразования сначала оценивали в белом свете, затем в большинстве случаев выполняли хромокопию раствором индигокармина.

Критериями исключения из исследования служили образования с явными эндоскопическими признаками злокачественной опухоли с глубокой инвазией (бесструктурная поверхность, Vn тип кишечных ямок по Kudo), размер образования <5 мм а также <6 баллов по Бостонской шкале подготовки толстой кишки. Всего включено 50 пациентов с 56 образованиями ободочной и прямой кишки (женщин — 36, мужчин — 14), средний возраст пациентов составил $66,9 \pm 10,5$ года. Из всех образований толстой кишки перед удалением бралась биопсия. Количество биоптатов зависело от размера образования: из образования менее 10 мм — один биоптат; из образования от 11 до 25 мм — два биоптата; от 26 до 40 мм — три биоптата; более 40 мм — четыре биоптата.

Полученные биоптаты фиксировали на полимерной основе и помещали в 10 %-ный раствор формалина, в дальнейшем выполняли стандартную подготовку препаратов к морфологическому исследованию. После взятия биопсии образование удалялось тем или иным эндоскопическим методом: полипэктомия — 6 образований (10,7 %), эндоскопическая резекция слизистой (EMR-endoscopic mucosal resection) — 28 образований (51,8 %), эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD-endoscopic submucosal dissection) — 22 образования (37,5 %); промежуток между взятием биопсии и удалением не превышал 2 месяцев. Удаленное образование фиксировали за края на плотной основе (в том числе и удаленные фрагменты образования) и помещали в 10 %-ный раствор формалина, в дальнейшем препарат стандартно подготавливали для морфологического исследования.

Тип образования оценивали согласно Парижской классификации эпителиальных неоплазий [12], локализация — согласно анатомическим ориентирам (от купола слепой кишки включительно до селезеночного изгиба — правосторонние образования, от селезеночного изгиба включительно до ректо-сигмоидного изгиба — левосторонние образования, отдельно — образования прямой кишки). Размер образования определяли по фиксированному на плоской поверхности удаленному препарату.

Морфологические заключения оформляли согласно классификации ВОЗ [13]. По результатам морфологического исследования биоптатов и удаленных образований рассчитывались чувствительность, специфичность и точность эндоскопической биопсии в оценке морфологического строения зубчатого образования толстой и прямой кишки. В качестве вероятных факторов риска расхождения данных биопсии и морфологического исследования удаленных образований (далее — расхождения) исследовались размер, тип образования и биопсийных щипцов; их значимость оценивали методом построения хи-квадрата, достоверность различий принималась при $p < 0,05$

при 95 % доверительном интервале. Чувствительность, специфичность и точность рассчитывались по стандартным формулам с использованием таблицы сопряженности.

Для математического анализа данных использовался стандартный пакет Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США).

Результаты

По локализации зубчатые образования толстой и прямой кишки распределены следующим образом: правосторонние — 22 (39,3 %), левосторонние — 21 (37,5 %) и в прямой кишке — 13 образований (23,2 %). Средний размер образований — $28,5 \pm 2,6$ мм в наибольшем измерении. Полиповидных образований (0-Ip, 0-Isp, 0-Is) — 17 (30,3 %), неполиповидных (0-IIa, 0-IIa+IIc) — 6 (10,7 %), поверхностно распространяющихся (LST-G, LST-NG) — 33 (59 %).

По данным предоперационной биопсии, зубчатые аденомы были диагностированы в 24 случаях (42,8 %). Полное соответствие результатов морфологического исследования биоптатов и удаленных образований наблюдалось в 12 случаях (21,4 %). В 9 наблюдениях (16 %) морфологический тип зубчатого образования по данным биопсии был определен верно, однако степень дисплазии была ошибочно оценена как «легкая», тогда как при исследовании удаленного препарата была выявлена тяжелая дисплазия. Из 10 неоплазий с фокусами аденокарциномы предоперационная биопсия позволила корректно верифицировать только 2 из них. В остальных случаях предоперационная биопсия продемонстрировала лишь аденому с тяжелой дисплазией. В 32 наблюдениях (57,1 %) морфологическое строение образований по данным биопсии было оценено неверно: в 10 случаях зубчатые аденомы были расценены как гиперплазия aberrантных метапластических крипт (рис. 1, 2), в 22 случаях — как традиционные аденомы (тубулярная, villous или тубуловиллезная).

Таким образом, чувствительность, специфичность и точность предоперационной биопсии в диагностике зубчатых аденом составила 44,6, 100 и 44,6 % соответственно; в диагностике тяжелой степени дисплазии — 71,8, 93,7 и 76,8 % соответственно; в диагностике очагов злокачественного перерождения зубчатой аденомы — 20, 100 и 85,7 % соответственно.

Тип образования по Парижской классификации эпителиальных неоплазий оказался единственным фактором, достоверно влияющим на диагностическую ценность эндоскопической биопсии при зубчатых образованиях — все неполиповидные образования не были диагностированы как зубчатые аденомы. Диагностическое значение биопсии в оценке степени дисплазии зависело только от размеров образования — чем больше размеры, тем больше риск расхождения (таб.).

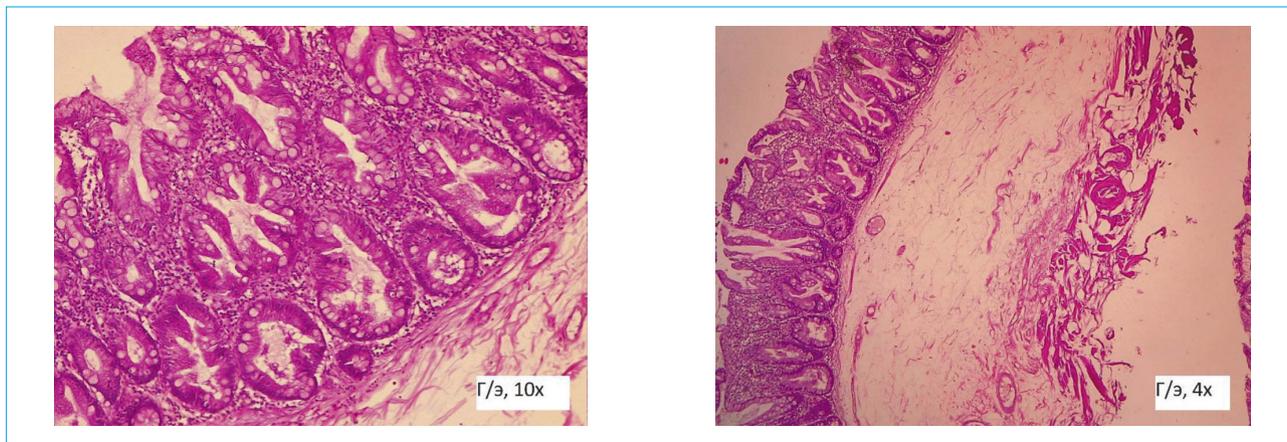


Рис. 1. Микропрепарат удаленной зубчатой аденомы на широком основании

Fig. 1. Microsection of resected sessile serrated adenoma

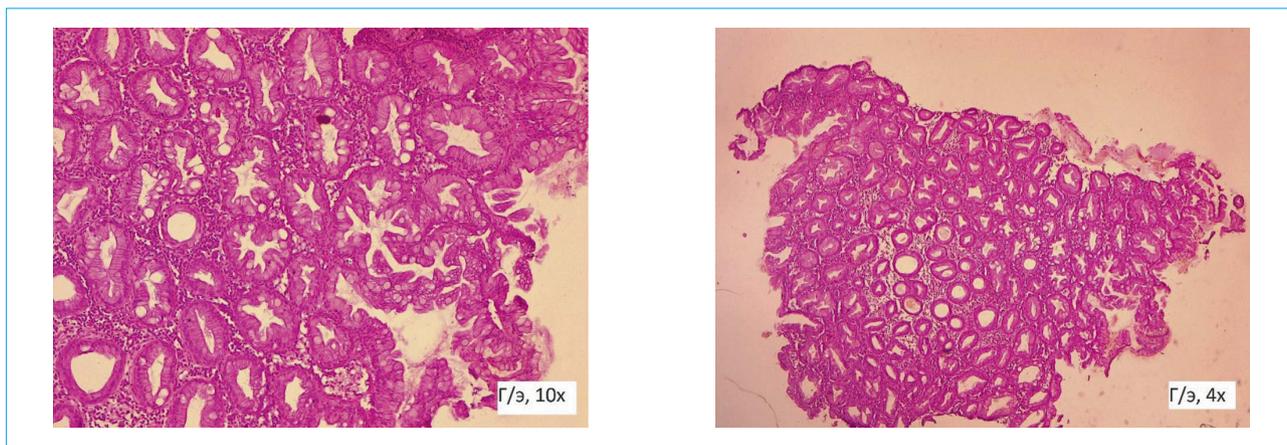


Рис. 2. Микропрепарат предоперационного биоптата

Fig. 2. Preoperative biopsy microsection

Обсуждение

Зубчатые аденомы являются доказанным предшественником колоректального рака, поэтому крайне важно дифференцировать их от гиперпластических полипов [14, 15]. Однако в литературе имеются сообщения о том, что дифференциальная диагностика зубчатых аденом с использованием биопсии крайне затруднительна [4, 16]. Особенностью морфологического строения зубчатых аденом являются L- и T-деформации базальных отделов кишечных крипт; это делает сложной дифференциальную диагностику зубчатых новообразований путем взятия биопсии, поскольку биопсийные щипцы не позволяют взять адекватный фрагмент слизистой оболочки с базальными отделами для их детального анализа [4, 15]. Выявление L- и T-деформации крипт базальных отделов при прижизненном гистологическом исследовании операционного материала меняет итоговое заключение с традиционной аденомы на зубчатую. Это подтверждается нашим исследованием: чувствительность и точность биопсии для диагностики зубчатых аденом является субоптимальной.

Вместе с тем, по сообщению T. Murakami et al. [17], чувствительность, специфичность и точность эндоскопической «оптической» биопсии при осмотре в белом свете в диагностике зубчатых аденом составила 75, 79 и 77 %, а при использовании технологии NBI — 89, 96 и 93 % соответственно, что несравненно выше полученных нами данных о рутинной щипцовой биопсии: 44,6, 100 и 44,6 % соответственно. В литературе имеются сообщения об улучшении диагностики различных заболеваний при использовании для биопсии щипцов типа Jumbo [18, 19], однако, согласно нашим данным, использование таких щипцов достоверно не улучшает диагностику зубчатых аденом. Достоверным фактором риска неверной диагностики зубчатых аденом исходя из полученных нами данных является неполипозидный тип образования а также поверхностно распространяющийся характер роста ($p = 0,01$). Помимо этого, размер образования достоверно влияет на точность определения степени дисплазии в образовании: чем больше образование, тем выше риск неверной диагностики. Вероятно, это может быть связано с очаговым

Таблица. Факторы риска расхождения данных эндоскопической биопсии и морфологического исследования удаленных образований

Table. Factors for variance between biopsy prediction and morphological examination of resected tumours

Факторы Factors		Зубчатые аденомы Serrated adenomas			Степень дисплазии Dysplasia grade			Фокус аденокарциномы Adenocarcinoma focus		
		совпаде- ние match	расхож- дение mismatch	<i>p</i>	совпаде- ние match	расхож- дение mismatch	<i>p</i>	био- пия biopsy	опухоль tumour	<i>p</i>
Размер Size	<1 см <1 cm	2	3	0,97	5	0	0,05	-	-	1
	1–2,5 см 1–2.5 cm	11	16		23	4		0	3	
	>2,5 см >2.5 cm	10	13		14	9		2	7	
Вид щипцов Forceps type	стандарт standard	12	23	0,16	27	8	0,8	1	8	1
	Jumbo	12	9		16	5		1	2	
Тип Type	полиповидные образования polypoid	11	6	0,01	10	7	0,06	0	2	0,72
	неполиповидные образования non-polypoid	0	6		6	0		-	-	
	поверхностно распространяю- щиеся опухоли spreading	13	20		27	6		2	8	

характером тяжелой дисплазии, и чем крупнее образование, тем меньше шанс того, что очаг тяжелой дисплазии попадет в биоптат.

Выбор метода эндоскопического удаления образований толстой кишки зависит от характера образования: образования с наличием фокусов аденокарциномы должны быть удалены с соблюдением онкологических принципов, а именно методом, с наибольшей вероятностью позволяющим удаление единым блоком в пределах здоровых тканей. Образования свыше 20 мм, а также образования с участком депрессии (LST-NG-PD) затруднительно удалить единым блоком методом EMR, поэтому в ряде зарубежных руководств рекомендовано направлять таких пациентов в экспертные центры для решения вопроса об удалении таких образований методом ESD [20–22]. Наше исследование показало, что предоперационная биопсия обладает крайне низкой чувствительностью (20 %) в диагностике фокусов аденокарциномы в зубчатой аденоме независимо от типа, размера образования, а также типа используемых биопсийных щипцов. Z. Tatomirovic et al. сообщали о 78,3, 100 и 80,8 % чувствительности, специфичности и точности биопсии в диагностике аденокарцином ободочной

и прямой кишки, что выше полученных нами цифр, однако из их исследования не были исключены заведомо инвазивные новообразования [23].

Уровень чувствительности и точности в определении тяжелой дисплазии у биопсии недостаточно высокий: 71,8 и 76,8 % соответственно. Степень дисплазии является прогностически значимым фактором: пациентов с образованиями с тяжелой дисплазией относят к группе высокого риска развития колоректального рака, поэтому интервалы послеоперационного наблюдения для этой группы меньше, чем для других групп [4, 24–26]. Кроме того, имеются данные, что в 42 % аденом с тяжелой дисплазией может быть аденокарцинома с подслизистой инвазией [27].

Таким образом, значение щипцовой биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки представляется несколько переоцененным; чувствительность и точность биопсии в диагностике зубчатых аденом, а также очагов малигнизации являются субоптимальными. По нашему мнению, тактика в отношении заведомо неинвазивных образований толстой кишки должна быть пересмотрена в сторону отказа от рутинной биопсии.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018:250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, 2018:250 (In Russ.).]
- Раповка В.Г., Гаверина С.Е., Пономарев А.Ф., Рогаткина Е.С., Денисенко Л.С., Шкуратова О.К. и др. Пути улучшения результатов планового хирургического лечения колоректального рака у больных старшего возраста. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012;4:39–42. [RapoVka V.G., Gavrina S.E., Ponomarev A.F., Rogatkina E.S., Denisenko L.S., Shkuratov O.K. et al. Methods for improving planned surgical treatment of colorectal cancer in elder patients. Pacific Medical Journal. 2012;4:39–42 (In Russ.).]
- Singh R., Zorrón Cheng Tao Pu L., Koay D., Burt A. Sessile serrated adenoma/polyps: Where are we at in 2016? World J Gastroenterol. 2016;25(3):279–83. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7754
- Bateman A.C. Pathology of serrated colorectal lesions. J Clin Pathol. 2014;67(10):865–74. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202175
- Erichsen R., Baron J.A., Hamilton-Dutoit S.J., Snover D.C., Torlakovic E.E., Pedersen L., et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. Gastroenterology. 2016;150(4):895–902.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.046
- Веселов В.В., Майновская О.А., Меркулова Е.С., Веселов В.В. Зубчатые аденомы толстой кишки: диагностика и лечение. Доказательная гастроэнтерология. 2016;4:3–14. [Veselov V.V., MaYnovskaya O.A., Merkulov E.S., Veselov V.V. Serrated colonic adenomas: diagnosis and treatment. Evidential Gastroenterology. 2016;4:3–14 (In Russ.).]
- Нечи́пай А.М., Зобнина М.В., Черкасова Л.М., Перфильев И.Б., Криво́пусков В.А. Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(1):107–15. [Nechipay A.M., Zobnina M.V., Cherkasova L.M., Perfilyev I.B., Krivopuskov V.A. Morphological and endoscopic diagnostic criteria of serrated adenomas of the colon. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(1):107–15 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-107-115
- Кондратенко П.Г., Стукало А.А., Раденко Е.Е. Гастроинтестинальная эндоскопия. Практическое руководство. Донецкий государственный медицинский университет. Донецк, 2007:374. [Kondratenko P.G., Stukalo A.A., Radenko E.E. Gastrointestinal endoscopy. Practical guidelines. Donetsk State Medical University, Donetsk, 2007:374 (In Russ.).]
- Самедов Б.Х., Кузьмин-Крутецкий М.И., Гриневич В.Б., Кочетков А.В., Филин А.В., Шевяков М.А. Эндоскопическая диагностика и лечение заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Методические рекомендации. СПб.: Компания «IPSEN». Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга. Военно-медицинская академия, 2006:178. [Samedov B.H., Kuzmin-Krutetsky M.I., Grinevich V.B., Kochetkov A.V., Filin A.V., Shevyakov M.A. Endoscopic diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases. Methodological recommendations. St. Petersburg: IPSEN. Health Committee of the Government of St. Petersburg. Military Medical Academy. 2006:178 (In Russ.).]
- Fukunaga S., Nagami Y., Shiba M., Sakai T, Maruyama H, Ominami M, et al. Impact of preoperative biopsy sampling on severe submucosal fibrosis on endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a propensity score analysis. Gastrointest Endosc. 2019;89(3):470–8. DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.051
- Kim E.K., Han D.S., Ro Y., Eun C.S., Yoo K.S., Oh Y.H. The submucosal fibrosis: what does it mean for colorectal endoscopic submucosal dissection? Intest Res. 2016;14(4):358–64. DOI: 10.5217/ir.2016.14.4.358
- Axon A., Diebold M., Fujino M., Fujita R., Genta R., Gonvers J.-J., et al. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005;37:570–8. DOI: 10.1055/s-2005-861352
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (Ed.) WHO Classification of Tumours of the Digestive System (WHO Classification of Tumours) 4th Edition. The International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2010:417.
- Obuch J.C., Pigott C.M., Ahnen D.J. Sessile Serrated Polyps: Detection, Eradication, and Prevention of the Evil Twin. Curr Treat Options Gastroenterol. 2015;13(1):156–70. DOI: 10.1007/s11938-015-0046-y
- Rex K.D., Ahnen D.J., Baron J.A., Batts K.P., Burke C.A., Burt R.W., et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. Am J Gastroenterol. 2012;107(9):1315–29; quiz 1314, 1330. DOI: 10.1038/ajg.2012.161
- Bordaçahar B., Barret M., Terris B., Dhooge M., Drenic J., Prat F., et al. Sessile serrated adenoma: From identification to resection. Dig Liver Dis. 2015;47(2):95–102. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.006
- Murakami T., Sakamoto N., Nagahara A. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. World J Gastroenterol. 2018;24(29):3250–9. DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3250
- Elmunzer B.J., Higgins P.D., Kwon Y.M., Golembeski C., Greenson J.K., Korsnes S.J., Elta G.H. Jumbo forceps are superior to standard large-capacity forceps in obtaining diagnostically adequate inflammatory bowel disease surveillance biopsy specimens. Gastrointest Endosc. 2008;68(2):273–8. DOI: 10.1016/j.gie.2007.11.023
- Komanduri S., Swanson G., Keefer L., Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. Gastrointest Endosc. 2009;70(6):1072–8.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.009
- Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P., Dumonceau J.M., Paspatis G., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017;49(3):270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
- Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Ponchon T., Repici A., Vieth M., De Ceglie A., et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(9):829–54. DOI: 10.1055/s-0034-1392882
- Tanaka S., Kashida H., Saito Y., Yahagi N., Yamano H., Saito S., et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. Dig Endosc. 2015;27(4):417–34. DOI: 10.1111/den.12456
- Tatomirovic Z., Skuletić V., Tufegdžić I., Tomic L., Dzambas J., Tarabar D. The value of brush cytology and biopsy for the diagnosis of colorectal cancer. Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review. 2016;74(00):115. DOI: 10.2298/VSP160112115T
- Bonnington S.N., Rutter M.D. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? World J Gastroenterol. 2016;22(6):1925–34. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.1925
- Calderwood A.H., Lasser K.E., Roy H.K. Colon adenoma features and their impact on risk of future advanced adenomas and colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(12):826–34. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i12.826
- Toll A.D., Fabius D., Hyslop T., Pequignot E., DiMarino A.J., Infantolino A., Palazzo J.P. Prognostic significance of high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Colorectal Dis. 2011;13(4):370–3. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02385.x
- Rubio C.A., Delinassios J.G. Invasive carcinomas may arise in colorectal adenomas with high-grade dysplasia and with carcinoma in situ. Int J Clin Exp Med. 2010;3(1):41–7.

Сведения об авторах

Халин Константин Дмитриевич* — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»; аспирант института хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail Khalin_KD@bk.ru; 690002, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7023-082X>

Агапов Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, врач-эндоскопист эндоскопического отделения СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Контактная информация: misha_agapov@mail.ru; 198255, г. Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, д. 56.

Зверева Людмила Владимировна — врач-патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина».

Контактная информация: jule91@yandex.ru; 690003, г. Владивосток, ул. Верхнепортовая, д. 25.

Стегний Кирилл Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор института хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор центра хирургии ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Контактная информация: kstegniy@gmail.com; 690002, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.

Information about the authors

Konstantin D. Khalin — Clinical Doctor (endoscopy), Department of Endoscopy, Clinical Hospital “RZhD-Medicine”; Postgraduate Student, Institute of Surgery, Pacific State Medical University.

Contact information: e-mail Khalin_KD@bk.ru; 690002, Vladivostok, Ostryakova avenue, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7023-082X>

Mikhail Yu. Agapov — Dr. Sci. (Med.), Clinical Doctor (endoscopy), Department of Endoscopy, St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary.

Contact Information: misha_agapov@mail.ru; 198255, St. Petersburg, Veteranov avenue, 56.

Lyudmila V. Zvereva — Pathologist, Head of the Department of Pathology, Clinical Hospital “RZhD-Medicine”.

Contact Information: jule91@yandex.ru; 690003, Vladivostok, Verkhneportovaya str., 25.

Kirill V. Stegnyy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Surgery, Pacific State Medical University; Director, Surgery Centre, Far Eastern Federal University.

Contact Information: kstegniy@gmail.com; 690002, Vladivostok, Ostryakova avenue, 2.

Поступила: 05.09.2019 Поступила после доработки: 20.03.2020 Принята: 30.04.2020

Опубликована: 30.06.2020

Submitted: 05.09.2019 Revision received: 20.03.2020 Accepted: 30.04.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Саркопения как предиктор гепатотоксичности и худшей выживаемости при проведении химиотерапии по поводу рака поджелудочной железы

А.А. Клуниченко^{1,*}, А.П. Серяков², А.А. Серякова³, С.М. Демидов⁴

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель: изучить влияние саркопении на развитие гепатотоксичности у пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы (РПЖ).

Материал и методы. В ретропроспективное исследование включили 66 больных (мужчины $n = 30$; женщины $n = 36$) с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, проходивших химиотерапевтическое лечение как в виде монотерапии гемцитабином, так и в комбинации с препаратами платины, таксанами, фторпиридинами в составе стандартных химиотерапевтических схем. Исследование саркопении проводили при компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием неионным контрастным препаратом с концентрацией йода 350 мг/мл. Площадь (см^2) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопении вычисляли «скелетно-мышечный индекс L3» (СМИ) — площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента. Состояние расценивали как саркопению при значениях СМИ $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин.

Результаты. Гепатотоксичность выявили у 57,5 % ($n = 38$) пациентов РПЖ, проходящих химиотерапию, среди которых у 60,87 % ($n = 28$) была саркопения. Для пациентов с саркопенией и отсутствием токсичности химиотерапии медиана общей выживаемости составила 41 месяц, с гепатотоксичностью химиотерапии на фоне саркопении имели почти в 3 раза меньшую медиану выживаемости (14,1 месяца). Выявлена тенденция к лучшей выживаемости в группе пациентов с РПЖ без саркопении, получавших полихимиотерапию: медиана общей выживаемости пациентов с саркопенией составила 15,2 месяца, без саркопении — 17,0 месяца ($p = 0,781$). Отмечена положительная тенденция к лучшей выживаемости в группе пациентов с РПЖ без явных побочных эффектов химиотерапии: при гепатотоксичности медиана общей выживаемости составила 16,9 месяца, без токсичности химиотерапии — 18,7 месяца ($p = 0,174$).

Выводы. Наличие саркопении может служить предиктором худшей выживаемости и большей гепатотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, саркопения, скелетно-мышечный индекс L3, гепатотоксичность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Клуниченко А.А., Серяков А.П., Серякова А.А., Демидов С.М. Саркопения как предиктор гепатотоксичности и худшей выживаемости при проведении химиотерапии по поводу рака поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):49–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-49-54>

Sarcopenia as a Prognostic Factor of Hepatotoxicity and Lower Survival Rate in Chemotherapy of Pancreatic Cancer

Alexander A. Klunichenko^{1,*}, Alexander P. Seryakov², Anastasia A. Seryakova³, Sergey M. Demidov⁴

¹ Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Health, Moscow, Russian Federation

² Multidisciplinary Medical Holding “SM-Clinic”, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Aim. Evaluation of sarcopenia's effect on hepatotoxicity in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer (PC).

Materials and methods. A retro-prospective study included 66 patients (30 men and 36 women) with locally advanced and metastatic PC receiving chemotherapy treatment in the form of gemcitabine monotherapy and in combination with platinum, taxanes, fluoropyrimidines in standard chemotherapy protocols. Sarcopenia was observed using computer tomography with intravenous bolus contrast and nonionic contrast medium with iodine concentration 350 mg/ml. Muscle tissue area (cm²) was estimated with two consecutive axial slices at the level of L3 lumbar vertebra. Sarcopenia was determined with the L3 skeletal muscle index (L3SMI) calculated as a ratio of skeletal muscle area at the L3 vertebra to patient's height squared. Condition was marked as sarcopenia at L3SMI values of 52.4 cm²/m² in men and 38.5 cm²/m² in women.

Results. Hepatotoxicity was revealed in 57.5% ($n = 38$) of PC patients receiving chemotherapy, with 60.87% ($n = 28$) of them having sarcopenia. In patients with sarcopenia and no toxic effects, the total survival median was 41 months, whilst hepatotoxicity combined with sarcopenia was associated with almost a 3 times lower median survival (14.1 months). A better survival trend was observed in a polychemotherapy cohort without sarcopenia, with the total survival median of 17.0 months compared to 15.2 months in such patients with sarcopenia ($p = 0.781$). A positive trend towards survival was observed in a hepatotoxicity-negative cohort, with the total survival median of 18.7 months compared to 16.9 months in PC patients with toxic side effects ($p = 0.174$).

Conclusions. Sarcopenia may be used as a prognostic factor of lower survival rate and higher hepatotoxic effect of chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer, sarcopenia, L3 skeletal muscle index, hepatotoxicity

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

For citation: Klunichenko A.A., Seryakov A.P., Seryakova A.A., Demidov S.M. Sarcopenia as a Prognostic Factor of Hepatotoxicity and Lower Survival Rate in Chemotherapy of Pancreatic Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):49–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-49-54>

Рак поджелудочной железы (РПЖ) по-прежнему является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Это заболевание находится на 3–4-м месте среди причин смерти в структуре онкологических заболеваний некоторых стран и характеризуется весьма неблагоприятным прогнозом: имеет низкую пятилетнюю выживаемость, а проведение радикального лечения возможно менее чем у 20 % пациентов с РПЖ [1, 2]. Одним из препятствий для проведения радикального хирургического лечения является поздняя диагностика, распространенная стадия заболевания, невысокая чувствительность к химиотерапии, при этом следует отметить, что пациенты, которым проведена резекция поджелудочной железы, имеют большую выживаемость в сравнении с теми, кто не оперирован [3, 4].

В 1997 г. Irwin H. Rosenberg ввел понятие «саркопения» — снижение мышечной массы, причем было отмечено, что данное состояние часто связано с онкологическими заболеваниями и оперативным лечением [5].

В настоящее время саркопению определяют не только как синдром нарастающей потери мышечной массы, необходимо учитывать такие качественные параметры, как сила и работоспособность мускулатуры, причем определение мышечной силы поставлено на первое место в диагностике саркопии, в том числе и в консенсусе Европейской рабочей группы саркопии у пожилых (European Working Group on Sarcopenia in Older People) [6–8].

Низкие показатели мышечной массы тела связывают с увеличением токсического влияния химиотерапии [9]. В систематическом обзоре у он-

кологических пациентов саркопения, которая была установлена в 38,6 % случаев до начала лечения злокачественного новообразования, была значимо и независимо ассоциирована с послеоперационными осложнениями, токсичностью химиотерапии и плохой выживаемостью [10].

Предпосылками саркопии при РПЖ служат пониженный уровень питания из-за сниженного аппетита при злокачественном процессе и одновременно экзокринная панкреатическая недостаточность. В качестве предиктора худшей выживаемости саркопения установлена у пациентов с распространенным РПЖ при избыточном весе и ожирении [11] и у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным РПЖ при увеличении потери индекса мышечной массы, особенно в сочетании с саркопеническим ожирением [12]. В систематическом обзоре ухудшение выживаемости было связано с саркопеническим ожирением, но не собственно с саркопенией [13].

Наличие саркопии служит фактором риска худшего эффекта при проведении химиотерапии по схеме FOLFIRINOX и меньшей выживаемости у пациентов с РПЖ [14, 15], отмечена также связь саркопии с токсичностью химиотерапии [15].

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное лекарствами и другими химическими агентами [16]. Гепатотоксичность проявляется превышением АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ в 2,5 раза и более от верхнего предела нормы и билирубина более чем в 1,5 раза и более от верхнего предела нормы [17, 18].

Цель: изучить влияние саркопии на развитие гепатотоксичности у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Материал и методы

В ретропроспективное исследование включили 66 больных (мужчины $n = 30$; женщины $n = 36$) с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, проходивших химиотерапевтическое лечение как в виде монотерапии гемцитабином, так и в комбинации с препаратами платины, таксанами, фторпиримидинами в составе стандартных химиотерапевтических схем в период с 2005 по 2011 г. в Лечебно-реабилитационном центре Минздрава и Московской городской онкологической больнице № 62.

Распределение пациентов по стадиям заболевания и по полу представлено в таблице 1.

Медиана возраста пациентов ($n = 66$) составила 59,9 года, из них медиана возраста пациентов с I–II стадией заболевания ($n = 20$) составила 57,8, с III стадией РПЖ ($n = 11$) – 67,5, с IV стадией ($n = 33$) – 60,0 года. Распределение пациентов РПЖ по стадиям и возрасту представлено в таблице 2.

Исследование саркопии проводили на компьютерных томографах Somatom Sensation 64 (Siemens) и Discovery 750 DECT (GE Healthcare), толщина среза 1,5 мм. С целью улучшения визуализации применяли внутривенное болюсное контрастирование неионным контрастным препаратом с концентрацией йода 350 мг/мл, в нативную фазу исследования, позднюю артериальную – через 40 секунд от начала введения контраста и в венозную фазу – 60–70-я секунда введения контрастного препарата. Введение контраста проводили с использованием автоматического инжектора в объеме 100 мл со скоростью введения 3 мл/с. Эффективная сила

тока при сканировании была 170 мА, напряжение составило 120 кВ. Пациент получал лучевую нагрузку от 8 до 25 мЗв.

Обработку полученных данных осуществляли с использованием станций Leonardo (Siemens) и Windows Advantage 4.4 и 4.5 (GE). Алгоритм Volume Rendering и MIP-реконструкции использовали для оценки MPR-реконструкции томограмм в артериальную и венозную фазы.

Площадь (см^2) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопии вычисляли «скелетно-мышечный индекс L3» (СМИ) – площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента. Состояние расценивали как саркопию при значениях СМИ $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин.

Результаты

Гепатотоксичность выявили у 57,5 % ($n = 38$) пациентов РПЖ, проходящих химиотерапию, среди которых у 60,87 % ($n = 28$) была саркопия, $p = 0,41$ (табл. 3).

Важным показателем при саркопии является снижение уровня общего белка ниже 65 г/л в биохимическом анализе крови – гипопроteinемия, в первую очередь за счет альбумина. В нашем исследовании гипопроteinемию выявили у 2 (3,0 %) пациентов, при этом у одного (2,17 %) была саркопия, $p = 0,5$.

Таблица 1. Распределение больных раком поджелудочной железы по стадиям заболевания и полу
Table 1. Distribution of pancreatic cancer patients by the disease stage and sex

	Мужчины Men	Женщины Women	Всего Total
I–II (%)	11 (55)	9 (45)	20
III (%)	5 (45)	6 (55)	11
IV (%)	14 (40)	21 (60)	35
Всего Total	30	36	66

Таблица 2. Распределение больных раком поджелудочной железы по стадиям заболевания и возрасту
Table 2. Distribution of pancreatic cancer patients by the disease stage and age

Стадия Stage	Возраст, среднее Age, average	Возраст, n Age, n	Возраст, ст. откл. Age, st. dev.	Возраст, 25 % Age, 25%	Возраст, медиана Age, median	Возраст, 75 % Age, 75%
I–II	57,7	20	9,2	51,0	59,0	65,0
III	65,0	11	5,9	64,0	67,0	69,0
IV	58,0	33	8,9	51,0	60,0	65,0
Всего Total	59,0	66	8,9	51,5	61,0	67,0

Таблица 3. Наличие гепатотоксичности у больных раком поджелудочной железы с/без саркопении, получивших химиотерапию

Table 3. Chemotherapy hepatotoxicity in pancreatic cancer patients with and without sarcopenia

Саркопения Sarcopenia	Гепатотоксичность Hepatotoxicity		Всего Total
	нет absent	есть present	
Нет (%) Absent	10 (50)	10 (50)	20
Есть (%) Present	18 (39,13)	28 (60,87)	46
Всего Total	28	38	66

Методом Каплан — Мейера нами оценена общая выживаемость пациентов с РПЖ с/без саркопении, получивших полихимиотерапию (рис. 1).

Медиана общей выживаемости пациентов с саркопенией составила 15,2 месяца, тогда как медиана общей выживаемости пациентов без саркопении составила 17,0 месяцев ($p = 0,781$). Таким образом, наблюдается тенденция к лучшей выживаемости в группе пациентов с РПЖ без саркопении, получивших полихимиотерапию.

Нами проведен анализ выживаемости методом Каплан — Мейера пациентов в зависимости от наличия/отсутствия гепатотоксичности при проведении химиотерапевтического лечения (рис. 2).

Как видно из графика, пациенты РПЖ, у которых наблюдали токсичность химиотерапии, имели худшую медиану общей выживаемости, равную 16,9 месяца, в то время как медиана общей вы-

живаемости пациентов без токсичности химиотерапии составила 18,7 месяца ($p = 0,174$). Результат статистически недостоверный, но имеется положительная тенденция к лучшей выживаемости в группе пациентов с РПЖ без явных побочных эффектов химиотерапии.

Полученные нами данные послужили основой для изучения взаимосвязи токсичности химиотерапевтического лечения и саркопении у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Нами проведен анализ общей выживаемости пациентов с РПЖ с саркопенией (рис. 3) в зависимости от отсутствия или наличия гепатотоксичности химиотерапии.

Так, в группе больных РПЖ с саркопенией и отсутствием токсичности химиотерапии медиана общей выживаемости пациентов с РПЖ составила

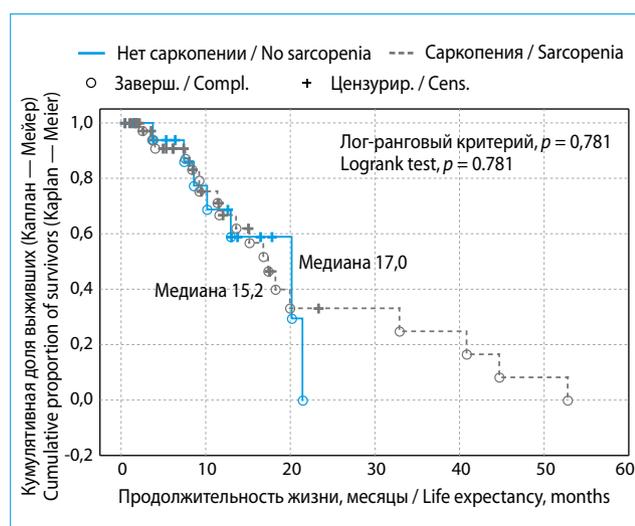


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком поджелудочной железы ($n = 66$) с/без саркопении, получивших полихимиотерапию ($p = 0,781$)

Fig. 1. Total survival rate in pancreatic cancer patients ($n = 66$) with and without sarcopenia after receiving polychemotherapy ($p = 0.781$)

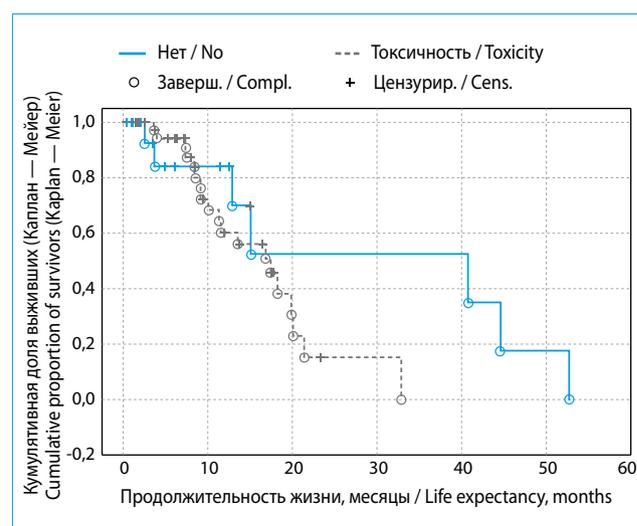


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком поджелудочной железы ($n = 66$) в зависимости от наличия/отсутствия гепатотоксичности химиотерапии

Fig. 2. Total survival rate in pancreatic cancer patients ($n = 66$) with respect to chemotherapy-induced hepatotoxicity

41 месяц. Пациенты РПЖ с токсичностью химиотерапии на фоне саркопении имели почти в 3 раза меньшую медиану выживаемости (14,1 месяца). Таким образом, токсические проявления химиотерапии у пациентов РПЖ с саркопенией могут быть предиктором худшей переносимости лечения и худшей выживаемости ($p = 0,042$, результат статистически достоверный) (рис. 3).

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что наличие саркопении может служить предиктором худшей выживаемости у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Также на фоне саркопении, являющейся по сути предиктором большей токсичности химиотерапевтического лечения, в том числе гепатотоксичности, наблюдается снижение белково-синтетической функции печени.

Данные обстоятельства следует учитывать в процессе химиотерапевтического лечения больных РПЖ, своевременно выявлять проявления токсичности, особенно на фоне саркопении, и оперативно проводить коррекцию сопроводительной терапии с включением препаратов, назначаемых для лечения лекарственных поражений печени [18].

Литература / References

1. Wolfgang S.L., Herman J.M., Laheru D.A., Klein A.P., Erdek M.A., Fishman E.K., Hruban R.H. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(5): 318–48. DOI: 10.3322/caac.21190
2. Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., Rosenzweig A.B., Fleshman J.M., Matrizian L.M. Predicting cancer incidence and mortality until 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreatic cancer in the United States. *Cancer RES.* 2014;74(11):2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
3. Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., et al. ESMO steering Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v56–68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
4. Huang L., Jansen L., Balavarka Y., Molina-Montes E., Babey M., van der Gest L., et al. Resection of Pancreatic cancer in Europe and the United States: an international large-scale study Highlighting large variations. *Gut.* 2019;68(1):130–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314828
5. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5):990S–1S. DOI: 10.1093/jn/127.5.990S
6. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin S., Morley J.E., Newman A.B., et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12: 249–56.
7. Chen L.K., Lee V.J., Peng L.N., Liu L.K., Arai H., Aki-shita M. Asian working group on sarcopenia. Recent advances in sarcopenia research in Asia: 2016 update from the Asian working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(8):767.e1–e7. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.05.016
8. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and

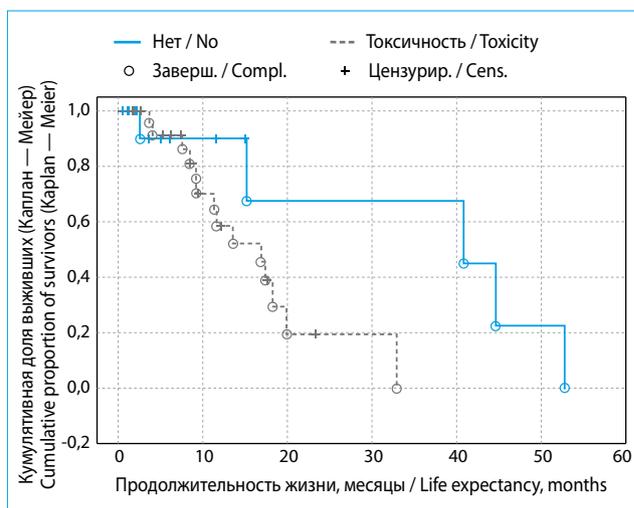


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком поджелудочной железы с саркопенией в зависимости от наличия/отсутствия гепатотоксичности химиотерапии ($p = 0,042$), результат статистически достоверный

Fig. 3. Total survival rate in pancreatic cancer patients having sarcopenia with respect to chemotherapy-induced hepatotoxicity (observation statistically significant, $p = 0.042$)

- diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
9. Prado C.M., Baracos V.E., McCargar L.J., Mourtzakis M., Mulder K.E., Reiman T., et al. Body composition as an independent determinant of fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007;13(11):3264–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067
10. Pamukjian F., Boule T., Levi V., Sussan M., Zelek L., Paillaud E. Prevalence and predictive value of pretherapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr.* 2018;37:1101–13. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.010
11. Tan B.H., Birdsell L.A., Martin L., Baracos V.E., Fearon K.C. Sarcopenia in overweight or obese patients is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6973–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525
12. Dalal S., Hui D., Bidaut L., Lem K., Del Fabbro E., Crane C., et al. Relationships Among Body Mass Index, Longitudinal Body Composition Alterations, and Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemoradiation: A Pilot Study. *J Pain Symptom Management.* 2012;44(2):181–91. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.09.010
13. Ozola Zalite I., Zykus R., Francisco Gonzalez M., Saygili F., Pukitis A., Gaujoux S., et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic duct adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology.* 2015;15:19–24. DOI: 10.1016/j.pan.2014.11.006
14. Kays J.K., Shahda S., Stanley M., Bell T.M., O'Neill B.H., Kohli M.D., et al. Three Cachexia Phenotypes and the Impact of Fat-Only Loss on Survival in FOLFIRINOX Therapy for Pancreatic Cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(4):673–84. DOI: 10.1002/jcsm.12307
15. Kurita Y., Kobayashi N., Tokuhisa M., Goto A., Kubota K., Endo I., et al. Sarcopenia Is a Reliable Prognostic Factor in Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving FOLFIRINOX Chemotherapy. *Pancreatology.* 2019;19(1):127–35. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.001

16. *Байкова И.Е., Никитин И.Г.* Лекарственное поражение печени. РМЖ. 2009;1:4–10. [*Baykova I.E., Nikitin I.G.* Drug-induced liver lesions. RMJ. 2009;1:4–10 (In Russ.)].
17. *Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Зейналова П.А., Снеговой А.В.* Краткие клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Злокачественные опухоли. 2016;4(Спецвыпуск 2):410–7. [*Larionova V.B., Groмова E.G., Zeynalova P.A., Snegovoy A.V.* Brief clinical guidelines on correction of antitumour chemotherapy-induced hepatotoxic effects. Malignant neoplasms. 2016;4 (Special Issue 2):410-7 (In Russ.)].
18. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Е.А. и др.* Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2019;29(1):85–115. [*Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al.* Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2019;29(1):85–115 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131

Сведения об авторах

Клуниченко Александр Александрович* — врач-онколог ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kluni.78@mail.ru; 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

Серяков Александр Павлович — доктор медицинских наук, профессор, главный онколог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-клиника».

Контактная информация: alseryakov@yandex.ru; 109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, стр. 12.

Серякова Анастасия Александровна — студентка 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: nastik4289@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2.

Демидов Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: professordemidov@mail.ru; 628028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Information about the authors

Alexander A. Klunichenko* — Oncologist, Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Health.

Contact information: kluni.78@mail.ru; 125367, Moscow, Ivankovskoe ave., 3.

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Oncologist, Multidisciplinary Medical Holding “SM-Clinic”.

Contact information: alseryakov@yandex.ru; 109316, Moscow, Volgogradskiy ave., 42, bld. 12

Anastasia A. Seryakova — Graduate Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nastik4289@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

Sergey M. Demidov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University.

Contact information: professordemidov@mail.ru; 628028, Ekaterinburg, Repina str., 3.

Поступила: 13.03.2019 Поступила после доработки: 15.03.2020 Принята: 20.05.2020

Опубликована: 30.06.2020

Submitted: 02.03.2020 Revision received: 15.03.2020 Accepted: 20.05.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ВЕБИНАРЫ РГА.

ЛЕКЦИИ ЛУЧШИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ.

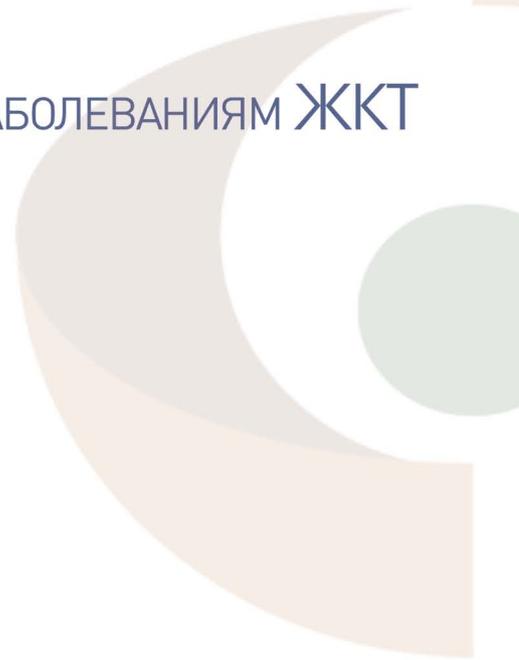
Онлайн. Регулярно.

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К НАМ И ВЫ СМОЖЕТЕ:

- ПОЛУЧИТЬ АКТУАЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖКТ
- ЗАДАТЬ СВОЙ ВОПРОС СПЕЦИАЛИСТУ
- ПОЛУЧИТЬ ЗАПИСЬ ВЕБИНАРА РГА

РАСПИСАНИЕ И РЕГИСТРАЦИЯ:

[WWW.GASTRO.RU](http://www.gastro.ru)





ЗАДАЙ ЖЕЛУДКУ ЗДОРОВЫЙ ТОН!



- ПОКАЗАН ПРИ¹:
- ТОШНОТЕ
- ИЗЖОГЕ
- ВЗДУТИИ
- ТЯЖЕСТИ В ЖИВОТЕ



ДВОЙНОЙ ЗАПУСК МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА¹

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

ГАНАТОН® ПОМОГАЕТ ВОССТАНОВИТЬ НАРУШЕННУЮ МОТОРИКУ ЖЕЛУДКА¹. Он способствует выделению ацетилхолина – вещества, запускающего моторику желудка, одновременно препятствует разрушению этого вещества, тем самым реализует двойной запуск моторики желудка¹.

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ganaton®, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от 16.07.2019. 2. Касьяненко В. И., Денисов Н. Л., Васильев Ю. В. Применение итоприда при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы. Терапевтический Архив. 2014; 8: 35-41. Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников
ООО «Зббэот Лэборэториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1. Бизнес-центр «Метрополис»,
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81, www.ru.abbott
RUS2128406 от 18.02.2020





Чрезмерная отрыжка — самостоятельный синдром или дополнительный симптом функциональной диспепсии?

А.А. Шептулин*, О.А. Сторонова

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

Цель обзора: Проанализировать данные литературы, касающиеся взаимоотношений между синдромом чрезмерной отрыжки и функциональной диспепсией (ФД) и особенностей ведения таких больных.

Основные положения. Согласно Римским критериям функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) IV пересмотра, изолированную отрыжку (при отсутствии других диспепсических симптомов) следует считать проявлением синдрома чрезмерной отрыжки, которая по своему происхождению может быть гастральной и супрагастральной. Применение манометрии высокого разрешения в комбинации с импедансометрией позволяет точно определить ее тип и выбрать наиболее адекватную тактику последующего лечения. Отрыжку, сочетающуюся с другими симптомами диспепсии, в соответствии с Римскими критериями функциональных нарушений ЖКТ IV пересмотра необходимо считать дополнительным симптомом ФД. В таких случаях с целью уменьшения ее выраженности показано применение прокинетики.

Заключение. Проблема взаимоотношений между синдромом чрезмерной отрыжки и ФД требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: супрагастральная отрыжка, гастральная отрыжка, функциональная диспепсия, комбинированная манометрия высокого разрешения и импедансометрия

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке фармацевтической компании «Эбботт Лабораториз».

Для цитирования: Шептулин А.А., Сторонова О.А. Чрезмерная отрыжка — самостоятельный синдром или дополнительный симптом функциональной диспепсии? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):55–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-55-60>

Excessive Belching: a Separate Syndrome or Another Symptom of Functional Dyspepsia?

Arkady A. Sheptulin*, Olga A. Storonova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim of review. Interpretation of published evidence on the relationship between the excessive belching syndrome and functional dyspepsia (FD) and their management in patient care.

Key points. According to the Rome IV criteria of functional gastrointestinal disorders (FGID), excessive belching in the absence of other dyspeptic symptoms is to be considered a manifestation of the excessive belching syndrome, which can be of gastric or supragastric nature. Combination of high-resolution manometry and impedancemetry allows an accurate diagnosis of belching and selection of optimal treatment strategy. Belching complicated by other symptoms of dyspepsia is to be considered yet another FD symptom according to the Rome IV criteria of FGID. Prokinetics are recommended to relieve belching in such cases.

Conclusion. Understanding the relationship between the excessive belching syndrome and FD requires further research.

Keywords: supragastric belching, gastric belching, functional dyspepsia, high-resolution manometry combined with impedancemetry

Conflict of interest: research was carried out with support from Abbott Laboratories, GmbH.

For citation: Sheptulin A.A., Storonova O.A. Excessive Belching: a Separate Syndrome or Another Symptom of Functional Dyspepsia? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):55–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-55-60>

На Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе, который состоялся 21–24 сентября 2019 г. в Стамбуле, в рамках сессий по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) большое внимание было уделено такому заболеванию, как синдром чрезмерной отрыжки. В частности, этой проблеме была посвящен доклад одного из ведущих современных гастроэнтерологов N.J. Talley [1].

В соответствии с Римскими критериями функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) IV пересмотра **отрыжка** определяется как слышимый выброс воздуха из пищевода или желудка в глотку. Отрыжка может отмечаться в физиологических условиях и считается расстройством только тогда, когда она становится чрезмерной и доставляет пациенту беспокойство. В зависимости от ее происхождения выделяют 2 типа отрыжки: *гастральную* и *супрагастральную* [2, 3].

Согласно Римским критериям функциональных нарушений ЖКТ IV пересмотра, под рубрику «Синдром чрезмерной отрыжки» (B2. Belching disorders) выделена в рубрике функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки (B. Gastrointestinal disorders). Определены следующие *диагностические критерии* данного синдрома:

- частота возникновения отрыжки (т.е. достаточно выраженной, приводящей к нарушению по-

вседневной активности) составляет более 3 дней в неделю в течение последних 3 месяцев при ее общей продолжительности не менее 6 месяцев;

- у пациента констатируется наличие супрагастральной отрыжки (исходящей из пищевода);
- у пациента констатируется наличие гастральной отрыжки (исходящей из желудка).

Примечания:

- Диагноз супрагастральной отрыжки подтверждается обнаружением частых, повторяющихся эпизодов отрыжки.

- Гастральная отрыжка может носить физиологический характер и не являться патологическим симптомом.

- Проведение внутрипросветной импедансометрии позволяет дифференцировать супрагастральную отрыжку от гастральной [2].

Выполнение манометрии высокого разрешения в комбинации с импедансометрией дает возможность уточнить патогенез возникновения отрыжки и определить наиболее адекватную тактику дальнейшего ведения больных [4, 5].

Возникновение отрыжки в качестве как физиологического явления, так и патологического симптома, связано с деятельностью верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров (ВПС, НПС), осуществляемой совместно с ножками диафрагмы, мышцами грудного отдела пищевода и глотки.

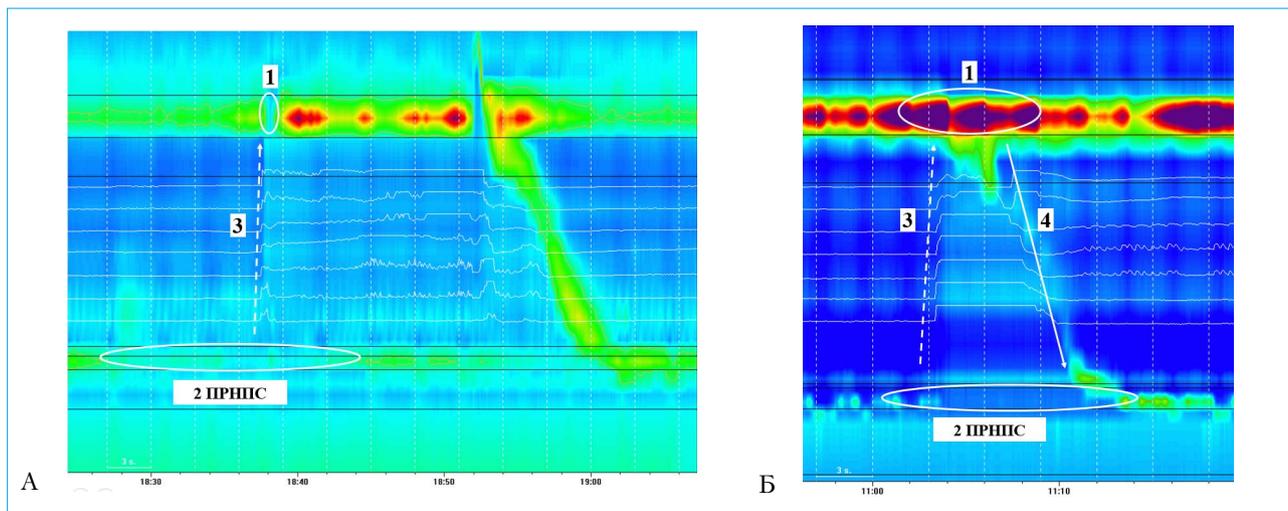


Рис. 1. Показатели манометрии пищевода высокого разрешения, комбинированной с импедансометрией (исследования проводились в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»). А: *гастральная отрыжка во время преходящего расслабления НПС*: 1 – раскрытие верхнего пищеводного сфинктера, 2 – ПРНПС, 3 – движение воздуха из желудка в пищевод. Признаки повышения внутрижелудочного давления. Б: *незавершенная гастральная отрыжка*. 1 – верхний пищеводный сфинктер сомкнут, 2 – ПРНПС, 3 – движение воздуха из желудка в пищевод, 4 – движение воздуха обратно в желудок. Признаки повышения внутрижелудочного давления

Fig. 1. High-resolution esophageal manometry combined with impedance. Research conducted at the Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov University. A: gastric belching during transient relaxation of lower esophageal sphincter (LES): 1 – UES opens, 2 – LES transient relaxation, 3 – air expulsion from stomach to esophagus. Signs of increased intragastric pressure. Б: uncompleted gastric belching. 1 – UES closes, 2 – LES transient relaxation, 3 – air expulsion from stomach to esophagus, 4 – back-propulsion of air into stomach. Signs of increased intragastric pressure

В норме во время глотка незначительное количество воздуха попадает с болюсом в пищевод и посредством его перистальтики и расслабления НПС транспортируется в проксимальный отдел желудка. Умеренно выраженная **гастральная отрыжка** является физиологическим рефлекторным актом, направленным на снижение давления в желудке и предотвращение его перерастяжения и способствует удалению излишков воздуха из желудочно-кишечного тракта. Этот процесс происходит вследствие активации рецепторов растяжения стенки желудка при его перерастяжении воздухом и возникновения ваго-вагального рефлекса, который завершается кратковременным раскрытием, носящим название переходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). Дальнейшая эвакуация воздуха осуществляется путем последующего расслабления ВПС. Гастральная отрыжка может носить и незавершенный характер: в процессе ПРНПС воздух устремляется из желудка в пищевод, но при этом не происходит раскрытия ВПС, и воздух снова возвращается в желудок (рис. 1).

Супрагастральная отрыжка — это выработанная поведенческая реакция пациента. Воздух, поступая в пищевод, не достигает желудка, а моментально выходит обратно в глотку. Не следует путать супрагастральную отрыжку

с аэрофагией, отличие от которой состоит в том, что при супрагастральной отрыжке, во-первых, попадание воздуха в пищевод не сопровождается актом глотания, а во-вторых, воздух не поступает в желудок.

У большинства пациентов супрагастральная отрыжка инициируется созданием отрицательного давления в грудной полости путем повышения давления диафрагмы и ее смещения вниз как при глубоком вдохе, при этом раскрытие ВПС предшествует началу антеградного (от ротовой полости в сторону НПС) движения воздуха. Воздух поступает в пищевод, а затем моментально ретроградно возвращается в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода (рис. 2) [6, 7].

Следует отметить, что супрагастральная отрыжка прекращается во время сна пациента, при разговоре, отвлечении внимания пациента. Она существенно снижает качество жизни пациента, ассоциирована со стрессовыми ситуациями и наличием у больного тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств [8]. Кроме того, при наличии супрагастральной отрыжки следует исключать как причину ее возникновения нервную булимию и энцефалит.

Чрезмерная супрагастральная отрыжка как поведенческая реакция диктует особенный подход к ведению больных (рис. 3). Для лечения этой

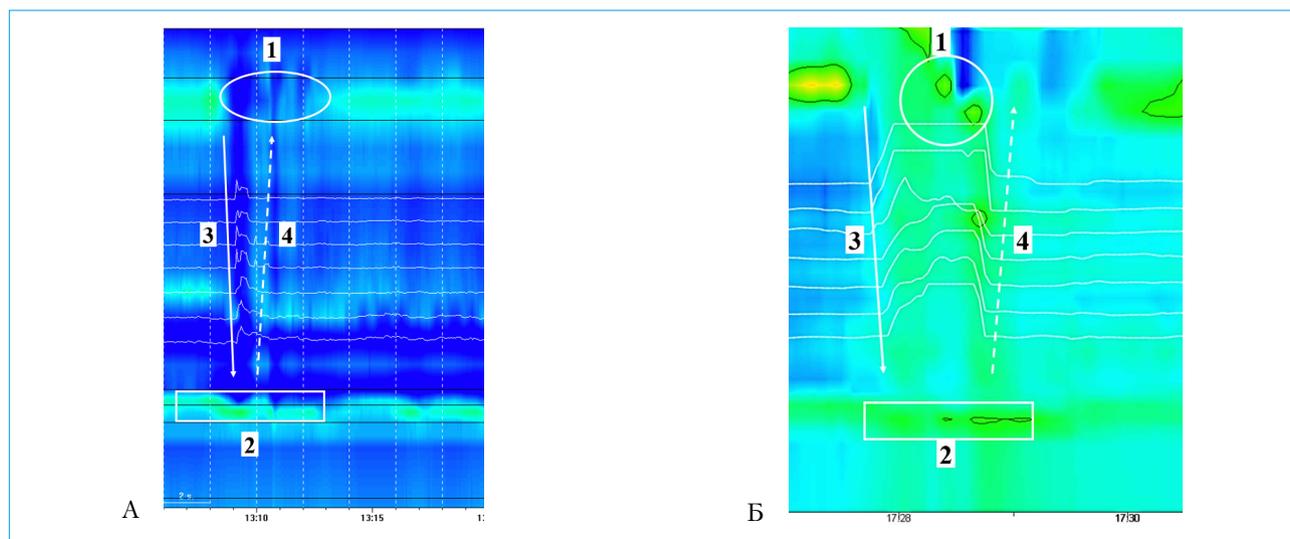


Рис. 2. Показатели манометрии пищевода высокого разрешения, комбинированной с импедансометрией.

А: *супрагастральная отрыжка I типа*. 1 — раскрытие верхнего пищеводного сфинктера, 2 — повышение давления диафрагмы, 3 — движение воздуха по пищеводу в направлении к желудку, 4 — возвращение воздуха из пищевода в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода.

Б: *супрагастральная отрыжка II типа*. 1 — раскрытие верхнего пищеводного сфинктера и одновременное повышение давления в глотке, 2 — сомкнутый НПС, 3 — движение воздуха по пищеводу в направлении к желудку, 4 — движение воздуха по пищеводу в направлении ротовой полости посредством одновременного сокращения стенок пищевода

Fig. 2. High-resolution esophageal manometry combined with impedance. A: supragastric belching of type I.

1 — UES opening, 2 — diaphragm pressure increase, 3 — air propulsion through esophagus towards stomach,

4 — air return from esophagus to oral cavity during simultaneous esophageal contraction.

Б: supragastric belching of type II. 1 — UES opening with increase of pharyngeal pressure, 2 — LES closed, 3 — air propulsion through

esophagus towards stomach, 4 — air propulsion through esophagus towards oral cavity during simultaneous esophageal contraction

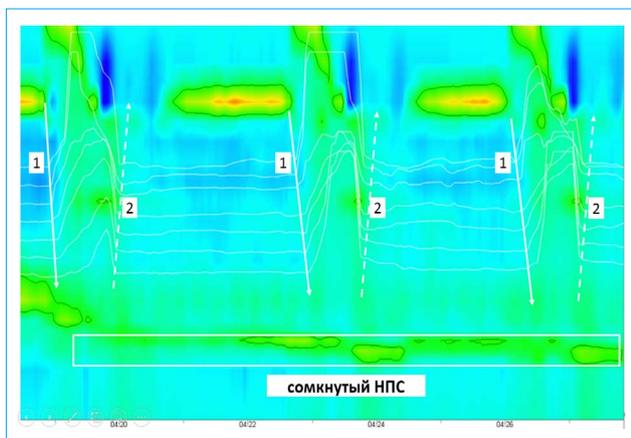


Рис. 3. Показатели манометрии пищевода высокого разрешения, комбинированной с импедансометрией. Чрезмерная супрагастральная отрыжка, повторяющаяся каждые 2 секунды. 1 — движение воздуха по пищеводу в направлении к желудку, 2 — движение воздуха по пищеводу в направлении ротовой полости посредством одновременного сокращения стенок пищевода

Fig. 3. High-resolution esophageal manometry combined with impedance. Excessive supraesophageal belching repeated every 2 seconds. 1 — air propulsion through esophagus towards stomach, 2 — air propulsion through esophagus towards oral cavity during simultaneous esophageal contraction

группы пациентов рекомендуется привлекать специалистов по патологии речи, объяснять механизм формирования отрыжки, что помогает пациенту понять причину развития заболевания и необходимость проведения речевых упражнений [9–11]. Доказана эффективность когнитивно-поведенческой терапии у больных с супрагастральной отрыжкой [12]. Если чрезмерная супрагастральная отрыжка связана с психическим заболеванием, то лечение проводится в рамках соответствующего специализированного стационара.

Возможные взаимоотношения между синдромом чрезмерной отрыжки и функциональной диспепсией (ФД) трактовались по-разному в зависимости от изменения наших представлений о функциональных расстройствах ЖКТ. Так, в Римских критериях функциональных нарушений ЖКТ II пересмотра (1999) какой-то специальной рубрики для синдрома чрезмерной отрыжки выделено не было, а сама отрыжка — как симптом — была отнесена к подрубке функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки «B2. Аэрофагия». В подрубке «B1. Функциональная диспепсия» какое-либо упоминание о возможности наличия у больных ФД отрыжки также отсутствовало [13].

Между тем было показано, что отрыжка является нередкой находкой у больных ФД и отмечается у 27–80 % таких пациентов [14–17]. По нашим собственным данным, в группе из 509 больных с ФД отрыжка была выявлена в 65,7 % случаев [18].

В Римских критериях функциональных расстройств ЖКТ III пересмотра (2006) в рубрике функциональных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки наряду с подрубкой «B2a. Аэрофагия» была уже выделена подрубка «B2b. Неспецифическая чрезмерная отрыжка». Что же касается больных ФД, то наличие у них отрыжки считалось возможным при таком варианте ФД, как постпрандиальный дистресс-синдром. В перечне жалоб, характерных для другого варианта ФД (синдром боли в эпигастрии), упоминание о возможности возникновения у таких пациентов отрыжки (равно как и тошноты) отсутствовало. Таким образом, если врач выявлял у больного с таким вариантом ФД, как синдром боли в эпигастрии, беспокоящие его отрыжку и тошноту, он, руководствуясь Римскими критериями III пересмотра, должен был формулировать диагноз следующим образом: «Функциональная диспепсия (синдром боли в эпигастрии). Синдром идиопатической хронической тошноты. Синдром неспецифической чрезмерной отрыжки» [19].

Поскольку искусственность такого нагромождения диагнозов друг на друга была очевидной, Римские критерии функциональных расстройств ЖКТ IV пересмотра, оставив подрубку «B2. Синдром чрезмерной отрыжки» с ее последующим разделением на гастральную и супрагастральную и исключив рубрику «Аэрофагия», указали на возможность наличия у больных ФД отрыжки и тошноты как дополнительных признаков (adjunctive features) этого заболевания и при постпрандиальном дистресс-синдроме, и при синдроме боли в эпигастрии [2]. Необходимость такой корректировки не вызывает сомнений. Очевидно, что изолированный диагноз синдрома чрезмерной гастральной или супрагастральной отрыжки правомерно ставить тогда, когда у больного — помимо причиняющей ему беспокойство отрыжки — нет других диспепсических жалоб. Таким больным показано применение психотерапевтических методов лечения.

В тех случаях, когда у пациента — помимо отрыжки — отмечаются боли или чувство жжения в эпигастрии, ощущение переполнения в подложечной области, раннее насыщение, его правомерно рассматривать как больного ФД.

Как известно, важную роль в патогенезе ФД (особенно постпрандиального дистресс-синдрома) играют нарушения моторики (расстройства аккомодации, ослабление моторики антрального отдела, замедление опорожнения желудка и др.), а также висцеральной чувствительности [20]. Исследование чувствительности стенки желудка к растяжению с использованием баростата показало, что при наличии у больных ФД отрыжки гиперчувствительность к растяжению желудка выявлялась чаще [21]. В другой работе, которую провели известный бельгийский гастроэнтеролог J. Task и соавт., было установлено, что отрыжка — наряду с ранним насыщением и чувством переполнения в подложечной области после еды —

вошла в кластер симптомов, которые коррелировали с замедленным опорожнением желудка [22].

Полученные результаты дают основание рекомендовать применение прокинетики в лечении больных ФД в тех случаях, когда в число диспепсических симптомов входит отрыжка. Из этого класса лекарственных препаратов в клинической практике применяются преимущественно антагонисты дофаминовых рецепторов — метоклопрамид и домперидон, а также препарат с двойным механизмом действия — итоприда гидрохлорид.

Метоклопрамид, обладающий как центральным, так и периферическим антидофаминергическим действием, применяется в настоящее время в клинической практике все реже и реже, учитывая его серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, гиперкинезы) и влияние на гормональное звено (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия).

Домперидон, влияющий преимущественно на дофаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, не вызывает экстрапирамидных расстройств, однако, блокируя калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлиняет продолжительность интервала Q—T с повышением риска развития серьезных нарушений сердечного ритма [20].

Итоприда гидрохлорид, являющийся одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы, усиливает моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Многочисленные исследования подтвердили эффективность применения итоприда гидрохлорида при лечении ФД [18, 23, 24]. В Римских критериях IV пересмотра было отмечено, что назначение итоприда гидрохлорида является более безопасным по сравнению с другими прокинетиками [2].

На сегодняшний день проведены единичные исследования по оценке эффективности итоприда

гидрохлорида в лечении отрыжки у больных ФД. Тем не менее было показано, что у больных с симптомами диспепсии итоприда гидрохлорид приводит к уменьшению выраженности отрыжки уже на 6-й день приема [25].

Мы изучали влияние терапии итоприда гидрохлоридом на выраженность различных диспепсических симптомов у больных ФД (включая отрыжку) с оценкой их интенсивности в баллах (1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — значительная). Через 4 недели приема итоприда гидрохлорида отрыжка полностью исчезла у 48,1 % больных ФД, у которых она отмечалась до начала лечения, а ее интенсивность у пациентов, у которых она сохранялась после лечения, уменьшилась с $1,46 \pm 0,0565$ до $0,32 \pm 0,0234$ балла) [18].

При назначении терапии крайне важно опираться на качество применяемого препарата. Предпочтение следует отдавать оригинальным препаратам ввиду их большей изученности и строгого контроля качества при их производстве. Оригинальным препаратом итоприда гидрохлорида является Ганатон®.

Таким образом, анализ имеющихся публикаций и собственные наблюдения свидетельствуют о том, что изолированная отрыжка, причиняющая беспокойство больному, чаще всего служит проявлением синдрома чрезмерной гастральной или супрагастральной отрыжки, тогда как отрыжку, возникающую в комплексе с другими диспепсическими жалобами, характерными для функциональных расстройств ЖКТ, следует рассматривать как дополнительный симптом функциональной диспепсии. Отрыжка может быть характерным признаком имеющихся у больного нарушений моторики пищевода и желудка. В указанных случаях целесообразно назначение итоприда гидрохлорида, нормализующего моторику верхних отделов ЖКТ и уменьшающего выраженность отрыжки и других симптомов диспепсии.

Литература / References

1. Talley N. Supragastric belching: why it happens and how to make it stop. Presented at: World Congress of Gastroenterology; 2019 Sept 21-24; Istanbul, Turkey.
2. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
3. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Sifrim D., Timmer R., Smout A.J. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. Gut. 2004;53(11):1561–5. DOI: 10.1136/gut.2004.042945
4. Трухманов А.С., Стороннова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2013;23(5):4–14. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical value of motor function of digestive system investigation: past, present and future. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(5):4–14 (In Russ.).]
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. Пациент с неконтролируемой отрыжкой: что делать? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(6):68–76. [Mayev I.V., Kucheryaviy Yu.A., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. A patient with uncontrollable belching: what to do? Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(6):68–76 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-68-76
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Стороннова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. Тер Арх. 2018;90(5):93–100 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryaviy Yu.A., Barkalova E.V., et al. High-resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. Ther. Arkh. 2018;90(5):93–100 (In Russ.).] DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
7. Стороннова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(2):11–23. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(2):11–23 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23

8. *Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R., Smout A.J.* Psychological factors affect the frequency of belching in patients with aerophagia. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(12):2777–81. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00917.x
9. *Cigrang J.A., Hunter C.M., Peterson A.L.* Behavioral treatment of chronic belching due to aerophagia in a normal adult. *Behav. Modif.* 2006;30(3):341–51. DOI: 10.1177/0145445504264746
10. *Riehl M.E., Kinsinger S., Kahrilas P.J., Pandolfino J.E., Keefer L.* Role of a health psychologist in the management of functional esophageal complaints. *Dis. Esophagus.* 2015;28(5):428–36. DOI: 10.1111/dote.12219
11. *Ten Cate L., Herregots T.V.K., Dejonckere P.H., Hemmink G.J.M., Smout A.J., Bredenoord A.J.* Speech therapy as treatment for supragastric belching. *Dysphagia.* 2018;33(5):707–15. DOI: 10.1007/s00455-018-9890-y
12. *Glasinovic E., Wynter E., Arguero J., Ooi J., Nakagawa K., Yazaki E., et al.* Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(4):539–47. DOI: 10.1038/ajg.2018.15
13. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat G.N.* Functional gastroduodenal disorders. *Gut.* 1999;45(suppl. II):37–42. DOI: 10.1136/gut.45.2008.ii37
14. *Lin M., Triadafilopoulos G.* Belching: dyspepsia or gastroesophageal reflux disease? *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(10):2139–45. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07627.x
15. *Conchillo J.M., Selimah M., Bredenoord A.J., Smout A.J.* Air swallowing, belching, acid and non-acid reflux in patients with functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;25(8):965–71. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03279.x
16. *Carbone F., Holvoet L., Vandenderghe A., Tack J.* Functional dyspepsia: outcome of focus groups for the development of questionnaire for symptom assessment in patients suffering from postprandial distress syndrome (PDS). *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(9):1266–74. DOI: 10.1111/nmo.12381
17. *Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P., et al.* Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(4):378–88. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x
18. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2009;19(6):17–22. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2009;19(6):17–22 (In Russ.)].
19. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J., Stanghellini V.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1466–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
20. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанов В.А.* Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2011:112. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianov V.A.* Functional Dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform, 2011:112 (In Russ.)].
21. *Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J.* Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2001;121(3):526–35. DOI: 10.1053/gast.2001.27180
22. *Tack J., Jones M.P., Karamanolis G., Coullie B., Dubois D.* Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(1):29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01240.x
23. *Holtmann G., Talley N.J., Liebgrets T., Adam B., Parow C.* A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832–40. DOI: 10.1056/NEJMoa052639
24. *Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N.* Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J.Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371
25. *Walwalkar P.P., Rulkarni S.S., Bargaje R.S.* Evaluation of new gastro-intestinal prokinetic (ENGIP-II) study. *J Indian Med Assoc.* 2005;103(12):708–9.

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор 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: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Information about the authors

Arkady A. Sheptulin* — Dr. Sci (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Medical Faculty, Sechenov First State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Поступила: 01.04.2020 Принята: 06.05.2020 Опубликована: 30.06.2020
Submitted: 01.04.2020 Accepted: 06.05.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, О.А. Сторонова^{1,*}, С.Р. Абдулхаков³, Д.Н. Андреев², Д.С. Бордин^{2,4,5}, Э.Р. Валитова⁴, И.Л. Кляритская⁶, В.В. Кривой⁶, Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, С.В. Морозов⁷, О.А. Саблин⁸, Е.В. Семенихина⁶, Ю.П. Успенский^{9,10}, А.А. Шептулин¹

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 ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, Симферополь, Российская Федерация

⁷ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

⁸ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Настоящие рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода разработаны с целью обоснования показаний к проведению исследования, унификации терминологии и интерпретации полученных данных клиницистами.

Основные положения. В 2018 году на совместном заседании Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской группы нейрогастроэнтерологии и моторики были утверждены единая терминология и классификация нарушений двигательной функции пищевода, диагностируемых методом манометрии высокого разрешения.

Пациенты гастроэнтерологического профиля часто предъявляют жалобы, характерные для заболеваний пищевода, среди которых можно выделить дисфагию, регургитацию, изжогу, боль в грудной клетке, отрыжку. Для исключения эрозивно-язвенного поражения, эозинофильного эзофагита, органических изменений таким пациентам должна быть выполнена эзофагогастродуоденоскопия, биопсия. После исключения повреждений слизистой оболочки и обструкции просвета пищевода как причин возникновения симптомов рекомендуется проведение манометрии высокого разрешения. Этот метод исследования пищевода признан «золотым стандартом» в диагностике нарушений его двигательной функции.

Метод манометрии высокого разрешения дает возможность детально исследовать интегральные количественные и качественные характеристики двигательной функции пищевода и их специфические нарушения, анализировать процесс распространения сокращения по пищеводу и строго скоординированную синхронную перистальтику мышц верхнего пищеводного сфинктера, грудного отдела и нижнего пищеводного сфинктера, нарушение которой может приводить к развитию ахалазии кардии, эзофагоспазма, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, неэффективной перистальтики и другим нарушениям двигательной функции.

Заключение. Манометрия высокого разрешения — это относительно новый метод исследования двигательной функции пищевода, который завоевывает все большую популярность в клинической практике.

Он позволяет врачу получить сведения, которые могут существенным образом изменить тактику ведения пациента и дифференцированно подходить к выбору назначений. Настоящие рекомендации обобщают всю имеющуюся актуальную информацию, однако по мере накопления нового клинического материала и систематизации данных с позиции доказательной медицины они будут обновляться, чтобы обеспечить российских гастроэнтерологов наиболее значимыми и практически-ориентированными материалами.

Ключевые слова: манометрия высокого разрешения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ахалазия кардии, эзофагоспазм, дисфагия, боль в грудной клетке

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Стороннова О.А., Абдулхакков С.Р., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Кляритская И.Л., Кривой В.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Морозов С.В., Саблин О.А., Семенихина Е.В., Успенский Ю.П., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>

Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Alexander S. Trukhmanov¹, Olga A. Storonova^{1*}, Sayyar R. Abdulkhakov³, Dmitry N. Andreev², Dmitry S. Bordin^{2,4,5}, Elena R. Valitova⁴, Irina L. Klyaritskaya⁶, Valery V. Krivoy⁶, Yuri A. Kucheryaviy², Tatyana L. Lapina¹, Sergey V. Morozov⁷, Oleg A. Sablin⁸, Ekaterina V. Semenikhina⁶, Yuri P. Uspenskiy^{9,10}, Arkadiy A. Sheptulin¹

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

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

⁴ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁶ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

⁷ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

⁸ Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

⁹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Current recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders are intended to assist in clinical decision making, terminology standardisation and interpretation of clinical data.

Key points. In 2018, a joint meeting of the Russian Gastroenterological Association and Russian Neurogastroenterology and Motility Group approved unified terminology and classification of esophageal motor function disorders for high-resolution manometry diagnosis.

Gastrointestinal patient complaints typically concern esophageal disorders such as dysphagia, regurgitation, heartburn, chest pain or belching. To exclude erosive and ulcerative lesions, eosinophilic esophagitis and organic changes, esophagogastroduodenoscopy and biopsy are recommended in pre-treatment. Upon excluding mucosal lesions and esophageal lumen obstruction as causal for symptoms, use of high-resolution manometry is recommended. This method of esophageal examination has become the “gold standard” in diagnosis of motor disorders.

High-resolution manometry enables detailed investigation of integral quantitative and qualitative characteristics of esophagus motor function and specific related disorders, analysis of esophageal contractile propagation and strictly coordinated synchronous peristalsis of upper esophageal sphincter, esophagus and lower esophageal sphincter, which malfunction may provoke development of achalasia, esophagospasm, hiatal hernia, ineffective esophageal motility and other motor disorders.

Conclusion. High-resolution manometry is a relatively new method for study of esophagus motor function gaining increasingly wide application in clinical practice. It enables a medical professional to obtain evidence that may critically affect the choice of optimal patient care strategy and effective treatment. Current recommendations are based on an extensive review of up-to-date information and will be updated with new corpus of clinical data and assessment emerging in evidential medicine to provide gastroenterologists country-wide with latest scientific and practical guidelines.

Keywords: high-resolution manometry, gastroesophageal reflux disease, achalasia, esophagospasm, dysphagia, chest pain

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

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Bordin D.S., Valitova E.R., Klyaritskaya I.L., Krivoy V.V., Kucheryaviy Yu.A., Lapina T.L., Morozov S.V., Sablin O.A., Semenikhina E.V., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):61–88. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88>

I. МАНОМЕТРИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ И ЧИКАГСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

1. Манометрия высокого разрешения — «золотой стандарт» диагностики нарушений двигательной функции пищевода

Пациенты гастроэнтерологического профиля часто предъявляют жалобы, характерные для заболеваний пищевода, среди которых можно выделить дисфагию, регургитацию, изжогу, боль в грудной клетке, отрыжку. В первую очередь этим пациентам будет выполнена эзофагогастродуоденоскопия, биопсия для исключения эрозивно-язвенного поражения, эозинофильного эзофагита, органических изменений. После исключения повреждений слизистой оболочки и обструкции просвета пищевода как причин возникновения симптомов рекомендуется проведение манометрии высокого разрешения (МВР). Этот метод исследования пищевода признан «золотым стандартом» в диагностике нарушений его двигательной функции [1–4].

Активное изучение перистальтической активности пищевода началось с конца XIX века, а с 1980-х годов манометрия была внедрена в клиническую практику. Проведение исследования двигательной функции пищевода с применением методики высокого разрешения впервые было описано Ray Clouse и соавт. в 2000 году [5]. К 2009 году накопленный опыт был систематизирован, и впервые была принята Чикагская классификация (ЧК) нарушений двигательной функции пищевода, которая была опубликована после первого заседания Международной рабочей группы по изучению МВР в Сан-Диего и к настоящему времени дважды пересмотрена и дополнена [6–8]. В 2018 году на заседании Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской группы по нейрогастроэнтерологии и моторике были утверждены новая терминология и классификация нарушений двигательной функции пищевода, диагностируемых методом манометрии высокого разрешения [9].

Манометрия пищевода высокого разрешения — это метод исследования двигательной функции с применением многоканальных катетеров (например, 22-канальных водно-перфузионных и 36-канальных твердотельных катетеров), на которых датчики давления располагаются на расстоянии менее 1 см друг от друга, что дает возможность детально исследовать интегральные количественные и качественные показатели внутриполостного давления, координированное сокращение грудного отдела, верхнего и нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то есть видеть в режиме реального времени продвижение по пищеводу перистальтической волны. Давление, оказываемое сокращением стенки пищевода на воспринимающий датчик, регистрируется и записывается в виде манометрической кривой. Однако при переходе к многоканальной системе катетеров стало трудно анализировать линейные графики ввиду их большого количества и меньшего масштаба, что привело к разработке нового типа многоцветного изображения — топографического плота (контурного графика). Каждому показателю абсолютного значения давления присваивается строго определенный оттенок на цветовой шкале, далее производится автоматическая интерполяция («доставивание») изображения в виде плоскостного или 3D топографического плота (контурного графика) (рис. 1).

2. Преимущества манометрии высокого разрешения перед традиционной манометрией

МВР — более чувствительный и точный метод исследования по сравнению с традиционной манометрией [10–13]. В традиционной манометрии применяются 4–8-канальные катетеры, которые имеют расположение датчиков на расстоянии 5 см друг от друга, что не позволяет при построении

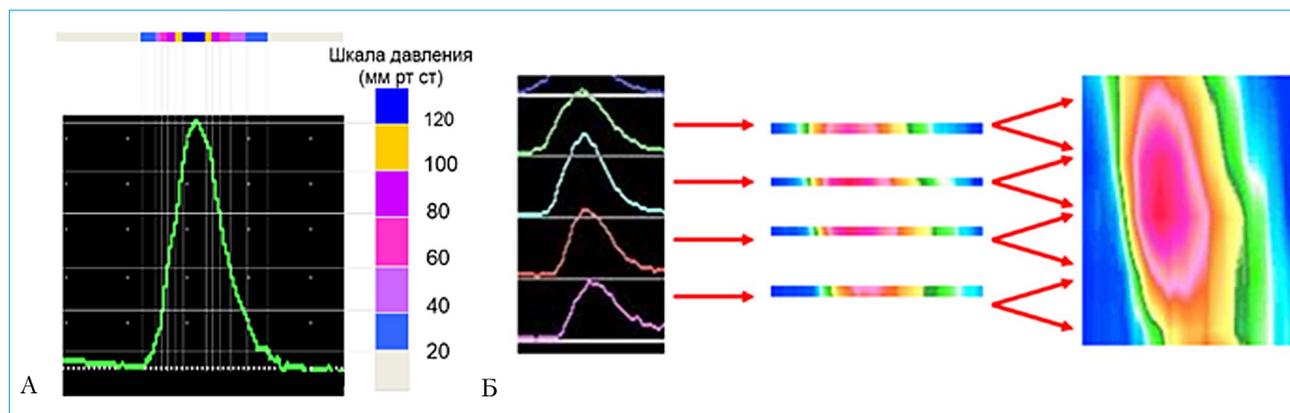


Рис. 1. Преобразование традиционного графика в контурный. А — соответствие между цветом и значением регистрируемого давления (мм рт. ст.) на цветовой шкале. Б — интерполяция изображения
 Fig. 1. Linear-scale to contour plot transformation. A — consistency between colour and values of registered pressure, mm Hg, on the colour scale. Б — image interpolation

линейных графиков воссоздать сокращение стенки пищевода по всей длине и создает условие для вероятного «выпадения» некоторых участков перистальтической волны из анализа, например при «псевдорелаксации» НПС у больных с ахалазией кардии (АК).

Применение многоканальных катетеров дает возможность детально исследовать как интегративные показатели давления пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), так и характеристики его составляющих — нижнего пищеводного сфинкте-

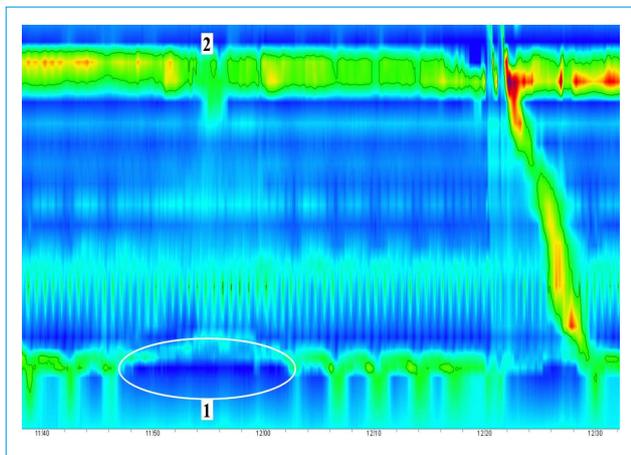


Рис. 2. Манометрия высокого разрешения. 1 — переходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера, длительность 18 с, 2 — отсутствие глотка
Fig. 2. High-resolution manometry. 1 — transient lower esophageal sphincter relaxation, duration 18 s, 2 — absence of swallow

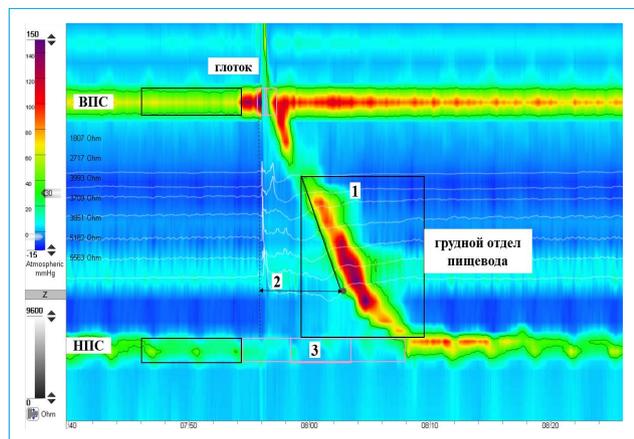


Рис. 3. Основные параметры манометрии высокого разрешения. 1 — интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), 2 — латентный период дистального сегмента (ЛПДС), 3 — суммарное давление расслабления (СДР) нижнего пищеводного сфинктера. ВПС — верхний пищеводный сфинктер, НПС — нижний пищеводный сфинктер
Fig. 3. Basic high-resolution manometry parameters. 1 — distal contractile integral (DCI), 2 — distal latency (DL), 3 — integrated relaxation pressure (IRP) of lower esophageal sphincter. UES — upper esophageal sphincter, LES — lower esophageal sphincter

ра (НПС) и ножек диафрагмы (НД). Врач имеет возможность в режиме реального времени анализировать давление ПЖП в период покоя, в ответ на глоток слюны, пищи и, что важно, зависимость давления от фаз дыхания, а также переходящее расслабление НПС (ПРНПС).

Механизмом физиологического раскрытия сфинктера служит переходящее расслабление НПС. Существует несколько составляющих его возникновения: снижение тонуса НПС, блокирование и расслабление ножек диафрагмы, интенсивное сокращение продольных мышц пищевода [14, 15].

Манометрические характеристики ПРНПС представлены снижением давления покоя НПС ниже 5 мм рт. ст., возникающим вне связи с глотком и продолжающимся в среднем 10–15 с (от 3 до 30 с), расслаблением НД (рис. 2). ПРНПС служит физиологическим механизмом отрыжки, однако может сопровождаться ГЭР. Известно, что у здоровых лиц и у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью переходящие расслабления НПС могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85 % случаев [15].

3. Чикагская классификация — основа для диагностики нарушений двигательной функции пищевода

Анализ полученных данных МВР базируется на **трех основных параметрах**: интегральной сократимости дистального сегмента, латентном периоде дистального сегмента, суммарном давлении расслабления нижнего пищеводного сфинктера (рис. 3).

Согласно третьему пересмотру Чикагской классификации выделены **три основные группы изменений перистальтики пищевода**: 1) нарушения проходимости области пищеводно-желудочного перехода; 2) основные нарушения перистальтики, диагностируемые только при заболеваниях пищевода; 3) незначительные нарушения перистальтики, которые могут выявляться как у больных, так и у здоровых лиц [8].

1-я группа: затруднение проходимости ПЖП и ахалазия кардии.

2-я группа: дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактильный пищевод, отсутствие перистальтики, которые диагностируются только при заболеваниях пищевода.

3-я группа: незначительные нарушения перистальтики — это *неэффективная и фрагментированная перистальтика*. Эти изменения неспецифичны, они характерны для ГЭРБ, также могут регистрироваться при тиреотоксикозе [16], системной склеродермии и других состояниях. Незначительные нарушения могут носить как первичный характер и усугублять имеющееся заболевание (например, при ГЭРБ), так и быть проявлением основного заболевания (например, на начальных стадиях системной склеродермии).

4. Терминология

При создании Чикагской классификации был разработан ряд терминов, применение которых позволяет описать характер выявляемых нарушений двигательной функции пищевода [8]. Для удобства анализа перистальтическое сокращение было условно поделено на два сегмента — проксимальный и дистальный, которые разделены между собой переходной зоной [17].

С целью создания **единой терминологии** и предупреждения разночтений мы приводим перечень основных показателей, применяемых при анализе данных МВР, с их кратким описанием [9, 18].

Давление покоя ВПС (мм рт. ст.) — давление ВПС в покое вне глотка.

Давление покоя НПС (мм рт. ст.) — давление НПС в покое вне глотка.

Интраабдоминальная длина НПС (см) — протяженность части сфинктера, находящейся в брюшной полости под диафрагмой ниже точки инверсии дыхания.

Точка инверсии дыхания (ТИД) — граница между грудной и брюшной полостями, характеризующаяся сменой отрицательной инспираторной волны на положительную инспираторную волну.

Пищеводно-желудочный переход (ПЖП) — зона повышенного давления, включающая в себя собственно НПС и ножки диафрагмы (НД). В зависимости от анатомического взаиморасположения НПС и НД выделяют несколько морфологических типов ПЖП.

Период расслабления ПЖП (с) — время снижения давления ПЖП, которое начинается одновременно с раскрытием ВПС, продолжительность анализируемого окна устанавливается автоматически и составляет 10 с.

Суммарное давление расслабления (СДР, мм рт. ст.) — давление, которое сохраняется в период расслабления ПЖП. Анализируется в течение 10 с, из которого автоматически выбирается период с наименьшим давлением общей длительностью 4 с. Высчитывают средний показатель относительно базового давления в желудке.

Интрабрюшное давление в полости пищевода — давление в столбе болюса, которое создается при его сдавлении стенками пищевода.

Переходная зона (см) — область с наименьшим давлением, разделяющая грудной отдел пищевода на проксимальный и дистальный сегменты.

Разрыв сокращения (см) — участок сокращения стенки пищевода с давлением менее 20 мм рт. ст., который считается «выпавшим» из сокращения.

Точка замедления сокращения (ТЗС) — точка, в которой происходит замедление распространения перистальтической волны в дистальном направлении. В случае наличия изолированного

одномоментного повышения давления, критерии которого будут описаны ниже, замедление сокращения определяется на контурном графике в месте регистрации давления выше 50 мм рт. ст.

Латентный период дистального сегмента (ЛПДС, с) — интервал от начала раскрытия ВПС до появления точки замедления сокращения.

Интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС, мм рт. ст.×с×см) — показатель, характеризующий изменение давления (мм рт. ст.), которое создается дистальным сегментом пищевода за 1 с времени на участке длиной 1 см. В расчет принимается давление от 20 мм рт. ст. по шкале давления до максимального.

5. Изменения двигательной функции пищевода, рассматриваемые вне Чикагской классификации

Несмотря на то что Чикагская классификация — это основной инструмент диагностики нарушений двигательной функции пищевода, на сегодняшний день не все выявляемые изменения могут быть систематизированы в пределах ее границ.

Морфологические типы пищеводно-желудочного перехода, включая грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, рассмотрены в последней версии ЧК, но при этом не внесены в диагностический алгоритм. Показатели, характеризующие функциональное состояние НПС и имеющие большое патогенетическое значение, а именно ПРНПС, кардиоспазм или снижение давления НПС, при формировании заключения рекомендуется описывать отдельно от основного манометрического диагноза.

Состояния после хирургических вмешательств на области пищевода и пищеводно-желудочного перехода исключены из анализа в рамках Чикагской классификации. Заключение формируется отдельно исходя из нормативных показателей для постоперационных состояний [19, 20].

Вторичные изменения перистальтики пищевода при системных заболеваниях неспецифичны, зависят от степени тяжести основного заболевания. Манометрическое заключение носит описательный характер.

Разработаны манометрические критерии анализа данных комбинированной импеданс-манометрии для проведения дифференциальной диагностики гастральной, супрагастральной и незавершенной гастральной отрыжки, нарушения транзита болюса по пищеводу [21–23].

При выявлении нарушений двигательной функции пищевода в ряде случаев рекомендуется проведение дополнительных провокационных тестов, а именно теста быстрых глотков и быстрого питья, теста с приемом твердой пищи, которые будут описаны ниже [24].

II. ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ МАНОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Предварительно перед проведением МВР рекомендуется выполнить эндоскопическое исследование для исключения тяжелых поражений слизистой оболочки (эрозивный эзофагит С/D по Лос-Анджелесской классификации), механической обструкции (стриктура, опухоль, инородное тело в пищеводе), а при жалобах на боль в грудной клетке и **кардиологическое обследование**. При отсутствии возможности проведения эндоскопии выполняется **рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария** [8, 10, 25, 26].

При проведении исследования врач дает манометрическое заключение нарушения двигательной функции пищевода, которое может соответствовать ряду клинических диагнозов, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагоспазм, ахалазия кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, системная склеродермия, полимиозит, рассеянный склероз, заболевания щитовидной железы и другие.

Показания к проведению манометрии пищевода высокого разрешения:

1. Дисфагия.

Цель исследования — исключить эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод, ахалазию кардии, фрагментированную, неэффективную перистальтику или ее отсутствие как возможные причины формирования симптома.

2. Боль в грудной клетке некардиогенного происхождения.

Цель исследования — исключить гипермоторные нарушения пищевода, такие как эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод, а также ахалазию кардии, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) как возможные причины формирования симптома.

3. Обследование пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (в том числе определение уровня НПС перед проведением рН/рН-импедансометрии).

4. Предоперационное обследование больных ГЭРБ.

5. Оценка эффективности хирургического лечения: функционирование фундопликационной манжеты и исключение рецидива ГПОД, адекватность проведенной пневмокардиодилатации, миотомии или пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ) у больных ахалазией кардии и исключение рецидива АК.

6. Определение степени нарушения двигательной функции пищевода у больных с системными заболеваниями.

7. Отрыжка (дифференциальный диагноз между функциональным гастродуоденальным заболеванием и симптомом основного заболевания).

8. Синдром руминации.

III. ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

1. Морфология пищеводно-желудочного перехода представлена тремя типами в Чикагской классификации

Зона пищеводно-желудочного перехода представлена собственно НПС и НД. При проведении МВР зона пищеводно-желудочного перехода имеет характерный волнообразный вид. Величина давления меняется в зависимости от смещения диафрагмы во время дыхания. Во время вдоха в грудной полости давление снижается, что приводит к небольшому смещению сфинктера проксимально через отверстие в диафрагме, а при выдохе давление в грудной полости увеличивается и сфинктер вновь смещается к исходному положению относительно ножек диафрагмы.

Манометрия позволяет визуализировать оба компонента, формирующих давление покоя пищеводно-желудочного перехода. При этом давление покоя НПС, образованного гладкой мускулатурой, имеет относительно постоянную величину, а давление НД увеличивается на вдохе, что усиливает барьер и предотвращает возникновение рефлюкса, когда внутригрудное давление становится отрицательным. В норме область пищеводно-желудоч-

ного перехода представлена единой зоной высокого давления, которая на вдохе не разделяется на два пика. Измерение давления покоя производится в период, исключая глотки в течение 30 с, охватывает несколько дыхательных циклов, что позволяет учесть изменения давления при различной глубине дыхания. Нормативные показатели рассчитаны в группах здоровых добровольцев для разных манометрических систем [8, 27].

В соответствии с манометрическими критериями выделяют **три типа пищеводно-желудочного перехода** (рис. 4):

- **I тип** — соответствует норме ПЖП. Характеризуется единой зоной высокого давления. ТИД определяется у проксимального края НПС. Так как давление в желудке составляет в среднем 10–12 мм рт. ст., то минимальное давление покоя пищеводно-желудочного перехода, способное поддерживать градиент давления между пищеводом и желудком, составляет 10 мм рт. ст.;

- **II тип** — соответствует пограничному с нормой состоянию. Наблюдаются две зоны высокого давления, представленные НПС и НД, разделение между ними составляет не более 2 см, а давление

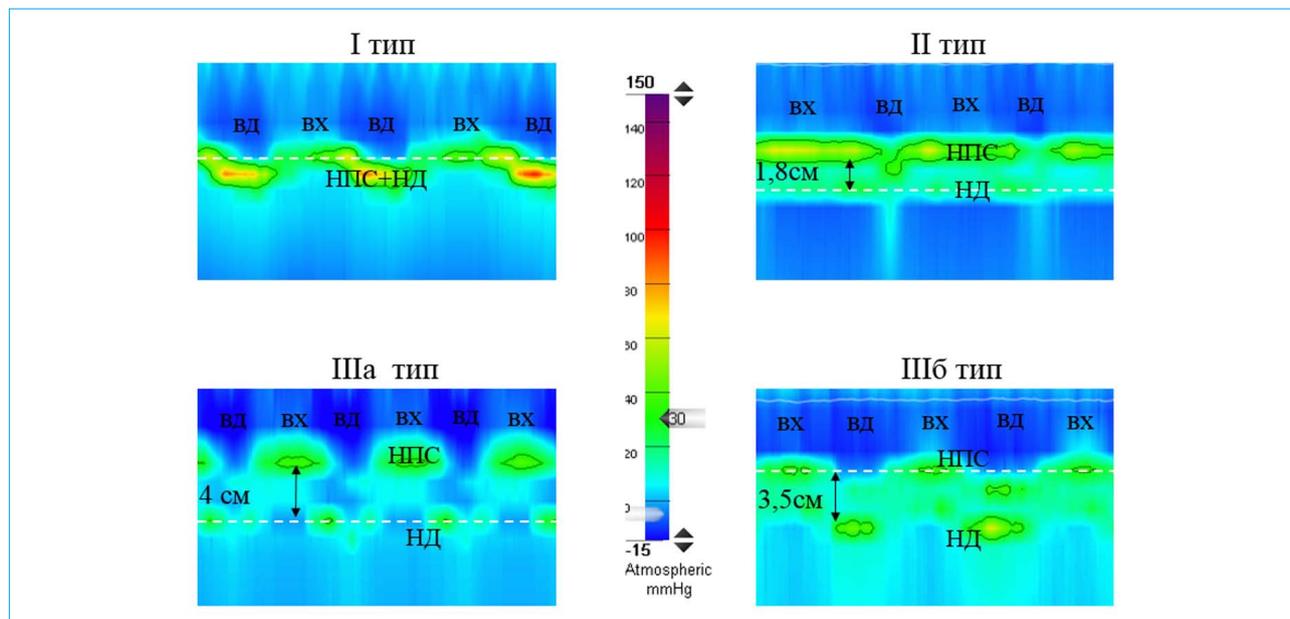


Рис. 4. Манометрия высокого разрешения. Морфологические типы пищеводно-желудочного перехода (описание в тексте)

Fig. 4. High-resolution manometry. Esophagogastric junction (EGJ) morphology subtypes (description provided in text)

между зонами выше, чем в желудке. ТИД находится на уровне НД;

• **III тип** — это грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Для IIIa типа («открытая» ГПОД) характерно разделение зон НПС и НД более чем на 2 см, при этом давление между ними ниже или равно давлению в желудке, а ТИД располагается на уровне НД. IIIб тип («закрытая» ГПОД) диагностируется также при разделении НПС и НД более чем на 2 см, но в этом случае давление между зонами равно давлению в желудке, а ТИД локализована на уровне НПС. Если у пациента регистрируется III морфологический тип, то зона давления, создаваемая НД, исключается из обсчета давления покоя сфинктера. Доказано, что при II и III морфологических типах пищеводно-желудочного перехода у больных ГЭРБ достоверно чаще регистрируется гастроэзофагеальный рефлюкс [8, 28].

2. Чувствительность и специфичность манометрического метода исследования в диагностике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

МВР позволяет выявить аксиальную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. По данным научных работ, чувствительность и специфичность манометрии составляют 92,0–94,3 и 91,5–95,0 % соответственно по сравнению эндоскопическим и рентгенологическим методами исследования (соответственно 73 и 73 %). Кроме того, была выявлена высокая положительная (92,6 %) и отрицательная (93,5 %) прогностическая ценность МВР [29, 30].

3. Манометрия высокого разрешения — один из основных методов диагностики нарушений проходимости пищеводно-желудочного перехода

Суммарное давление расслабления, основной параметр, характеризующий проходимость пищеводно-желудочного перехода, представляет собой то остаточное давление, которое сохраняется во время глотка в области НПС при его неполном раскрытии. В случае если значение показателя СДР выше нормы, но регистрируется нормальное сокращение или неэффективная перистальтика грудного отдела пищевода, пациенту ставят манометрический диагноз нарушения проходимости пищеводно-желудочного перехода (рис. 5). Также может регистрироваться изолированное одномоментное повышение давления в пищеводе. Состояние нарушения проходимости ПЖП можно рассматривать как начальную стадию развития ахалазии кардии, манифестацию скользящей или параэзофагеальной ГПОД, но также следует исключать причину возможной механической обструкции (стеноз пищевода, опухоль кардиоэзофагеального перехода, наложение чрезмерно тугой манжеты при фундопликации и др.). Результаты обследования позволяют индивидуально выбрать наиболее эффективный метод лечения, определить прогноз рецидива заболевания [8, 31, 32].

МВР считается наиболее достоверным методом диагностики ахалазии кардии [12, 32–34].

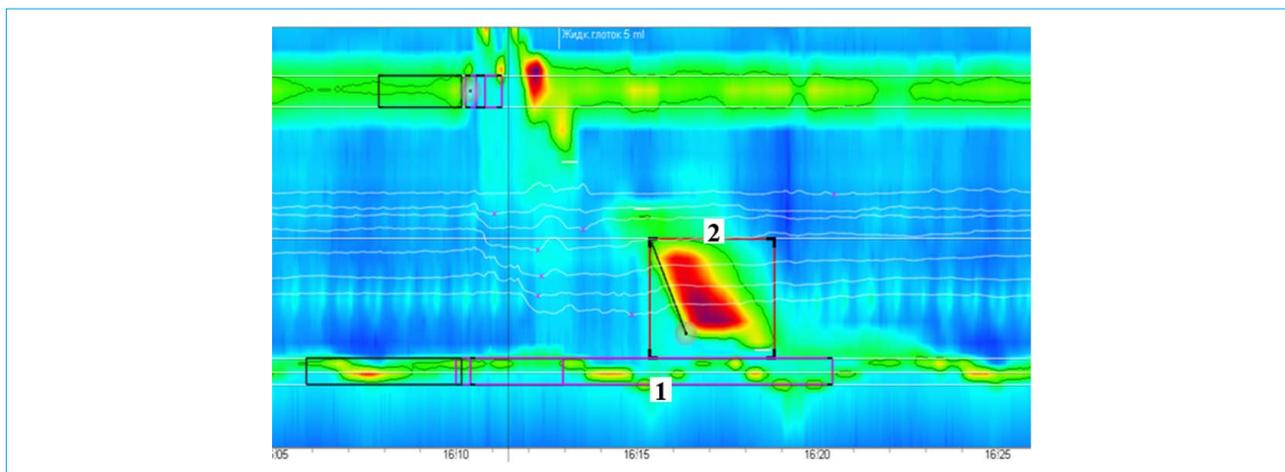


Рис. 5. Манометрия высокого разрешения. Нарушение проходимости пищеводно-желудочного перехода. 1 — повышение суммарного давления расслабления до 30 мм рт. ст.; 2 — нормальное перистальтическое сокращение грудного отдела пищевода

Fig. 5. High-resolution manometry. EGJ outflow obstruction. 1 — IRP elevation to 30 mm Hg; 2 — normal esophageal peristalsis

IV. НАРУШЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

1. Основные нарушения перистальтики: спастические нарушения двигательной функции пищевода (дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный пищевод) и отсутствие перистальтики

В основе регуляции моторики пищевода лежит взаимодействие нервных и гуморальных факторов. При нарушении координированного действия тормозящих и возбуждающих систем регуляции возникает патологическая сократительная активность, проявляющаяся гипер- или гипомоторной дискинезией [35, 36].

Эзофагоспазм (ЭС) относится к гипермоторным дискинезиям пищевода. Принято различать первичный (идиопатический) и вторичный (рефлекторный) эзофагоспазм. По распространенности выделяют сегментарную и диффузную формы заболевания [37].

В основе развития первичного эзофагоспазма лежит нарушение равновесия тормозящих и возбуждающих нейронов межмышечного нервного сплетения. Полагают, что при сегментарном варианте поражаются тормозящие нейроны межмышечного нервного сплетения, нейротрансмиттером для которых служит оксид азота. При диффузной (гиперконтрактивной) форме может происходить избыточная активация возбуждающих нейронов (медиатор ацетилхолин). Не исключено, что триггером первичного ЭС выступает психоэмоциональный фактор [38].

При вторичном ЭС спастические сокращения стенки пищевода возникают в результате рефлексов со слизистой оболочки пищевода, например в ответ на воздействие рефлюктата у пациентов

с ГЭРБ, у больных с эзофагитами различной этиологии и др. Эзофагоспазм может развиваться как осложнение после фундопликации в случае формирования чрезмерно тугон манжеты (рис. 6А).

При сегментарном эзофагоспазме основным симптомом чаще бывает дисфагия полужидкой или содержащей много клетчатки пищей. Диффузный ЭС манифестирует остро возникающей интенсивной болью в нижней трети грудины, быстро поднимающейся вверх к шее, что требует проведения дифференциального диагноза со стенокардией. Для него характерно возникновение парадоксальной дисфагии, когда твердая пища проходит лучше, чем жидкая [39].

МВР и рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария являются основными методами диагностики эзофагоспазма, дополняющими друг друга. В большинстве случаев спазм пищевода не постоянен, поэтому отсутствие в процессе проведения исследования рентгенологических или манометрических признаков полностью не исключает наличия заболевания [37, 40].

В соответствии с манометрической классификацией эзофагоспазм разделяется на две формы: дистальный эзофагоспазм и гиперконтрактивный пищевод [8]:

- **Дистальный эзофагоспазм:** преждевременное сокращение, характеризующееся уменьшением времени латентного периода дистального сегмента <4,5 с. Может сопровождаться незавершенным транзитом болюса (рис. 6Б).

- **Гиперконтрактивный пищевод:**
 - интегральная сократимость дистального сегмента >8000 мм рт. ст.хсхсм;

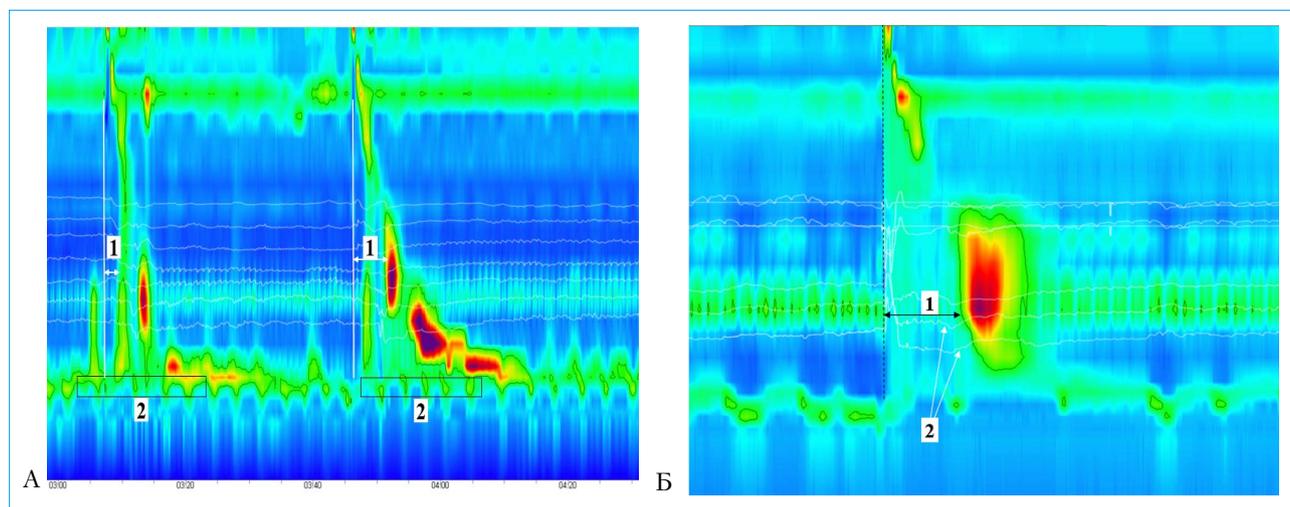


Рис. 6. Манометрия высокого разрешения. Дистальный эзофагоспазм (вторичный). А: пациент с жалобами на дисфагию после фундопликации (вторичный эзофагоспазм). Одновременное преждевременное сокращение пищевода (1 – ЛПДС <4,5 с). Регистрируется нарушение проходимости пищеводно-желудочного перехода (2 – СДР 25 мм рт. ст.), возникшее вследствие формирования «тугой» фундопликационной манжеты. Б: пациент ГЭРБ с жалобами на изжогу. Одновременное преждевременное сокращение пищевода (1 – ЛПДС <4,5 с). По данным импедансометрии: 2 – незавершенный транзит болюса
Fig. 6. High-resolution manometry. Distal esophageal spasm (secondary). A: complaints of dysphagia after fundoplication (secondary esophageal spasm). Simultaneous premature esophageal contraction (1 – DL <4.5 s). EGJ outflow obstruction (2 – IRP 25 mm Hg) due to «tight» fundoplication cuff. Б: complaints of heartburn in gastroesophageal reflux disease (GERD). Simultaneous premature esophageal contraction (1 – DL <4.5 s) Impedance: 2 – incomplete bolus transit

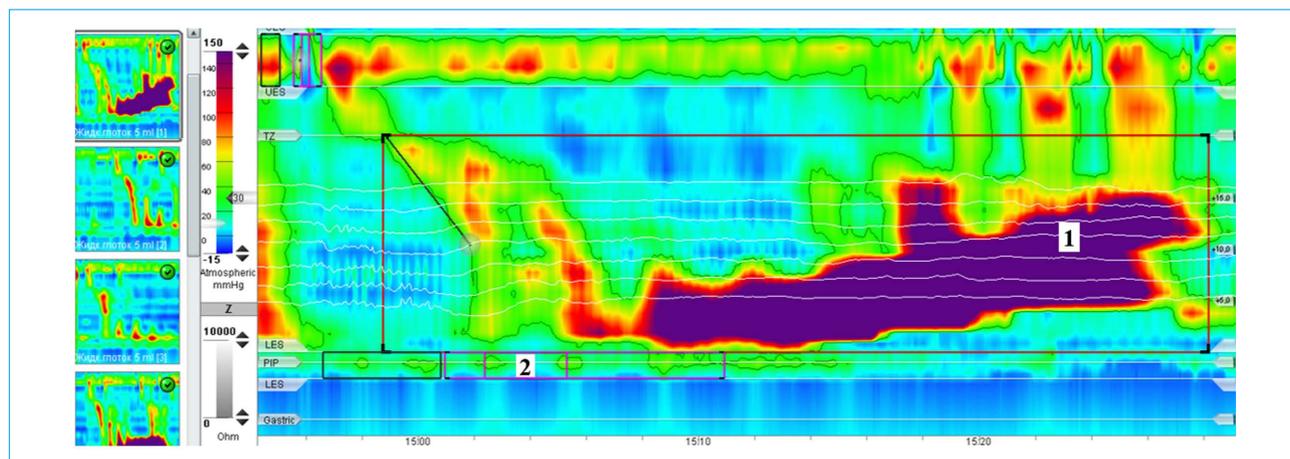


Рис. 7. Манометрия высокого разрешения. Гиперконтрактильное сокращение (осложнение после фундопликации по Ниссену) у пациента с жалобами на дисфагию любой пищей и постоянную боль в грудной клетке. 1 – ИСДС 42 505 мм рт. ст.хсхсм сочетается с нарушением проходимости пищеводно-желудочного перехода (2), СДР 25 мм рт. ст.
Fig. 7. High-resolution manometry. Hypercontractile esophagus (complication after Nissen fundoplication) in patient with severe dysphagia and persistent chest pain. 1 – DCI 42 505 mm Hgхsхсм combined with EGJ outflow obstruction (2), IRP 25 mm Hg.

- для постановки диагноза необходимо за время исследования зарегистрировать $\geq 20\%$ сокращений с указанными значениями ИСДС.

В англоязычной литературе этот манометрический термин обозначают как Jackhammer esophagus. Это состояние характеризуется жалобами па-

циента на дисфагию, выраженную боль в грудной клетке [41].

Гиперконтрактильное сокращение может сочетаться с нарушением проходимости пищеводно-желудочного перехода (рис. 7) [42].

Реже диагностируется идиопатическая форма заболевания (рис. 8) [43].

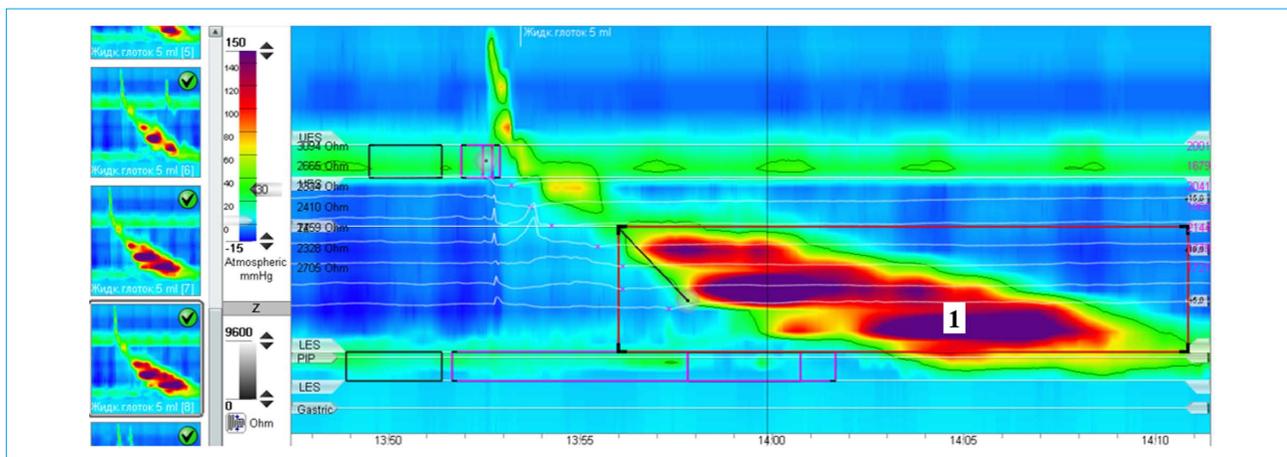


Рис. 8. Манометрия высокого разрешения. Гиперконтрактивное сокращение (идиопатическая форма) у пациента с жалобами на дисфагию твердой пищи. 1 – ИСДС 8473 мм рт. ст.×с×см
 Fig. 8. High-resolution manometry. Hypercontractile esophagus (idiopathic type) in patient with complaints of dysphagia for solid food. 1 – DCI 8473 mm Hg×s×cm

К гипомоторной дискинезии пищевода относится отсутствие перистальтики, которое диагностируется только у больных и не определяется у здоровых лиц.

• **Отсутствие перистальтики:**

- в 100 % глотков нет сокращений пищевода (ИСДС <100 мм рт. ст.) при нормальных показателях СДР (рис. 9).

Чаще отсутствие перистальтики диагностируют у пациентов с ГЭРБ, особенно при тяжелом течении заболевания с рецидивирующим эрозивным эзофагитом. Дифференциальный диагноз проводят с поражениями пищевода при системных (склеро-

дермия, полимиозит, рассеянный склероз), эндокринологических заболеваниях (тиреотоксикоз), а также ахалазии кардии [27].

2. Незначительные нарушения перистальтики: неэффективная и фрагментированная перистальтика

• **Неэффективная перистальтика** – это гетерогенное нарушение двигательной функции пищевода, которое не всегда сопровождается клинической симптоматикой. По данным МВР, в популяции определяется в 20–30 % случаев, а среди пациентов с ГЭРБ – у 49,4 % пациентов.

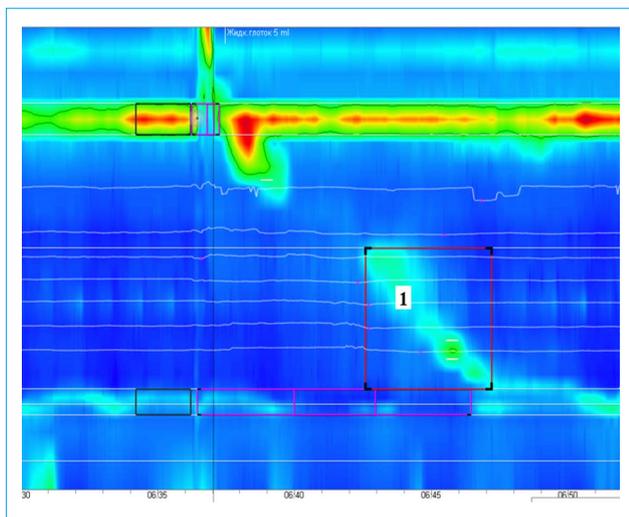


Рис. 9. Манометрия высокого разрешения у больного эрозивной формой ГЭРБ, пищеводом Барретта СЗМ5 по Пражской классификации. 1 – отсутствие перистальтики, ИСДС снижена до 10 мм рт. ст.×с×см (при норме >100)
 Fig. 9. High-resolution manometry in patient with erosive GERD, СЗМ5 Barrett's esophagus according to Prague classification. 1 – failed peristalsis, DCI reduced to 10 mm Hg×s×cm (normal >100)

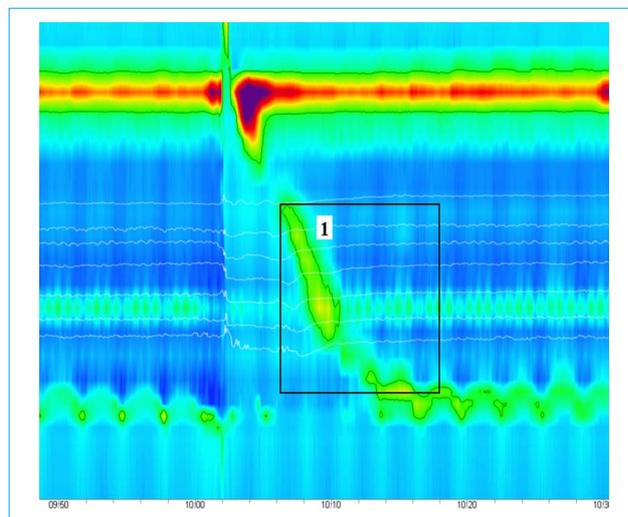


Рис. 10. Манометрия высокого разрешения. Неэффективная перистальтика пищевода. 1 – ИСДС 220 мм рт. ст.×с×см. Разрыв сокращения менее 5 см
 Fig. 10. High-resolution manometry. Ineffective esophageal motility. 1 – DCI 220 mm Hg×s×cm. Contraction break <5 cm

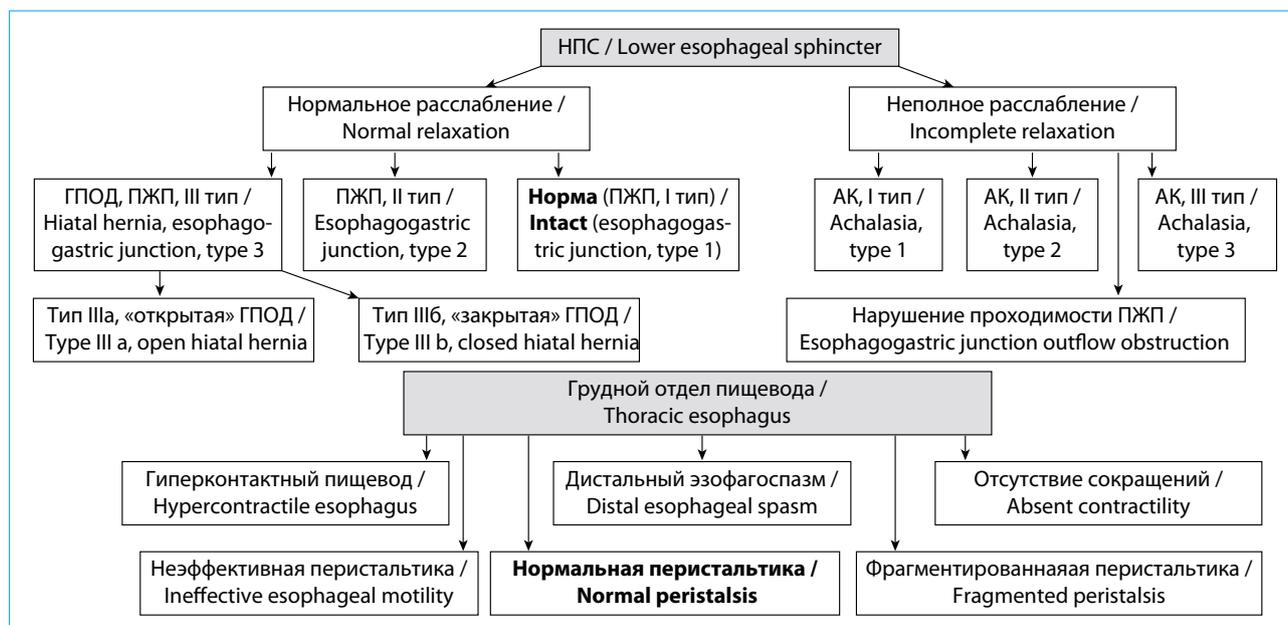


Рис. 11. Алгоритм анализа двигательной функции пищевода [18]

Fig. 11. Algorithm for esophagus motor function analysis [18]

Заключение о наличии неэффективной перистальтики правомочно при регистрации неэффективных сокращений в ≥ 50 % глотков с ИСДС < 450 мм рт. ст.хсхсм (рис. 10).

Предложено ввести дополнительный критерий оценки степени тяжести состояния: ≥ 70 % неэффективных глотков указывают на тяжелое течение заболевания [44].

- **Фрагментированная перистальтика** — увеличение длины разрыва сокращения стенки пищевода (фрагментированное сокращение) > 5 см в ≥ 50 % глотков с ИСДС > 450 мм рт. ст.хсхсм.

V. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТОВ

1. Тест быстрых глотков предоставляет дополнительную информацию о наличии резерва сократительной способности пищевода

Тест быстрых глотков (ТБГ), включающий 5 последовательных глотков воды по 2 мл каждый с интервалом между ними в 2–3 с, служит для оценки резерва сократительной способности грудного отдела пищевода, что позволяет прогнозировать вероятность возникновения осложнений в постоперационном периоде после антирефлюксного хирургического лечения, в частности прогрессирования ослабления перистальтики и развития дисфагии [8].

Нормальный результат теста: ингибирование перистальтики пищевода во время фазы глотания и усиленное перистальтическое сокращение (резерв сокращения) по окончании фазы глотания (рис. 12А).

Получить дополнительные данные у больных с неэффективной перистальтикой можно, применив провокационные тесты быстрых глотков, с твердой пищей, быстрого питья. Внедрение новых методик, например измерение базального импеданса слизистой, позволит в дальнейшем выделить отдельные фенотипы, соответствующие неэффективной перистальтике [44, 45].

При проведении исследования двигательной функции пищевода методом МВР следует использовать алгоритм, представленный на рисунке 11.

ИСДС в ответ на серию глотков выше, чем в ответ на одиночный глоток воды: ИСДС во время ТБГ / среднее значение ИСДС 10 стандартных глотков ≥ 1 .

Отсутствие рефлекса торможения: регистрируется гиперконтрактивное сокращение, что может указывать на предрасположенность пациента к эзофагоспазму (рис. 12Б).

Отсутствие резерва сократительной способности: после последнего глотка отсутствует или регистрируется ослабленное перистальтическое сокращение (ИСДС < 450 мм рт. ст.хсхсм). У пациентов с неэффективной перистальтикой может служить предиктором увеличения времени пищеводного клиренса и % времени с рН < 4 , нарушения транзита болюса, развития постоперационной обструкции ПЖП, прогрессирования ослабления перистальтики (рис. 12В) [44, 46–49].

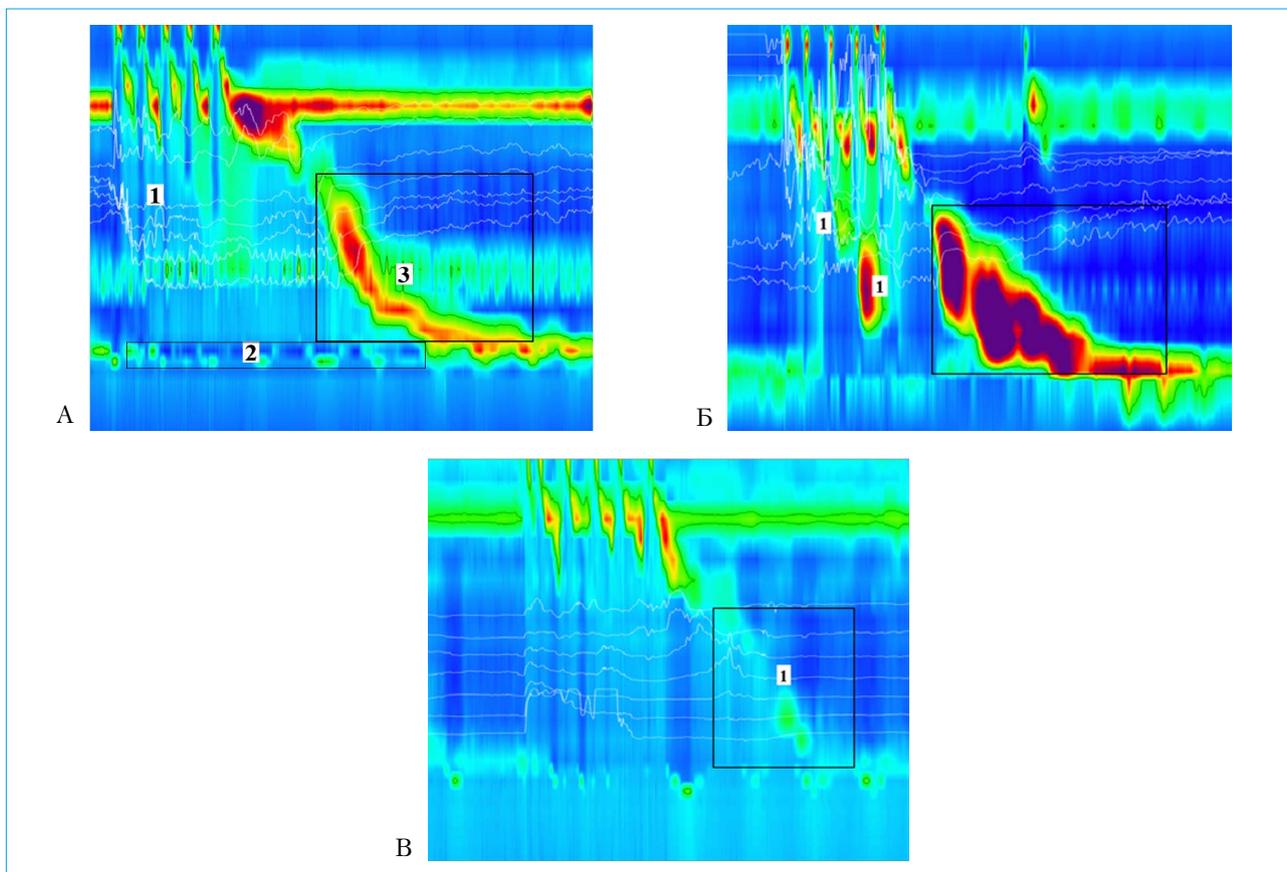


Рис. 12. Манометрия высокого разрешения. Тест быстрых глотков. А: нормальный результат теста, демонстрирующий ингибирование перистальтики пищевода (1) и расслабление НПС (2) во время фазы глотания с последующим усиленным сокращением грудного отдела и НПС после последнего глотка (3). Б: отсутствие рефлекса торможения: гиперконтрактивная перистальтика в фазу глотания (1). В: отсутствие сокращения грудного отдела пищевода после фазы глотания (1)

Fig. 12. High-resolution manometry. Multiple Rapid Swallow test. A: normal test result showing inhibition of esophageal peristalsis (1) and LES relaxation (2) during swallowing followed by excited esophageal and LES contraction after last swallow (3). Б: no inhibition reflex: hypercontractile peristalsis during swallowing (1). В: failed esophageal peristalsis after swallowing (1)

2. Тест быстрого питья воды позволяет оценить проходимость пищеводно-желудочного перехода и исключить его обструкцию

Тест быстрого питья включает в себя прием пациентом 200 мл жидкости методом последовательных глотков за период времени до 30 с [50]. Для выполнения теста у пациентов с выраженной дисфагией был предложен модифицированный вариант: 100–200 мл воды выпивается методом последовательных глотков в режиме, максимально соответствующем обычному приему жидкости [27]. Дополнительный провокационный тест рекомендуется назначать пациентам с жалобами на дисфагию, он позволяет выявить нарушение проходимости пищеводно-желудочного перехода и провести дифференциальный диагноз с ахалазией кардии [27, 51].

Во время анализа результатов теста оценивается (рис. 13) [24]:

- 1) раскрытие пищеводно-желудочного перехода (суммарное давление расслабления);
- 2) торможение сокращения грудного отдела пищевода в фазу глотания;
- 3) эффективность сокращения грудного отдела пищевода по окончании фазы глотания.

Эффективное сокращение по окончании фазы глотания: скоординированное перистальтическое сокращение пищевода с ИСДС >450 мм рт. ст. \times с \times см и разрывом сокращения <5 см при изобарном контуре 20 мм рт. ст., возникающее не позднее 30 с после последнего тестового глотка. За время исследования желательно провести тест дважды для последующего расчета коэффициента эффективности сокращения, который в норме ≥ 1 . Коэффициент рассчитывается как отношение среднего значения ИСДС (по результату 2 тестов быстрого питья) к среднему значению ИСДС 10 стандартных глотков.

В норме в ответ на тест определяется:

- раскрытие ПЖП в фазу глотания;
- торможение перистальтики грудного отдела пищевода в фазу глотания;
- эффективное сокращение по окончании фазы глотания.

При нарушении двигательной функции пищевода в ответ на тест определяются:

- нарушение раскрытия ПЖП (СДР выше нормы) и/или наличие одновременного повышения давления в пищеводе,
- отсутствие торможения перистальтики грудного отдела пищевода в фазу глотания,
- неспособность генерировать эффективное сокращение по окончании фазы глотания.

У больных с АК III типа, эзофагоспазмом, гипермоторными нарушениями отсутствует торможение перистальтики в фазу глотания ($p < 0,01$).

Отсутствие полного раскрытия пищевода-желудочного перехода во время теста быстрого питья может рассматриваться как маркер ахалазии кардии и нарушения проходимости ПЖП. Повышение СДР выше 12 мм рт. ст. подтверждает диагноз ахалазии кардии (чувствительность – 85 %, специфичность >95 %).

Следует помнить, что результаты дополнительного исследования не оцениваются в соответствии с Чикагской классификацией, и нормативные показатели зависят от типа зонда и используемого программного обеспечения.

3. Тест с твердой пищей помогает выявить нарушения перистальтики, которые не определяются во время стандартных глотков воды

В сомнительных случаях для подтверждения диагноза пациенту дополнительно проводится тест глотков с пищей твердой консистенции. Выполнение этого исследования показано пациентам

со стойкими жалобами при отсутствии нарушений перистальтики во время исследования, выполненного по стандартному протоколу, у больных, которые предъявляют жалобы на затруднение глотания и/или прохождения только твердой пищи.

Для применения в ежедневной клинической практике в качестве тестового приема пищи предложено использовать подсушенный хлеб, крекеры, яблоки, бананы (порция размером 1 см³). Второй вариант тестирования возможен с пробным завтраком (200 г), съедаемым пациентом в течение 8 минут. Доказано, что включение в стандартный протокол тестовых глотков с твердой пищей достоверно повышает диагностическую значимость МВР ($p < 0,0001$) [52–54].

На рисунке 14 представлены данные манометрии пациента с жалобами на дисфагию твердой пищей, у которого при выполнении дополнительного теста выявлен эзофагоспазм.

Тест считается положительным, когда у больного выявляются новые изменения двигательной функции пищевода или происходит реклассификация найденных ранее изменений в сторону более тяжелой формы заболевания.

В настоящее время адаптированы пороги нормативных значений Чикагской классификации для теста, выполняемого с приемом твердой пищи с целью подтверждения диагноза ахалазии кардии, нарушения проходимости ПЖП, эзофагоспазма, гиперконтрактивного пищевода, отсутствия перистальтики, а также незначительных нарушений двигательной функции (неэффективной перистальтики) [54].

Кроме того, при обследовании здоровых добровольцев на основе ключевых параметров манометрии высокого разрешения разработаны диагностические критерии для постановки диагноза пациентам, имеющим нормальные значения двигательной функции пищевода по стандартному протоколу ЧК [55, 56].

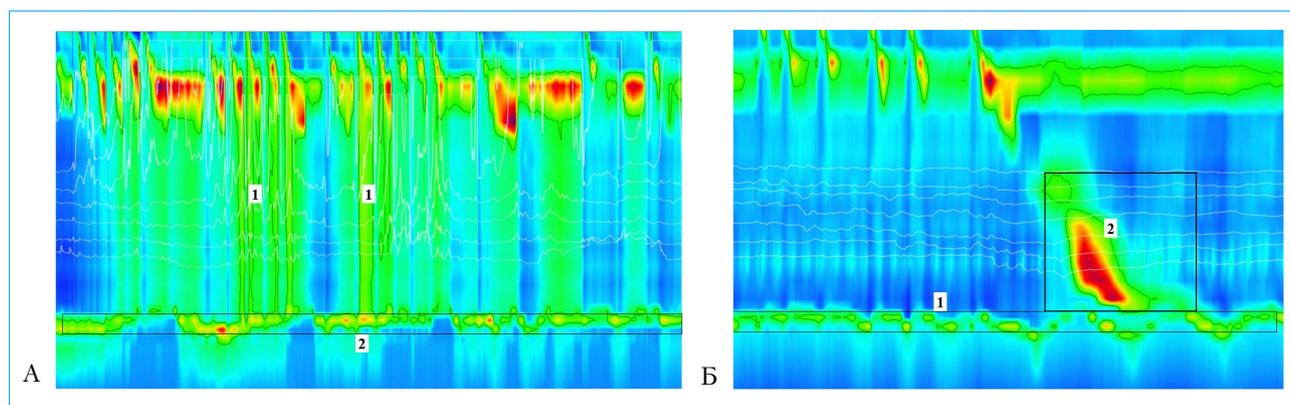


Рис. 13. Манометрия высокого разрешения. Тест быстрого питья у больного ахалазией кардии (А) и с нарушением проходимости ПЖП (Б). А: отсутствуют торможение сокращения (1), раскрытие НПС в фазу глотания (СДР 45 мм рт. ст.) (2), эффективное сокращение пищевода после окончания фазы глотания.

Б: отсутствует раскрытие НПС в фазу глотания (1), но зарегистрировано нормальное сокращение грудного отдела пищевода через 5 с после окончания фазы глотания (2)

Fig. 13. High-resolution manometry. Rapid Drink Challenge test in patient with achalasia (A) and EGJ outflow obstruction (B). A: no contraction inhibition (1), LES opening during swallowing (IRP 45 mm Hg) (2), effective esophageal contraction after swallowing. Б: failed LES opening during swallowing (1) but with normal esophageal contraction in 5 s after swallowing (2)

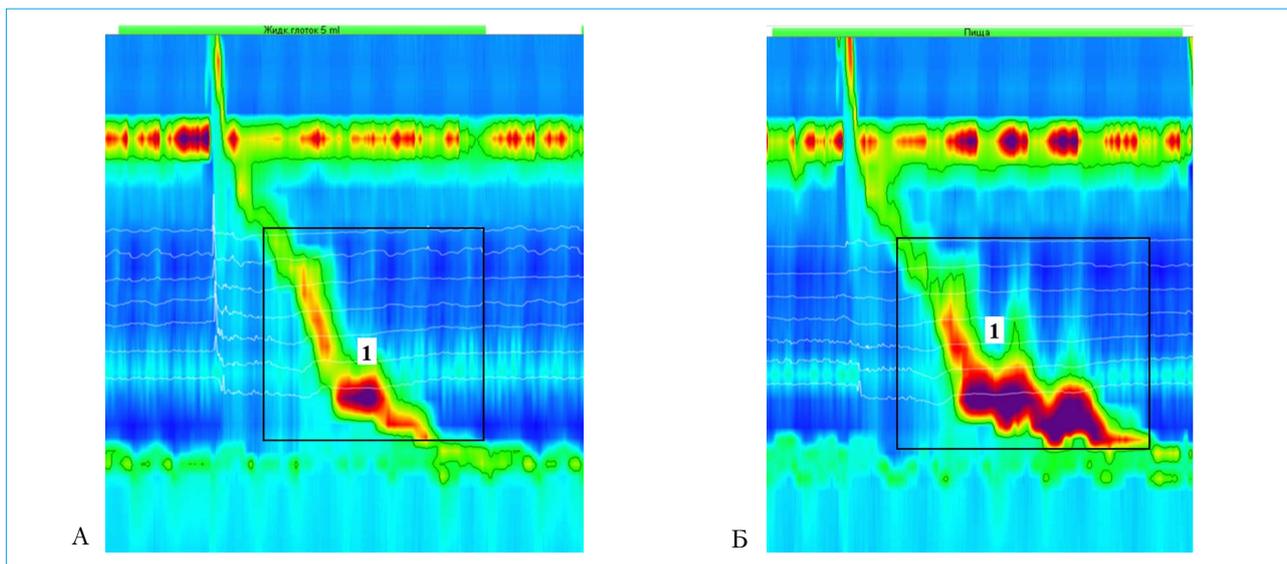


Рис. 14. Манометрия высокого разрешения пациента с жалобами на дисфагию при приеме твердой пищи. А: стандартный тестовый глоток воды, зарегистрирована нормальная перистальтика пищевода (1). Б: глоток твердой пищи (крекер), зарегистрирован эзофагоспазм (1)
 Fig. 14. High-resolution manometry in patient with dysphagia for solid food. A: standard test water swallow, normal esophageal peristalsis (1). Б: swallow of solid food (cracker), esophagospasm (1)

VI. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ. КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПИЩЕВОДА ПРИ ГЭРБ

Проведение манометрии высокого разрешения показано в ряде случаев пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [4, 27].

1. Выявление первичных и вторичных нарушений двигательной функции пищевода, определяющих прогноз течения заболевания и тактику лечения

Исследование двигательной функции пищевода у пациента ГЭРБ проводится в три этапа:

1) изучается морфология пищеводно-желудочного перехода (снижение давления покоя НПС, деструктуризация пищеводно-желудочного перехода и образование ГПОД, учащение ПРНПС, сопровождающихся гастроэзофагеальным рефлюксом). При составлении заключения морфологические характеристики пищеводно-желудочного перехода описывают в соответствии с представленной выше методикой;

2) проводится диагностика эффективности перистальтической активности грудного отдела пищевода.

У больных ГЭРБ чаще, чем в популяции, диагностируют гипомоторные дискинезии пищевода: неэффективную, фрагментированную перистальтику или ее полное отсутствие. Доказано, что только тяжелой форма неэффективной перистальтики ($\geq 70\%$ неэффективных глотков) у ряда пациентов может привести к нарушению транзита болюса, замедлению пищеводного клиренса. В этой группе пациентов чаще регистрируется повышение % времени $\text{pH} < 4$, более значительное в ночное время,

что доказано при проведении рН-импедансометрии. По данным ЭГДС диагностируются более тяжелые формы эзофагита, пищевод Барретта [44, 57].

Пациентов ГЭРБ могут беспокоить изжога, регургитация, боль в грудной клетке, дисфагия, но достоверные корреляционные связи между интенсивностью симптомов и степенью выраженности гипомоторной дискинезии не выявлены [44].

Однако определяется достоверная корреляция между кашлем у пациентов ГЭРБ и наличием фрагментированной перистальтики, что объясняется локализацией участка разрыва сокращения и нарушением пищеводного клиренса именно в дистальных участках пищевода [58].

Отсутствие перистальтики — это самая тяжелая форма гипомоторной дискинезии пищевода и сопряжена с наиболее тяжелым течением ГЭРБ. Диагностируется у 3,2 % пациентов, направленных на хирургическое лечение [27, 57].

Помимо гипомоторной дискинезии грудного отдела пищевода у больных ГЭРБ может определяться и гипермоторная дискинезия — вторичный эзофагоспазм, возникающий вследствие раздражения слизистой оболочки пищевода рефлюктом. Дополнительным подтверждающим критерием рефлюксного генеза эзофагоспазма будет верификация гастроэзофагеального рефлюкса при проведении комбинированной импеданс-манометрии или рН-импедансометрии [59–62];

3) определяется резерв сократительной способности пищевода методом теста быстрых глотков в соответствии с представленной выше методикой.

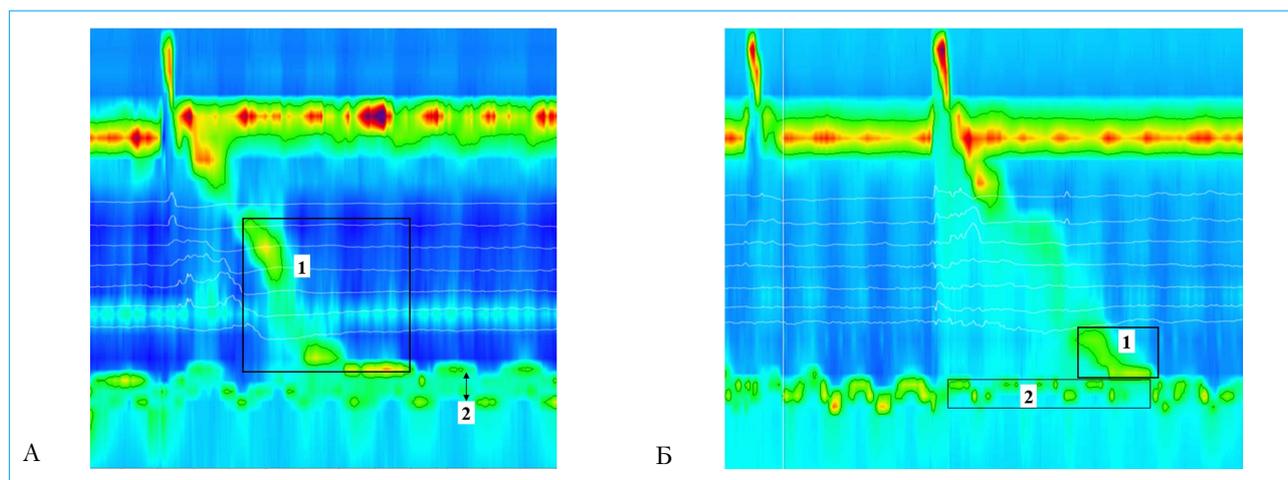


Рис. 15. Манометрия высокого разрешения больного ГЭРБ с ГПОД до (А) и спустя 8 месяцев после (Б) хирургического лечения. А: 1 – неэффективная перистальтика пищевода. III тип пищеводно-желудочного перехода, 2 – ГПОД – расхождение НПС и НД до 3,1 см. Б: 1 – прогрессирование ослабления перистальтики, 2 – неполное раскрытие пищеводно-желудочного перехода. Жалобы на дисфагию
 Fig. 15. High-resolution manometry in GERD patient with hiatal hernia (HH) before (A) and 8 months after (B) surgical treatment. A: 1 – ineffective esophageal motility. Type III EGJ, 2 – HH – spread of LES and crural diaphragm (CD) to 3.1 cm. B: 1 – progression of peristalsis weakening, 2 – incomplete EGJ opening. Complaints of dysphagia

2. Манометрия пищевода должна проводиться пациентам перед планируемым хирургическим антирефлюксным лечением

Манометрия высокого разрешения входит в план обязательного обследования пациентов ГЭРБ перед планируемым хирургическим лечением [63].

А. Проведение исследования позволяет исключить состояния, симптоматически имитирующие ГЭРБ, например ахалазию кардии, синдром руминации, отрыжку [27, 63].

Пациентам с гиперконтрактильным пищеводом, функциональной болью в грудной клетке, ГЭРБ с нормальной функцией пищеводно-желудочного перехода хирургическое лечение не показано. Более того, наличие в дооперационном периоде гипермоторной дискинезии может быть предиктором развития боли в грудной клетке после фундопликации [63].

Б. При выявлении неэффективной перистальтики пищевода необходимо проведение исследования резерва сократительной способности пищевода с целью оценки риска развития постоперационных осложнений (дисфагии) [27].

В. При выявлении неэффективной перистальтики, сопровождающейся отсутствием резерва сократительной способности пищевода, рекомендуется пересмотреть/адаптировать объем проводимого хирургического вмешательства в каждом конкретном случае, чтобы минимизировать риск развития постоперационной дисфагии [49, 63].

Г. Отсутствие перистальтики пищевода можно рассматривать как относительное противопоказание для проведения хирургического антирефлюксного лечения [64].

На рисунке 15 представлены данные манометрии больного с ГЭРБ и ГПОД, демонстрирующие

неэффективную перистальтику пищевода, сопровождающуюся отсутствием резерва сократительной способности пищевода до и после операции по Ниссену. При повторном обследовании пациента выявлено прогрессирование ослабления перистальтики пищевода.

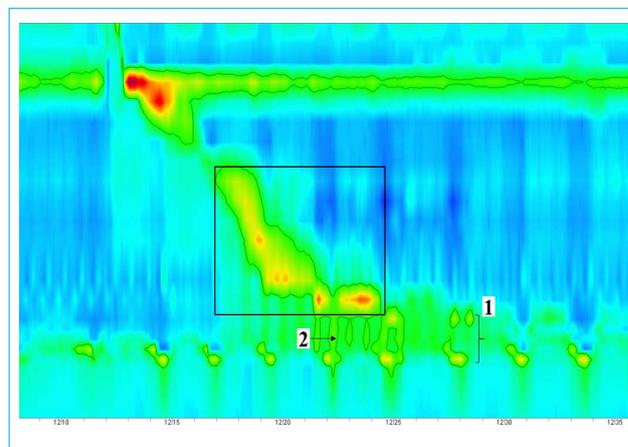


Рис. 16. Манометрия высокого разрешения больного ГЭРБ с сохраняющимися жалобами на изжогу спустя 3 месяца после проведения фундопликации по Ниссену. Фундопликационная манжета неэффективна: во время глотка определяются две зоны высокого давления: 1 – расхождение НПС и НД, 2 – локальное повышение давления в зоне пищеводно-желудочного перехода
 Fig. 16. High-resolution manometry in GERD patient with persisting heartburn complaints 3 months after Nissen fundoplication. Fundoplication cuff ineffective: two high pressure zones observed during swallowing: 1 – spread of LES and CD, 2 – local pressure increase in EGJ

3. Оценка эффективности хирургического лечения

А. Определение состоятельности фундопликационной манжеты.

Б. Исключение рецидива ГПОД.

Тем пациентам, у которых после выполненного хирургического лечения сохраняются жалобы на изжогу или появились жалобы на боль в грудной клетке, дисфагию показано проведение МВР с целью контроля состоятельности фундопликационной манжеты, исключения рецидива ГПОД и нарушений двигательной функции грудного отдела пищевода (рис. 16).

4. Определение уровня расположения НПС перед установкой зонда для рН/рН-импедансометрии

Классификация нарушений двигательной функции пищевода у больных ГЭРБ, диагностированных методом МВР. В ее основе пошаговый алгоритм анализа морфологии пищеводно-желудочного перехода и давления собственно НПС, исследования моторики грудного отдела пищевода, направленного на выявление нормальной, фрагментированной, неэффективной перистальтики или ее отсутствие. При выявлении нарушенной перистальтики рекомендуется проведение дополнительных провокационных тестов (рис. 17) [27].

VII. ВОЗМОЖНОСТИ МАНОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АХАЛАЗИИ КАРДИИ

Ахалазия кардии — идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлексорным раскрытием НПС, перистальтической и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода. Таким образом, клинические проявления связаны с нарушением функционирования как самого сфинктера, так и стенки пищевода. При АК поражается преимущественно периферическое звено — постганглионарные нейроны интрамурального ауэрбаховского сплетения, блуждающие нервы, симпатические нервные стволы и ганглии, в результате чего выпадает рефлекс открытия кардии в ответ на глоток [34].

1. Манометрические критерии постановки диагноза ахалазии кардии

В соответствии с Чикагской классификацией нарушений двигательной функции пищевода выделяют три типа ахалазии кардии (рис. 18).

Основным показателем, характеризующим расслабление НПС, служит *суммарное давление расслабления (СДР)*, значение которого повышено при всех типах ахалазии кардии. Верхняя граница нормы отличается в зависимости от типа манометрического катетера и системы регистрации. Для водно-перфузионного и твердотельного катетеров, специализированного программного обеспечения Medical Measurements Systems (MMS), The Netherlands это значение составляет ≥ 19 мм рт. ст. и >28 мм рт. ст. соответственно [8, 17]. Классификация по типам АК основана на показателях перистальтической активности грудного отдела пищевода [8, 35]:

- **I тип:** характерно отсутствие перистальтики грудного отдела пищевода в 100 % глотков;
- **II тип:** отсутствует перистальтика, но в ≥ 20 % глотков определяется одномоментное повышение давления в пищеводе, которое характеризуется равномерным повышением давления >30 мм рт. ст., простирающимся от ВПС до ПЖП;

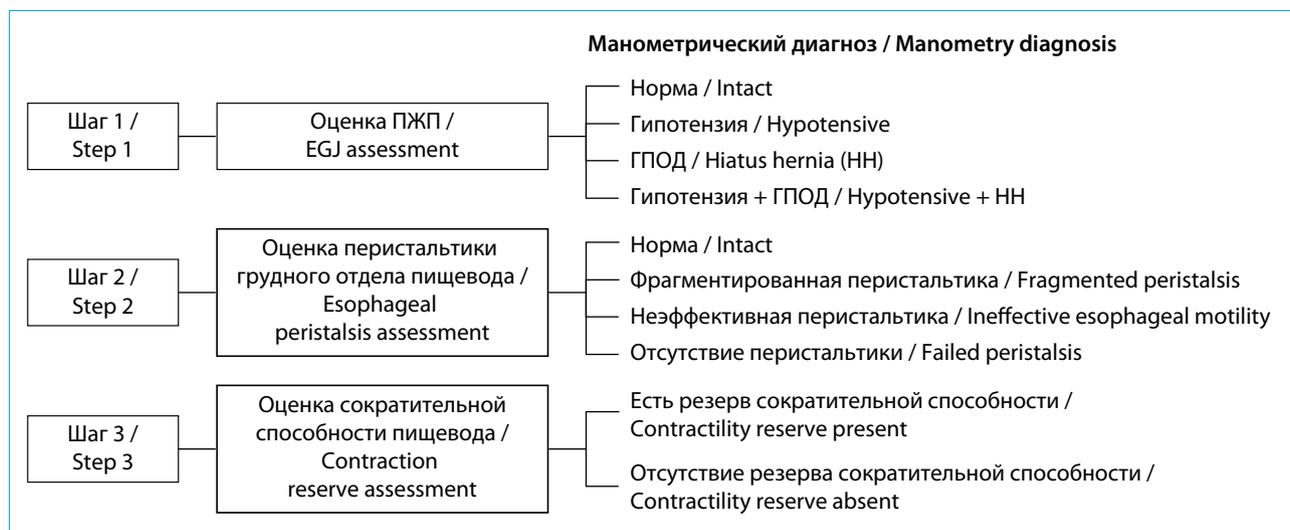


Рис. 17. Классификация нарушений двигательной функции пищевода у больных ГЭРБ
Fig. 17. Classification of esophageal motor disorders in GERD patients

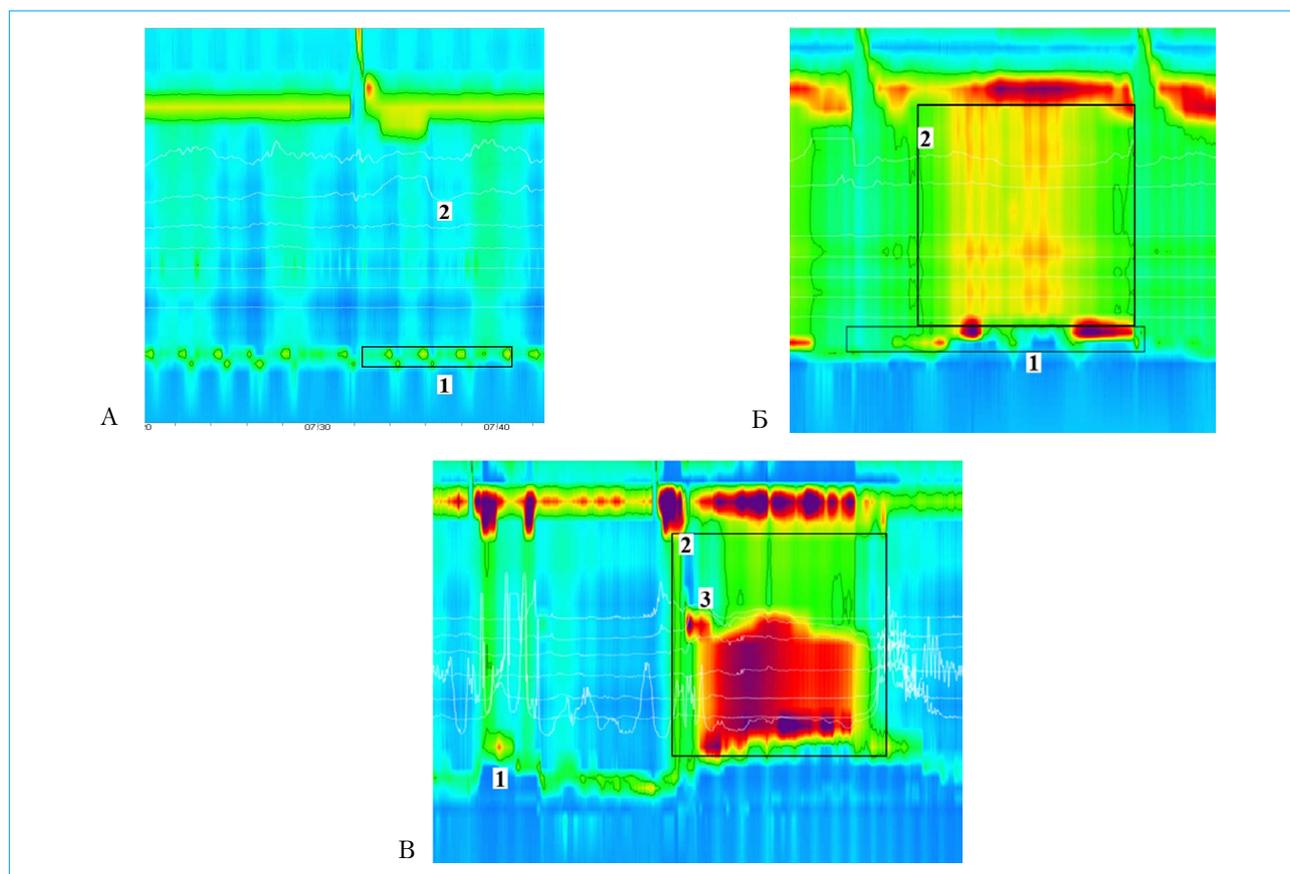


Рис. 18. Манометрия пищевода высокого разрешения у пациентов АК (с применением водно-перфузионного катетера). А: I тип АК. СДР 44 мм рт. ст. (1). Отсутствие перистальтики (2). Нет глотков с одномоментным повышением давления в пищеводе. Б: II тип АК. СДР 28 мм рт. ст. Регистрируется «псевдорелаксация» НПС (1). Отсутствие перистальтики. $\geq 20\%$ глотков — одномоментное повышение давления в пищеводе (2). В: III тип АК. СДР 36 мм рт. ст. Регистрируется «псевдорелаксация» (1). Нормальные перистальтические сокращения отсутствуют. Регистрируется одномоментное повышение давления (2). В 30 % глотков на уровне 1–10 см над краем НПС регистрируется преждевременное сокращение с ИСДС 2250 мм рт. ст.хсхсм (3)

Fig. 18. High-resolution esophageal manometry in patients with achalasia (with water-perfused catheter). A: Type I. IRP 44 mm Hg. (1). Failed peristalsis (2). No swallows with panesophageal pressurisation. B: Type II. IRP 28 mm Hg. LES “pseudorelaxation” (1). Failed peristalsis. $\geq 20\%$ of swallows — panesophageal pressurisation (2). B: Type III. IRP 36 mm Hg. “Pseudorelaxation” (1). Failed peristaltic contractions. Panesophageal pressurisation (2). In 30% of swallows premature contraction registered with DCI 2250 mm Hgхсхсм at 1–10 cm above LES edge (3)

• **III тип:** характеризуется отсутствием нормальной перистальтики, может быть одномоментное повышение давления в пищеводе, а в $\geq 20\%$ глотков регистрируется преждевременное сокращение с ИСДС >450 мм рт. ст.хсхсм (дистальный эзофагоспазм).

2. Тип ахалазии кардии, диагностированный во время манометрии высокого разрешения, определяет выбор тактики лечения пациентов

Основная цель лечения больных АК — это купирование клинических проявлений заболевания. Результаты обследования позволяют индивидуально выбрать наиболее эффективный метод лечения, определить прогноз рецидива заболевания. Наилучшие результаты хирургического лечения достигаются у пациентов со II типом АК, результаты

которого представлены на рисунке 19. Отсутствие перистальтики (I тип) или выраженная гипертоническая дискинезия грудного отдела пищевода (III тип) могут рассматриваться в качестве прогностических критериев большого процента рецидива ахалазии. Миотомия по Геллеру по сравнению с пневмокардиодилатацией считается более эффективным методом лечения у пациентов АК III типа [6, 12, 33, 35, 65, 66].

В последние годы, по данным ряда научных работ, перспективным хирургическим методом лечения пациентов АК III типа представляется пероральная эндоскопическая миотомия (ПОЭМ) [35, 67, 68].

По результатам проведенных исследований, клиническая эффективность ПОЭМ сопоставима или более значима, чем при миотомии по Геллеру,

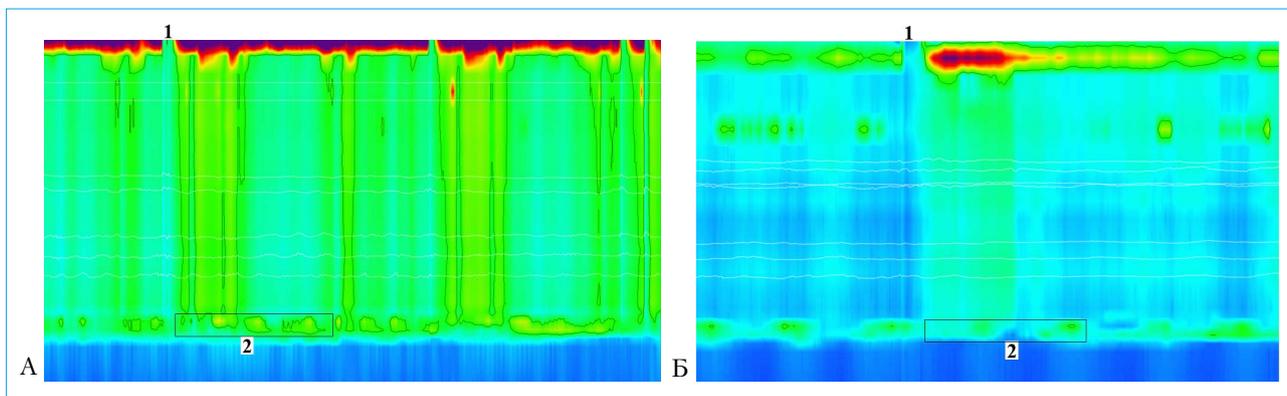


Рис. 19. Манометрия высокого разрешения пациента АК II типа: А: до пневмокардиодилатации. 1 – глоток воды, 2 – СДР 40 мм рт. ст. Б: после курса пневмокардиодилатации. 1 – глоток воды, 2 – СДР 12 мм рт. ст.
 Fig. 19. High-resolution manometry in patient with achalasia type II: A: prior to pneumocardiodilation. 1 – water swallow, 2 – IRP 40 mm Hg. B: after pneumocardiodilation. 1 – water swallow, 2 – IRP 12 mm Hg

однако гастроэзофагеальный рефлюкс как осложнение более часто диагностируется после ПОЭМ [69–71]. По данным ЭГДС, рефлюкс-эзофагит через 3 месяца после хирургического лечения был выявлен у 57 % пациентов в группе ПОЭМ

и 20 % – в группе пациентов с проведенной миотомией по Геллеру, а через 2 года наблюдения – в 44 и 29 % случаев соответственно [68]. Учитывая вышесказанное, требуется проведение дальнейших более длительных наблюдений.

VIII. НАРУШЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНЫМИ И ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Частота поражения пищевода при склеродермии возрастает в зависимости от стадии заболевания и диагностируется в 80,7 % случаев на I стадии, достигая 96,2 и 100 % на II и III стадиях соответственно. Нарушения двигательной функции пищевода носят вторичный характер и возникают вследствие прогрессирующего замещения гладкой мускулатуры нижних 2/3 пищевода, включая и НПС, плотной фиброзной тканью. Проведение манометрии пищевода по-

зволяет выявить характерные изменения еще до появления клинической симптоматики у 42 % больных [72].

В грудном отделе пищевода на начальной стадии заболевания могут регистрироваться фрагментированные сокращения, в дальнейшем определяется неэффективная перистальтика вплоть до полного ее отсутствия. В то же время снижается показатель давления покоя НПС, на последних стадиях заболевания зона повышенного давления,

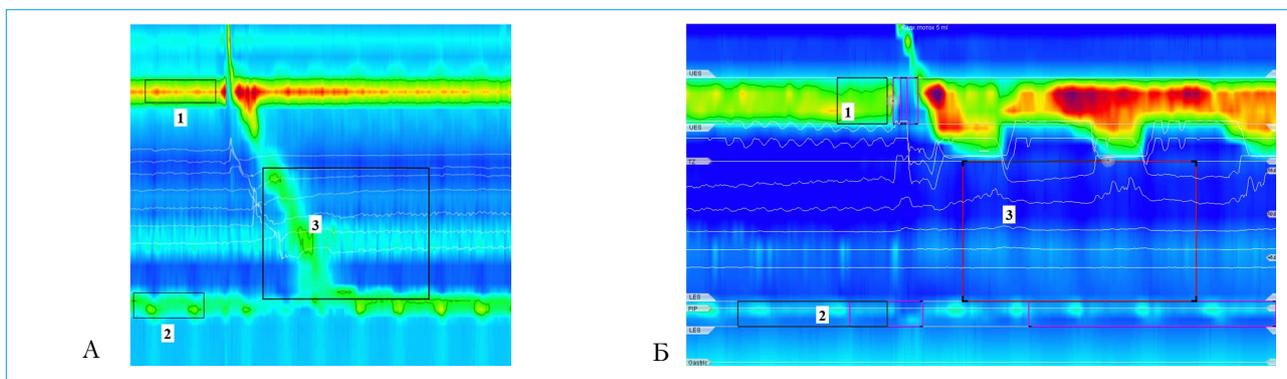


Рис. 20. Манометрия высокого разрешения у пациентов со склеродермией. А: системная склеродермия I стадии, давление ВПС (1) и НПС (2) в норме, неэффективная перистальтика грудного отдела пищевода – ИСДС 128 мм рт. ст.хсхсм (3). Б: системная склеродермия III стадии, давление ВПС в норме (1), значительное снижение давления НПС до 4 мм рт. ст. (2). Отсутствие сокращения грудного отдела пищевода (3)
 Fig. 20. High-resolution manometry in patients with scleroderma. A: systemic scleroderma of stage I, normal UES (1) and LES (2) pressure, ineffective esophageal motility – DCI 128 mm Hg×s×cm (3). Б: systemic scleroderma of stage III, normal UES pressure (1), significant LES pressure reduction to 4 mm Hg. (2). Failed esophageal peristalsis (3)

соответствующая пищеводно-желудочному переходу, совсем не определяется. При этом давление верхнего пищеводного сфинктера, как правило, остается в пределах нормальных значений (рис. 20), что отличает поражение пищевода при склеродермии от нарушений, возникающих при полимиозите, когда гипомоторная дискинезия вплоть до отсутствия перистальтики диагностируется во всех отделах пищевода (рис. 21).

При заболеваниях щитовидной железы также могут регистрироваться нарушения двигательной функции пищевода, которые нормализуются на фоне этиотропной терапии (рис. 22).

Однако ввиду неспецифичности этих изменений перистальтики следует проводить дифференциальный диагноз с изменениями двигательной функции пищевода при ГЭРБ. Нарушения моторики, возникающие вследствие поражения пищевода при системных заболеваниях (полимиозите, рассеянном склерозе, системной склеродермии и др.), оцениваются вне рамок Чикагской классификации.

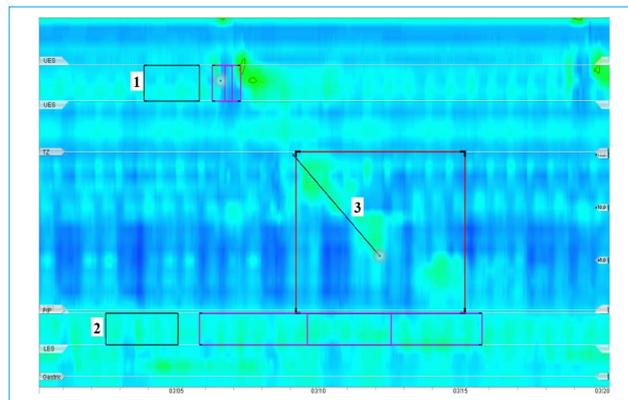


Рис. 21. Манометрия высокого разрешения пациентки М., 57 лет, с полимиозитом. Жалобы на дисфагию, изжогу, регургитацию. Отсутствует давление в ВПС (1) и НПС (2). Отсутствует перистальтика в грудном отделе пищевода (3)

Fig. 21. High-resolution manometry in patient M. with polymyositis, 57 yo. Complaints of dysphagia, heartburn, regurgitation. No pressure in UES (1) and LES (2). Failed esophageal peristalsis (3)

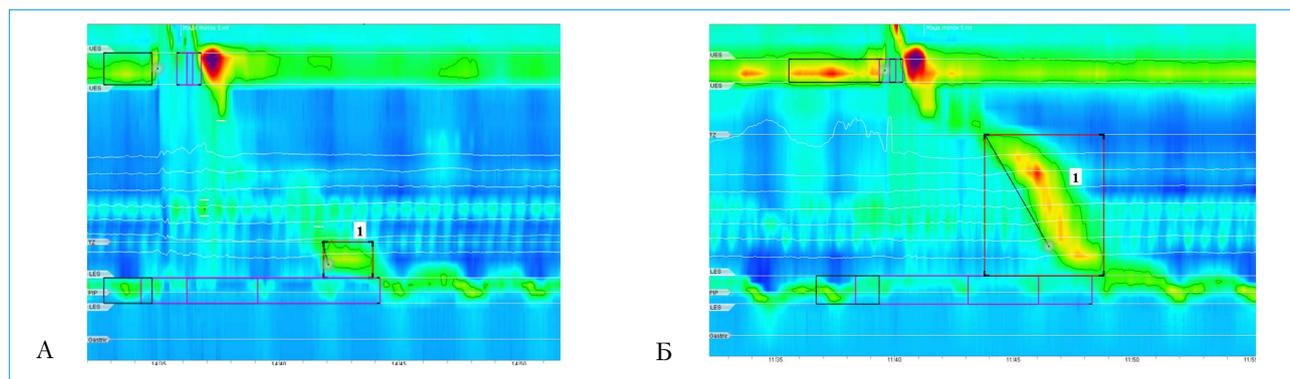


Рис. 22. Манометрия высокого разрешения пациента К., 61 год, с тиреотоксическим зобом. Жалобы на одынофагию, периодическую изжогу. А: неэффективная перистальтика грудного отдела пищевода (1).

Б: нормализация двигательной функции (1) через 1 месяц терапии анти тиреоидным средством
Fig. 22. High-resolution manometry in patient K. with Graves' disease, 61 yo. Complaints of odynophagia, periodic heartburn. A: ineffective esophageal peristalsis (1). Б: normalisation of motor function (1) after 1 month of antithyroid therapy

IX. ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИМПЕДАНС-МАНОМЕТРИИ

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра чрезмерные гастральная, супрагастральная отрыжка и синдром руминации относятся к функциональным гастроудоденальным заболеваниям [73].

1. Определение типа отрыжки

Возникновение отрыжки как физиологического процесса или как патологического симптома у больных ГЭРБ, функциональной диспепсией, пациентов с поведенческими нарушениями связано с деятельностью верхнего, нижнего пищеводных сфинктеров совместно с ножками диафрагмы, мышцами грудного отдела пищевода и даже глотки.

Выделяют два типа отрыжки: *гастральную* (завершенную и незавершенную) и *супрагастральную*, которая при проведении МВР диагностируется значительно чаще [74].

Гастральная отрыжка, умеренно выраженная, служит физиологическим рефлекторным актом, посредством которого излишки воздуха удаляются из желудка, реализуется во время ПРНПС, возникающего вследствие активации рецепторов стенки желудка при его перерастяжении воздухом (рис. 23).

Незавершенная гастральная отрыжка также происходит во время ПРНПС, когда воздух устремляется из желудка в пищевод, но при этом

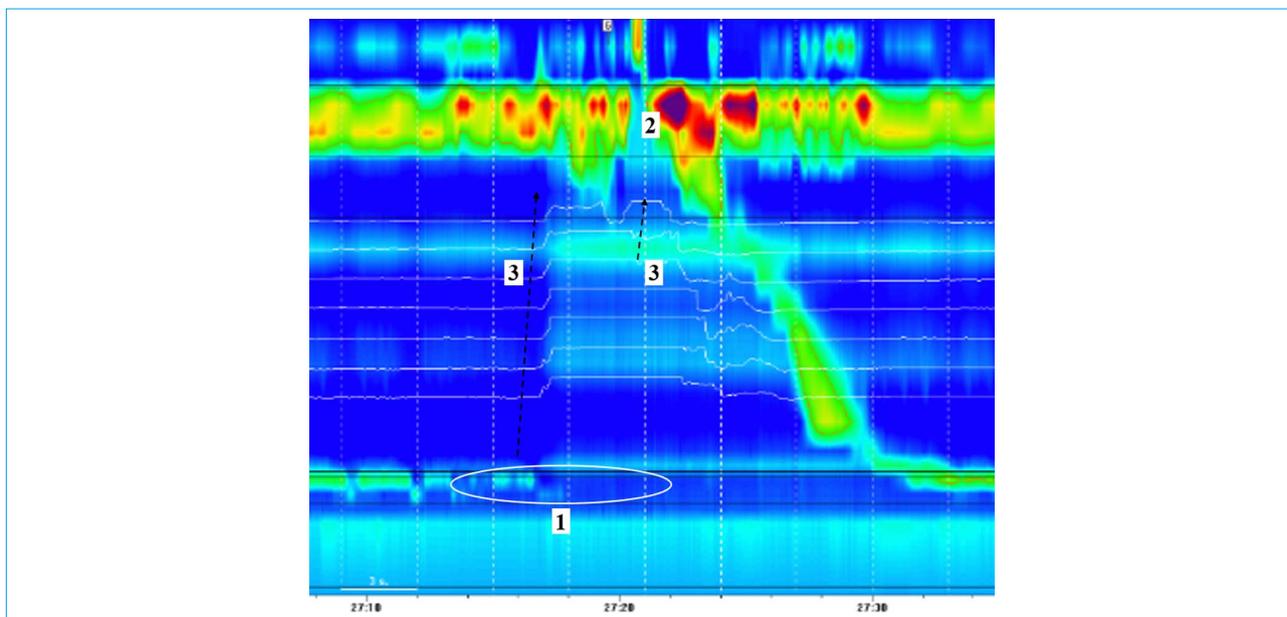


Рис. 23. Комбинированная импеданс-манометрия, гастральная отрыжка во время преходящего расслабления НПС: 1 — ПРНПС, 2 — раскрытие верхнего пищеводного сфинктера, 3 — движение воздуха из желудка по пищеводу в ротовую полость

Fig. 23. Combined impedance-manometry, gastric belch during transient LES relaxation: 1 — transient LES relaxation, 2 — opening of UES, 3 — air expulsion from stomach through esophagus into oral cavity

не происходит раскрытия верхнего пищеводного сфинктера и воздух сразу возвращается в желудок.

Супрагастральная отрыжка — это выработанная поведенческая реакция пациента. Воздух, проходя в пищевод, не достигает желудка, а моментально выходит обратно в глотку. Отличие от аэрофагии состоит в том, что, во-первых, затягивание воздуха не сопровождается актом глотания, а во-вторых, он не проходит в желудок. В зависимости от механизма формирования выделяют два типа отрыжки (рис. 24).

I тип: повышение давления диафрагмы, которое приводит к созданию отрицательного давления в грудной полости, раскрытию ВПС и затягиванию воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода.

II тип: повышение давления в глотке и заглатывание воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода [9, 18, 75].

Установлен порог возникновения **чрезмерной супрагастральной отрыжки** на уровне более 13 [0; 15] эпизодов за сутки. Чрезмерная супрагастральная отрыжка редко диагностируется как изолированный симптом. Больные предъявляют жалобы на изжогу, регургитацию, дисфагию, боль в грудной клетке и эпигастральной области, вздутие живота и метеоризм. По данным рН-импедансометрии и МВР наиболее часто чрезмерная супрагастраль-

ная отрыжка сочетается с увеличением в пищеводе % времени $\text{pH} < 4$, причем гастроэзофагеальный рефлюкс у таких пациентов происходит непосредственно сразу после эпизода отрыжки в течение 1 с. Кроме того, пациенты с гипомоторной дискинезией пищевода имеют достоверно более частую супрагастральную отрыжку по сравнению с группой, имеющей нормальную перистальтическую активность пищевода ($118,3 \pm 106,1$ vs $80,6 \pm 75,7$, $p = 0,020$) [76].

2. Диагностика синдрома руминации

Синдром руминации — это функциональное гастродуоденальное расстройство неизвестной этиологии, характеризующееся стойкой или рецидивирующей регургитацией недавно принятой пищи в ротовую полость, после чего пациент содержимое сплевывает или вновь проглатывает. Рвота, как правило, не предшествует руминации и не сопровождается тошнотой. Это поведенческое расстройство чаще возникает у детей, но может встречаться и у взрослых людей [77–79].

Кроме того, руминация может диагностироваться у больных с ахалазией кардии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы вследствие нарушения расслабления желудка, отсутствия расслабления нижнего пищеводного сфинктера [80].

Необходимо дифференцировать синдром руминации и регургитацию как симптом ГЭРБ. Важным манометрическим критерием, позволяющим отличить эти два состояния, служит повышение внутрижелудочного давления более 30 мм рт. ст.

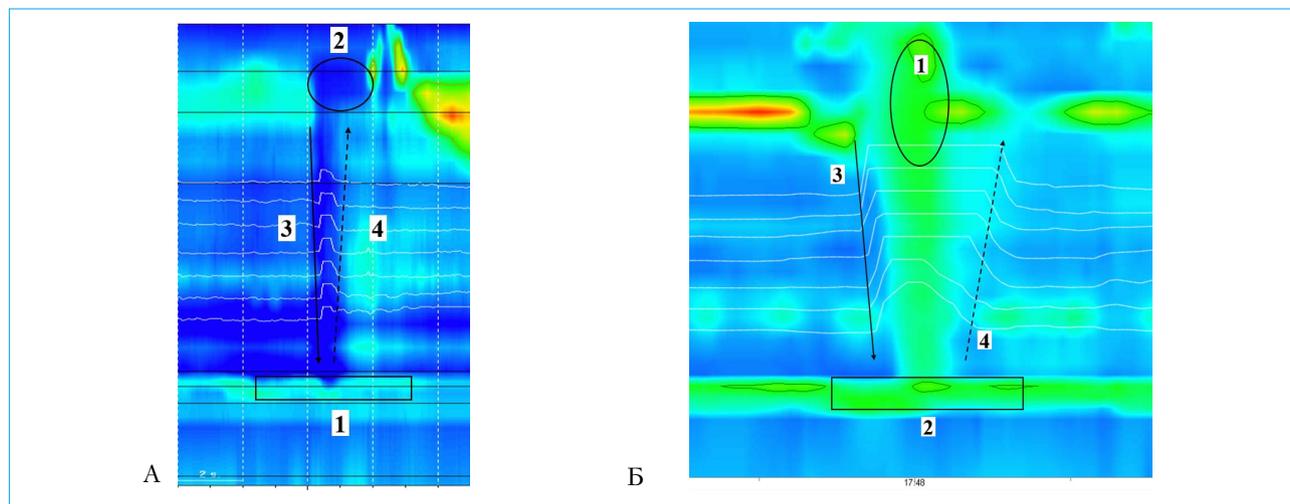


Рис. 24. Комбинированная импеданс-манометрия. А: супрагастральная отрыжка I типа. 1 — повышение давления диафрагмы, 2 — раскрытие верхнего пищеводного сфинктера, 3 — движение воздуха от ротовой полости по пищеводу в направлении к желудку, 4 — ретроградное движение воздуха посредством одновременного сокращения стенок пищевода. Б: супрагастральная отрыжка II типа. 1 — раскрытие верхнего пищеводного сфинктера и одновременное повышение давления в глотке, 2 — сомкнутый НПС, 3 — движение воздуха от ротовой полости по пищеводу в направлении к желудку, 4 — ретроградное движение воздуха посредством одновременного сокращения стенок пищевода

Fig. 24. Combined impedance-manometry. A: type I supraesophageal belch. 1 — diaphragm pressure elevation, 2 — opening of UES, 3 — air propulsion from oral cavity through esophagus towards stomach, 4 — retrograde air expulsion due to simultaneous esophageal contraction. Б: type II supraesophageal belch. 1 — opening of UES and simultaneous pharyngeal pressure elevation, 2 — LES closed, 3 — air propulsion from oral cavity through esophagus towards stomach, 4 — retrograde air expulsion due to simultaneous esophageal contraction

при синдроме руминации. Диагностическую значимость имеет проведение манометрии в постпрандальный период.

Типы руминации:

1) первичная руминация, когда повышение внутрижелудочного давления предшествует ретроградному движению содержимого желудка;

2) вторичная руминация, когда повышение внутрижелудочного давления следует сразу за эпизодом рефлюкса;

3) руминация, связанная с супрагастральной отрыжкой: когда вслед за супрагастральной отрыжкой сразу следует руминация.

Таким образом, манометрический диагноз синдрома руминации ставится на основании регистрации эпизода рефлюкса, достигающего проксимального импедансного датчика, повышения внутрижелудочного давления выше 30 мм рт. ст., а также повышения давления в пищеводе [81].

3. Оценка транзита болюса по пищеводу

Нарушение болюсного транзита диагностируется при совместном проведении МВР и импедансометрии у пациентов с жалобами на дисфагию, с неэффективной перистальтикой пищевода, дистальным эзофагоспазмом, АК, системными заболеваниями с поражением пищевода [82–88].

Определяется соотношение между завершённостью транзита болюса и регистрирующимся мышечным сокращением стенки пищевода. О неза-

вершенном транзите болюса можно говорить, если по данным импедансометрии определяются низкие показатели сопротивления, то есть пищеводный клиренс не завершён, а в то же время уже регистрируется мышечное сокращение (рис. 25).

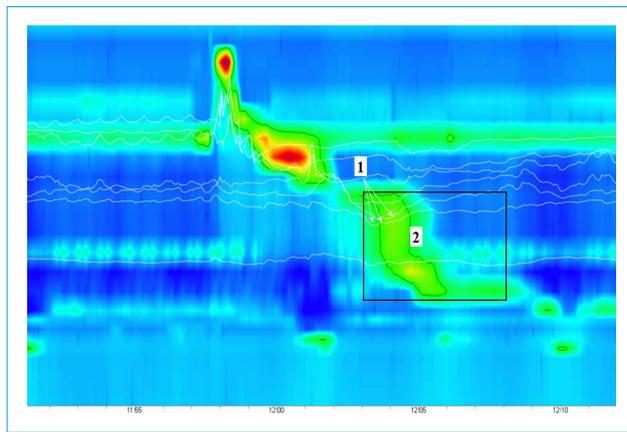


Рис. 25. Комбинированная импеданс-манометрия пациента с жалобами на дисфагию. 1 — датчики импеданса (белые линии) регистрируют наличие жидкого содержимого в пищеводе, а датчики давления — 2 — одновременное мышечное сокращение (спазм) стенки пищевода

Fig. 25. Combined impedance-manometry in patient with dysphagia. 1 — impedance recording (white lines) indicates presence of liquid in esophagus, and pressure recording — 2 — simultaneous esophageal contraction (spasm)

Х. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Манометрия высокого разрешения — общепризнанный стандарт исследования двигательной функции пищевода. Обследование выполняется в специализированных референсных центрах на высокотехнологичном оборудовании, анализ полученных данных проводится в соответствии с Чикагской классификацией.

Проведение манометрии показано пациентам с жалобами на дисфагию, боль в грудной клетке. Предварительно перед проведением манометрии рекомендуется выполнить эндоскопическое исследование для исключения тяжелых поражений слизистой оболочки (эрозивный эзофагит C/D по Лос-Анджелесской классификации), механической обструкции (стриктура, опухоль, инородное тело в пищеводе), а при жалобах на боль в грудной клетке — и кардиологическое обследование. При отсутствии возможности проведения эндоскопии выполняют рентгенологическое исследование с сульфатом бария.

Исследование двигательной функции пищевода необходимо выполнять больным ГЭРБ с целью оценки морфологии пищеводно-желудочного перехода, выявления ГПОД и ПРНПС, первичных и вторичных нарушений двигательной функции грудного отдела пищевода, определяющих прогноз течения заболевания и тактику лечения.

Манометрия включена в план обследования пациентов перед планируемым хирургическим антирефлюксным лечением, особенно в сомнительных случаях для исключения состояний, симптоматически имитирующих ГЭРБ (например, ахалазии кардии).

При выявлении неэффективной перистальтики пищевода необходимо проведение исследования резерва сократительной способности пищевода с целью прогноза риска развития постоперационных

осложнений (дисфагии). У больных с подтвержденной неэффективной перистальтикой, сопровождающейся отсутствием резерва сократительной способности пищевода, необходимо пересмотреть/адаптировать объем проводимого хирургического вмешательства в каждом конкретном случае.

Отсутствие перистальтики пищевода рассматривается как относительное противопоказание к проведению хирургического антирефлюксного лечения.

В постоперационном периоде при наличии у пациента жалоб проводится оценка эффективности хирургического лечения: функционирование фундопликационной манжеты и исключение рецидива ГПОД, адекватность проведенной пневмокардиодилатации, миотомии или ПОЭМ у больных ахалазией кардии и исключение рецидива АК.

У больных с системными заболеваниями определение степени нарушения двигательной функции пищевода позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Проведение дифференциального диагноза типа отрыжки дает возможность определить дальнейшую тактику ведения пациента.

Манометрия высокого разрешения — это относительно новый метод исследования двигательной функции пищевода, который завоевывает все большую популярность в клинической практике за счет того, что он позволяет врачу получить ту информацию, которая может существенным образом изменить тактику ведения пациента и более дифференцированно подходить к выбору назначений. Настоящие рекомендации обобщают всю имеющуюся актуальную информацию, однако по мере накопления нового клинического материала и систематизации данных с позиции доказательной медицины они будут обновляться, чтобы обеспечить российских гастроэнтерологов наиболее значимыми и практически ориентированными материалами.

Литература / References

1. Savarino E., de Bortoli N., Bellini M., Galeazzi F., Ribolsi M., Salvador R., et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry — A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1124–35. DOI: 10.1016/j.dld.2016.06.021
2. Fox M.R., Kahrilas P.J., Roman S., Gyawali C.P., Scott S.M., Rao S.S., et al. Clinical measurement of GI motility and function: who, when and which test? *Nat Rev Gastro Hepatol.* 2018;15(9):568–79. DOI: 10.1038/s41575-018-0030-9
3. Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M., Basu K., McCord M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2019;68(10):1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115
4. Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology.* 2005;128(1):207–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.007
5. Clouse R.E., Staiano A., Alrakawi A., Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2720–30. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03178.x
6. Pandolfino J.E., Fox M.R., Bredenoord A.J., Kahrilas P.J. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify esophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(8):796–806. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01311.x
7. Bredenoord A.J., Fox M., Kahrilas P.J., Pandolfino J.E., Schwizer W., Smout A.J. International High Resolution Manometry Working Group. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(1):57–65. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01834.x
8. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., Pandolfino J.E. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders. *Neurogastroenterol Motil. Dig Liver Dis.* 2015;27(2):160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический Архив.* 2018;90(5):93–100. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavy Yu.A., Barkalova E.V. et al. High resolution manometry and

- a new classification of esophageal motility disorders. Therapeutic Archive. 2018;90(5):93–100. (In Russ.]. DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
10. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н.* Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2015;25(5):84–93 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of dysphagia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;25(5):84–93 (In Russ.)].
 11. *Carlson D.A., Pandolfino J.E.* High Resolution Manometry and Esophageal Pressure Topography: Filling the Gaps of Conventional Manometry. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(1):1–15. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.11.001
 12. *van Hoeij F.B., Bredenoord A.J.* Clinical Application of Esophageal High-resolution Manometry in the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2016;22(1):6–13. DOI: 10.5056/jnm15177
 13. *Roman S., Huot L., Zerbib F., Varannes S.B., Gourcerol G., Coffin B., et al.* HRM improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. Am J Gastroenterol. 2016;111(3):372–80. DOI: 10.1038/ajg.2016.1
 14. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2010;20(2):13–9. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2010;20(2):13–9 (In Russ.)].
 15. *Dent J.* Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy. Neurogastroenterol. Motil. 2008;20(1):91–102. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x
 16. *Evsyutina Y., Trukhmanov A., Ivashkin V., Storonova O., Godjello E.* Case report of Graves' disease manifesting with odynophagia and heartburn. World J Gastroenterol. 2015;21(48):13582–6. DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13582
 17. *Herregods T.V.K., Roman S., Kahrilas P.J., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J.* Normative values in esophageal high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil. 2015;27:175–87. DOI: 10.1111/nmo.12500
 18. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(2):11–23. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(2):11–23 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23
 19. *Wang Y.T., Yazaki E., Sifrim D.* High-resolution manometry: oesophageal disorders not addressed by the Chicago Classification. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18(4):365–72. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.4.365
 20. *Weijenberg P.W., Savarino E., Kessing B.F., Roman S., Costantini M., Oors J.M., et al.* Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(7):929–35. DOI: 10.1111/nmo.12554
 21. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2013;23(5):4–14. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical value of motor function of digestive system investigation: past, present and future. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(5):4–14 (In Russ.)].
 22. *Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J.* Mechanisms of gastric and supragastric belching: a study using concurrent high-resolution manometry and impedance monitoring. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(12):e573–9. DOI: 10.1111/nmo.12024
 23. *Shi Z., Guo J., Clarke J., Jin H., Wang X., Zhang N., et al.* Roles of High-resolution Manometry in Predicting Incomplete Bolus Transit in Patients With Dysphagia. Clin Gastroenterol. 2018;52(9):e73–e81. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000949
 24. *Ang D., Hollenstein M., Misselwitz B., Knowles K., Wright J., Tucker E., et al.* Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(1). DOI: 10.1111/nmo.12902
 25. *Поздняков Ю.М., Волков В.С.* Боль в грудной клетке. Руководство для врачей. М.: 2006; 266. [Pozdnyakov Yu.M., Volkov V.S. Chest pain. Reference for physician. M.: 2006; 266 pp. (In Russ.)]
 26. *Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F.* Functional Esophageal Disorders. Gastroenterology. 2016;15:S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
 27. *Gyawali C.P., Roman S., Bredenoord A.J., Fox M., Keller J., Pandolfino J.E., et al.* Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(12). DOI: 10.1111/nmo.13104
 28. *Pandolfino J.E., Kim H., Ghosh S.K., Clarke J.O., Zhang Q., Kahrilas P.J.* High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. Am J Gastroenterol. 2007;102(5):1056–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01138.x
 29. *Tolone S., Savarino E., Zaninotto G., Gyawali C.P., Frazzoni M., Bortoli N., et al.* High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation. United European Gastroenterology Journal. 2018;6(7):981–9. DOI: 10.1177/2050640618769160
 30. *Weijenberg P.W., van Hoeij F.B., Smout A.J., Bredenoord A.J.* Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(2):293–9. DOI: 10.1111/nmo.12507
 31. *van Hoeij F.B., Smout A.J., Bredenoord A.J.* Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(9):1310–6. DOI: 10.1111/nmo.12625
 32. *Rohof W.O.A., Bredenoord A.J.* Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(8):37. DOI: 10.1007/s11894-017-0576-7
 33. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., Маев И.В., Евсютина Ю.В., Лапина Т.Л., Сторонова О.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(4):36–54. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godjello E.A., Maev I.V., Evsyutina Yu.V., Lapina T.L., Storonova O.A. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(4):36–54 (In Russ.)].
 34. *Nijhuis R.A.B.O., Zaninotto G., Roman S., Boeckxstaens G.E., Fockens P., Langendam M.W., et al.* European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. United European Gastroenterol J. 2020;8(1):13–33. DOI: 10.1177/2050640620903213
 35. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В.* Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2007;17(5):4–10. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V. Physiological bases for motor and evacuatory function of the gut. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2007;17(5):4–10. (In Russ.)].
 36. *Nikaki K., Sawada A., Ustaoglu A., Sifrim D.* Neuronal Control of Esophageal Peristalsis and Its Role in Esopha-

- geal Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(11):59. DOI: 10.1007/s11894-019-0728-z
37. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А.* Эзофагоспазм. Клинические рекомендации. 2014. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Storonova O.A.* Esophagospasm. Clinical reference. 2014. (In Russ.)] URL: <https://minzdravao.ru/sites/default/files/2015/13jezofagospazm.doc>
 38. *Gorti H., Samo S., Shahnavaz N., Qayed E.* Distal esophageal spasm: Update on diagnosis and management in the era of high-resolution manometry. *World J Clin Cases.* 2020;26(8(6)):1026–32. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i6.1026
 39. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Гипермоторные дискинезии пищевода (эзофагоспазм). Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М.: Триада-Х; 2000: 179. [*Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Hypermotor esophageal dyskinesia (esophagospasm). Esophageal disorders. Pathological physiology, symptoms, diagnosis, treatment. M.: Triad-X; 2000: 179 pp. (In Russ.)]
 40. *Khalaf M., Chowdhary S., Elias P.S., Castell D.* Distal Esophageal Spasm: A Review. *Am J Med.* 2018;131(9):1034–40. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.031
 41. *Clément M., Zhu W.J., Neshkova E., Bouin M.* Jackhammer Esophagus: From Manometric Diagnosis to Clinical Presentation. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;3:2019:5036160. DOI: 10.1155/2019/5036160
 42. *Quader F., Mauro A., Savarino E., Tolone S., Bortoli N., Franchina M., et al.* Jackhammer Esophagus With and Without Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Demonstrates Altered Neural Control Resembling Type 3 Achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(9):e13678. DOI: 10.1111/nmo.13678
 43. *Roman S., Pandolfino J.E., Chen J., Boris L., Luger D., Kahrilas P.J.* Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high resolution esophageal pressure topography (EPT). *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):37–45. DOI: 10.1038/ajg.2011.313
 44. *Gyawali C.P., Sifrim D., Carlson D.A., Hawn M., Katzka D.A., Pandolfino J.E., et al.* Ineffective esophageal motility: Concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(9):e13584. DOI: 10.1111/nmo.13584
 45. *Jalil A.A.A., Castell D.O.* Ineffective Esophageal Motility (IEM): the Old-New Frontier in Esophagology. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:1. DOI: 10.1007/s11894-015-0472-y
 46. *Sifrim D., Jafari J.* Deglutitive inhibition, latency between swallow and esophageal contractions and primary esophageal motor disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18:6–12. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.6
 47. *Shaker A., Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Brunt L.M., Gyawali C.P.* Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1706–12. DOI: 10.1038/ajg.2013.289
 48. *Min Y.W., Shin I., Son H.J., Rhee P.-L.* Multiple Rapid Swallow Maneuver Enhances the Clinical Utility of High-Resolution Manometry in Patients Showing Ineffective Esophageal Motility. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1669. DOI: 10.1097/MD.0000000000001669
 49. *Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Shaker A., Brunt L.M., Gyawali C.P.* The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2012;26(12):3401–7. DOI: 10.1007/s00464-012-2350-0
 50. *Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Frank Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
 51. *Marin I., Serra J.* Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):543–53. DOI: 10.1111/nmo.12749
 52. *Sweis R., Anggiansah A., Wong T., Brady G., Fox M.* Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(2):215–28. DOI: 10.1111/nmo.12252
 53. *Ang D., Misselwitz B., Hollenstein M., Knowles K., Wright J., Tucker E., et al.* Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(9):654–61. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30148-6
 54. *Hollenstein M., Thwaites P., Bütkofer S., Heinrich H., Sauter M., Ulmer I., et al.* Pharyngeal Swallowing and Oesophageal Motility During a Single Meal Test: A Prospective Study in Healthy Volunteers and Patients With Major Motility Disorders. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(9):644–53. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30151-6
 55. *Sweis R., Anggiansah A., Wong T., Kaufman E., Obrecht S., Fox M.* Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallows in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(6):509–18. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01682.x
 56. *Blonski W., Vela M., Hila A., Castell D.O.* Normal values for manometry performed with swallows of viscous test material. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(2):155–60. DOI: 10.1080/00365520701679603
 57. *Reddy C.A., Patel A., Gyawali C.P.* Impact of symptom burden and health-related quality of life (HRQOL) on esophageal motor disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4). DOI: 10.1111/nmo.12970
 58. *Bennett M.C., Patel A., Sainani N., Wang D., Sayuk G.S., Gyawali C.P.* Chronic Cough Is Associated With Long Breaks in Esophageal Peristaltic Integrity on High-resolution Manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30;24(3):387–94. DOI: 10.5056/jnm17126
 59. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(4):75–95. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al.* Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(4):75–95 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
 60. *Fornari F., Blondeau K., Mertens V., Tack J., Sifrim D.* Nocturnal Gastroesophageal Reflux Revisited by Impedance-pH Monitoring. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):148–57. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.2.148
 61. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т.* Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2012;22(2):14–21. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhahaya N.L., Ivashkin V.T.* Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2012;22(2):14–21 (In Russ.)]
 62. *Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.* Показатели рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(4):23–35. [*Maev I.V., Barkalova E.V., Ovspeyan M.A., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A.* Indicators of Esophageal pH-Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry in Patients with Various Forms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(4):23–35 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35
 63. *Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., Attwood S.E., Berrisford R., Bisschops R., et al.* How to select patients

- for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut*. 2019;68(11):1928–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318260
64. Smout A., Fox M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil. Dig Liver Dis*. 2012;24(1):40–7. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01831.x
 65. Vela M.F., Vaezi M.F. Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(11):2019–25. DOI: 10.1517/14656566.4.11.2019
 66. Pandolfino J.E., Kwiatek M.A., Nealis T., Bulsiewicz W., Post J., Kahrilas P.J. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1526–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.022
 67. Ponds F.A., Fockens P., Lei A., Neuhaus H., Beyna T., Kandler J., et al. Effect of peroral endoscopic myotomy vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naïve patients with achalasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2):134–44. DOI: 10.1001/jama.2019.8859
 68. Werner Y.B., Hakanson B., Martinek J., Repici A., Rahden B.H.A., Bredenoord A.J., et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med*. 2019; 381:2219–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1905380
 69. Sanaka M.R., Thota P.N., Parikh M.P., Hayat U., Gupta N.M., Gabbard S., et al. Peroral Endoscopic Myotomy Leads to Higher Rates of Abnormal Esophageal Acid Exposure Than Laparoscopic Heller Myotomy in Achalasia. *Surg Endosc*. 2019;33(7):2284–92. DOI: 10.1007/s00464-018-6522-4
 70. Repici A., Fuccio L., Maselli R., Maselli R., Mazza F., Correale L., et al. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):934–43.e18. DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.022
 71. Schlottmann F., Luckett D.J., Fine J., Shaheen N.J., Patti M.G. Laparoscopic Heller myotomy versus peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;267(3):451–60. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002311
 72. Makeeva H.П. Патология пищевода при системной склеродермии. *Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение*. М.: Трида-Х; 2000. 179 с. [Makeeva N.P. Esophageal pathology in systemic scleroderma. *Esophageal disorders. Pathological physiology, symptoms, diagnosis, treatment*. Moscow: Triad-X; 2000. 179 pp. (In Russ.)]
 73. Drossman D.A., Hasler W.A. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
 74. Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., Sifrim D., Timmer R., Smout A.J.P.M. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut*. 2004;53(11):1561–5. DOI: 10.1136/gut.2004.042945
 75. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. Пациент с неконтролируемой отрыжкой: что делать? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):68–76. [Maev I.V., Kucheryaviy Y.A., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A. A Patient with Uncontrollable Belching: What to Do? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):68–76. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-68-76
 76. Koukias N., Woodland P., Yazaki E., Sifrim D. Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):398–403. DOI: 10.5056/jnm15002
 77. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.-R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
 78. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C., Janssens J., Wilson J.A. Functional esophageal disorders. *Gut*. 1999;45(2):1131–6.
 79. Malcolm A., Thumshirn M.B., Camilleri M., Williams D.E. Rumination syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(7):646–52. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)63571-4
 80. Rommel N., Tack J., Arts J., Caenepeel P., Bisschops R., Sifrim D. Rumination or belching-regurgitation? Differential diagnosis using oesophageal impedance-manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(4):e97–104. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01431.x
 81. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol. Dig Liver Dis*. 2013;109(1):52–9. DOI: 10.1038/ajg.2013.428
 82. Simrén M., Silny J., Holloway R., Tack J., Janssens J., Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut*. 2003;52(6):784–90. DOI: 10.1136/gut.52.6.784
 83. Imam H., Shay S., Ali A., Baker M. Bolus transit patterns in healthy subjects: a study using simultaneous impedance monitoring, videoesophagram, and esophageal manometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(5):G1000–6. DOI: 10.1152/ajpgi.00372.2004
 84. Lin Z., Yim B., Gawron A., Imam H., Kahrilas P., Pandolfino J. The four phases of esophageal bolus transit defined by high-resolution impedance manometry and fluoroscopy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(4):G437–44. DOI: 10.1152/ajpgi.00148.2014
 85. Mainie I., Tutuian R., Patel A., Castell D. Regional esophageal dysfunction in scleroderma and achalasia using multichannel intraluminal impedance and manometry. 2008;53(1):210–6. DOI: 10.1007/s10620-007-9845-x
 86. Tutuian R., Castell D. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1011–19. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30035.x
 87. Tutuian R., Mainie I., Agrawal A., Gideon M., Katz P., Castell D. Symptom and function heterogeneity among patients with distal esophageal spasm: studies using combined impedance-manometry. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):464–69. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00408.x
 88. Tutuian R., Castell D. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):230–6. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00010-2

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 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).

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

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Деlegationская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

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

Сторонова Ольга Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: storonova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальных основ клинической медицины, с.н.с. НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии» Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Delegationская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Igor V. Maev — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: 127473, Moscow, Delegationstr., 20, bld. 1
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Truchmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: troukh@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Contact information: storonova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Sayyar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Fundamentals of Clinical Medicine; Senior Researcher, Gene and Cell Technologies OpenLab, Center for Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegationstr., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет».

Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Валитова Элен Робертовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова». Контактная информация: valytova@yandex.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Кривой Валерий Валентинович — доцент кафедры терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: valeriy-kryvy@mail.ru; 295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2391-4043>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Лापина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Морозов Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Контактная информация: morosoffsv@mail.ru; 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tver State Medical University.

Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Elena R. Valitova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Esophageal and Stomach Functional Diagnostics Laboratory, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: valytova@yandex.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86., bld. 6.
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3397-9748>

Irina L. Klyaritskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University.

Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Valery V. Krivoy — Assoc. Prof., Department of Therapy and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University.

Contact information: valeriy-kryvy@mail.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2391-4043>

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

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

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Sergey V. Morozov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Gastroenterology and Hepatology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety.

Contact information: morosoffsv@mail.ru;
115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Саблин Олег Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>

Семенikhина Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейная медицина) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: semenikhina_ekaterina@mail.ru;
295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4390-8321>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

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

Oleg A. Sablin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Therapy and Occupational Pathology, Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>

Ekaterina V. Semenikhina — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: semenikhina_ekaterina@mail.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4390-8321>

Yuri P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Prof., Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, housing 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 12.05.2020 Принята: 01.06.2020 Опубликована: 30.06.2020
Submitted: 12.05.2020 Accepted: 01.06.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-89-89>



Исправление к статье: Румянцева Д.Е. и др., «Некупируемая икота у пациента 64 лет»

Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Шептулина А.Ф., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н.,
Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. Некупируемая икота у пациента 64 лет.
Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(3):93–102.

Многоуважаемые читатели! В номере 3 «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» за 2016 год (2016;26(3):93–102) на стр. 98 вместо:

«Даны рекомендации продолжить прием клоназепама 10 мг утром и 10 мг вечером, баклофена 10 мг утром и вечером.»
следует читать:

«Даны рекомендации продолжить прием клоназепама 1 мг утром и 1 мг вечером, баклофена 10 мг утром и вечером.»

Исправление не повлияло на сделанные авторами выводы.
Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Erratum: Rumyantseva D.Ye. et al, “Intractable Hiccups in 64 Year-old Patient”

Rumyantseva D.Ye., Trukhmanov A.S., Sheptulina A.F., Yureva Ye.Yu., Napalkova N.N., Storonova O.A., Kon'kov M.Yu., Ivashkin V.T.
Intractable Hiccups in 64 Year-old Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(3): 93–102.

Dear readers!

Vol. 26, No. 3 of the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology (2016;26(3):93–102) contains a typo on p. 98:

The sentence “Recommendations are given to continue administration of clonazepam at a dose of 10 mg in the morning and 10 mg in the evening, and baclofen at a dose of 10 mg in the morning and evening.”
should be read

“Recommendations are given to continue administration of clonazepam at a dose of 1 mg in the morning and 1 mg in the evening, and baclofen at a dose of 10 mg in the morning and evening.”

These errors do not affect the conclusions of the article.
The correction has been made to the on-line Journal version.

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-90-90>



Исправление к статье: Шифрин О.С. и др., «Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики»

Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Королев А.В., Семенова Т.И., Шейн 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., Малютина Н.М., Смирнова М.А., Шлейкова Е.Н., Журавлев А.В., Ивашкин В.Т. Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-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> 28.02.2020

Многоуважаемые читатели! В номере 1 «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» (2020;30(1):14–25) на стр. 14 вместо:

«¹⁶ «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация»
следует читать:

«¹⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Российская Федерация»
на стр. 15 вместо:

«¹⁶ Professor Kinzersky's clinic, Chelyabinsk, Russian Federation»
следует читать:

«¹⁶ South Ural State Medical University, Professor Kinzersky's Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation»
на стр. 24 вместо:

«Смагина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент, врач-гастроэнтеролог «Клиники профессора Кинзерского».

Контактная информация: nsmagina@yandex.ru;
454020, г. Челябинск, улица Воровского, 34а.

Natalya V. Smagina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Gastroenterologist, Professor Kinzersky's Clinic.

Contact information: nsmagina@yandex.ru;
454020, Chelyabinsk, 34a Vorovskogo str.»

следует читать:

«Смагина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог «Клиники профессора Кинзерского».

Контактная информация: nsmagina@yandex.ru;
454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

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;
454020, Chelyabinsk, 64, Vorovskogo str.»

Исправление не повлияло на сделанные авторами выводы.

Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Erratum: Shifrin O.S. et al., “Russian Non Interventional Study of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice”

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., Sмирнова N.V., Kirsanova L.G., Malyutina N.M., Sмирнова M.A., Shleikova E.N., Zhuravlev A.V., Ivashkin V.T. Russian Non Interventional 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>.

Dear readers!

This is a correction to the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology (2020;30 (1):14–25) p. 14 instead of:

“Professor Kinzersky's Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation”
should be:

“South Ural State Medical University, Professor Kinzersky's Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation”
p. 15 instead of:

“Professor Kinzersky's Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation”
should be:

“South Ural State Medical University, Professor Kinzersky's Clinic, Chelyabinsk, Russian Federation”
p. 24 instead of:

“Natalya V. Smagina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Gastroenterologist, Professor Kinzersky's Clinic

Contact information: nsmagina@yandex.ru;
454020, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 34a.”

should be:

“Natalia V. Smagina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; Gastroenterologist, Professor Kinzersky's Clinic.

Contact information: nsmagina@yandex.ru;
454020, Chelyabinsk, 64, Vorovskogo str.”

The correction did not affect the conclusions made by the authors.

The correction has been made to the on-line Journal version.

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® – единственный альгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Гевискон® Двойное Действие в течение 3-х минут образует в желудке защитный барьер, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса на период до 4-х часов.³

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЪЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года

¹ По данным с официального сайта ГРЛС grls.gosminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

² Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Мец, Г. В. Фалк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-9.

³ Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь (мятная) от 16.09.2019.

Гевискон® Двойное Действие; суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10 – 20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности: В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезнью с образованием кальций-оксалатных камней. Препарат содержит в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно снижение эффективности препарата у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемию, состояние кислотного рикошета, молочно-щелочной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001587; ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** май 2020 г.

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

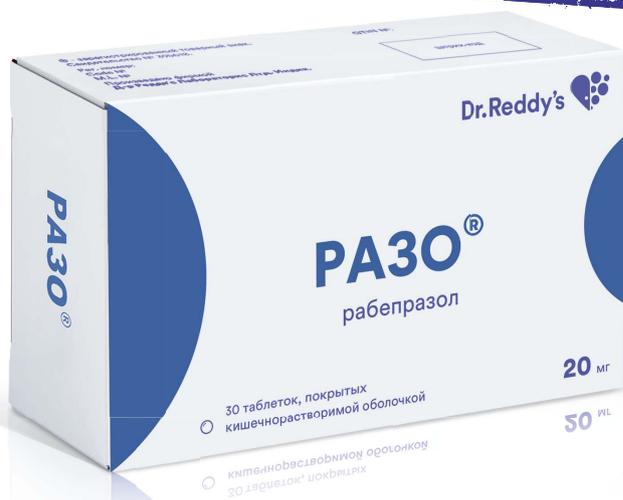
РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



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

№1 РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ²



Per. №ЛП-002666 от 29.12.2018

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. По данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в натуральном выражении, в сегменте розничных продаж на территории РФ за период март 2018 – февраль 2019 года.

Для внимания медицинских работников. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru