



Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Трансплантация печени у пациента с транспозицией внутренних органов
(интраоперационная фотография и компьютерная томограмма (7-й послеоперационный день)).
Пояснения на с 62
Liver Transplantation in Situs Inversus (Intraoperative image and computed tomography
(7th day after surgery)). See p 62

Эспумизан® симетикон

За высокое качество УЗИ!



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



Применение препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ:

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

Схема применения препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ²:



За день до исследования

Утром в день исследования

2 капсулы x 3 раза в день

2 капсулы

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

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эспумизан®

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

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 4 • Том 30 • 2020

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+79031926919

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
Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Пресс Бюро», 127015,
Москва, ул. Масловка Н., 3

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2020

Подписано в печать: 27.08.2020

«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://mcbrm.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 РГА (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 Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

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

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC
127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

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

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru
127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)
+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

Printed: «Press-Bureau» LLC,
127015, Moscow,
Maslovka N., 3

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2020

Signed to print: 27.08.2020

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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), 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 — Cand. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

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

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

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

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- Маев И.В., Карлович Т.И., Бурмистров А.И., Чекмазов И.А., Андреев Д.Н., Решетняк В.И.*
Современные представления о роли Torque teno virus при заболеваниях печени.....7
- Сюткин В.Е., Буеверов А.О., Богомолов П.О.*
Имеет ли преимущество комбинированный режим лечения пегилированным интерфероном и булевиртидом перед монотерапией булевиртидом?.....23

Оригинальные исследования

- Бацких С.Н., Винницкая Е.В., Сбикина Е.С., Борунова Ж.В., Дорофеев А.С., Сандлер Ю.Г.*
Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В.....28
- Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В., Ковалевская О.В., Серикова С.Н., Марков П.В., Усова О.А., Мурашко Д.С., Дынько В.Ю., Бухтояров А.Ю., Басенко М.А.*
Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с циррозом печени.....35
- Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Макарова Л.В., Можейко Н.П., Монахов А.Р., Шевченко О.П.*
Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени.....44

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.*
Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.....52

Клинические наблюдения

- Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Луцкы К.Н., Магомедов К.М., Казымов Б.И.*
Трансплантация печени у пациента с транспозицией внутренних органов и тромбозом воротной вены (первое клиническое наблюдение в Российской Федерации).....60
- Хлынова О.В., Гирфанова Л.Г., Черемин А.А.*
Эктопированная поджелудочная железа в стенке двенадцатиперстной кишки (клиническое наблюдение).....65

Клинические рекомендации

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е.*
Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....70

Contents

Reviews

- Igor V. Maev, Tatiana I. Karlovich, Alexander I. Burmistrov¹, Igor A. Chekmazov, Dmitriy N. Andreev, Vasiliy I. Reshetnyak*
Current Views of Torque Teno Virus (TTV) in Liver Diseases.....7
- Vladimir E. Syutkin, Alexey O. Bueverov, Pavel O. Bogomolov*
Is Combined Bulevirtide and Pegylated Interferon Therapy for Chronic Hepatitis D Superior over Bulevirtide Monotherapy?.....23

Original articles

- Sergey N. Batskikh, Elena V. Vinnitskaya, Evgeniya S. Sbikina, Zhanna V. Borunova, Alexey S. Dorofeev, Yulia G. Sandle*
Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B.....28
- Vladimir M. Durlshter, Sergey A. Gabriel, Natalia V. Korochanskaya, Olga V. Kovalevskaya, Svetlana N. Serikova, Pavel V. Markov, Olga A. Usova, Dmitry S. Murashko, Victor Yu. Dyn'ko, Artem Yu. Bukhtoyarov, Mikhail A. Basenko*
Managing Liver Cirrhosis: a Multidisciplinary Approach.....35
- Rivada M. Kurabekova, Olga M. Tsirolnikova, Irina E. Pashkova, Larisa V. Makarova, Natalia P. Mozheiko, Artem R. Monakhov, Olga P. Shevchenko*
Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients.....44

National college of gastroenterology, hepatology

- Aleksandra L. Kovaleva, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin*
Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders.....52

Clinical Observations

- Murad S. Novruzbekov, Oleg D. Olisov, Vladimir A. Guliaev, Konstantin N. Lutsyk, Kubay M. Magomedov, Bakhtiyar I. Kazymov*
Liver Transplantation in Situs Inversus and Portal Vein Thrombosis (First Case Report in Russia).....60
- Olga V. Khlynova, Liliya G. Girfanova, Artem A. Cheremin*
Ectopic Pancreas in Duodenal Wall Putatively Causal for Gastrointestinal Bleeding.....65

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Alexander S. Trukhmanov, Tatyana L. Lapina, Olga A. Storonova, Oleg V. Zayratyants, Olga B. Dronova, Yury A. Kucheryavyy, Sergei S. Pirogov, Rafik G. Sayfutdinov, Yury P. Uspenskiy, Arkady A. Sheptulin, Dmitriy N. Andreev, Diana E. Rumyantseva*
Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease.....70



Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени

И.В. Маев¹, Т.И. Карлович², А.И. Бурмистров¹, И.А. Чекмазов², Д.Н. Андреев¹, В.И. Решетняк^{1,*}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора. Обзор посвящен анализу данных литературы по torque teno virus (вирус ТТ, TTV), открытому в конце XX столетия.

Основные положения: TTV часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также у здорового населения. Имеются отдельные данные о биохимических и гистологических изменениях в ткани печени и эпителии желчных протоков при моноинфицировании TTV, подтверждающие возможность прохождения вирусом репликативного цикла в гепатоцитах. Наряду с этим при проведении гибридизации в клетках, пораженных вирусом ТТ, не было отмечено существенных цитопатических (повреждающих клетки) эффектов, характерных для патогенных гепатотропных вирусов. По мере изучения TTV происходила эволюция взглядов на роль вируса для человека. Первые представления о гепатотропности вируса постепенно изменялись по мере получения новых данных о распространенности вируса и его коинфекции с другими вирусами, в том числе вирусами известных гепатитов. Данные о политропизме TTV опровергают возможность его отнесения исключительно к вирусам гепатита. Высокая распространенность вируса ТТ в человеческой популяции указывает на его персистенцию в организме в составе виroma и свидетельствует в пользу его непатогенности. Предлагается использовать уровень ДНК TTV в крови пациентов перед трансплантацией органов в качестве эндогенного маркера иммунного статуса организма.

Выводы: Высокая распространенность вируса ТТ в человеческой популяции указывает на его персистенцию в организме в составе виroma. Редкое выявление повреждающего действия TTV на клетки печени и эпителиоциты желчных протоков может косвенно свидетельствовать о его условно-патогенных свойствах.

Ключевые слова: torque teno virus, виром, гепатит, вирусы гепатита, иммуносупрессия, трансплантация

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Карлович Т.И., Бурмистров А.И., Чекмазов И.А., Андреев Д.Н., Решетняк В.И. Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4): 7–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-7-22>.

Current Views of Torque Teno Virus (TTV) in Liver Diseases

Igor V. Maev¹, Tatiana I. Karlovich², Alexander I. Burmistrov¹, Igor A. Chekmazov², Dmitriy N. Andreev¹, Vasily I. Reshetnyak^{1,*}

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital with Outpatient Care of the Russian President Administration, Moscow, Russian Federation

Aim of review. We review published evidence on the torque teno virus (TT virus, TTV), which was discovered in the late of the 20th century.

Key points. TTV is frequently confirmed in patients with hepatitis of viral origin or no definite viral aetiology, as well as in healthy people. Particular biochemical and histological changes in hepatic tissue and bile duct epithelium are reported for TTV monoinfection, which suggest viral replication in hepatocytes. At the same time, no cytopathic effects inherent in pathogenic hepatotropic viruses were revealed in hybridisation assays with TTV-infected cells. Novel data incited novel opinions on the TTV interaction with human. Earlier views of hepatotropic TTV gradually changed with newer evidence on its dispersion and coinfection with other viruses, including known hepatitis agents. Polytropism of TTV disproves its exclusive attribution to hepatitis viruses. High prevalence of the virus in human population argues in favour of its non-pathogenic persistence in the human virome. TTV DNA content in blood is proposed as an endogenous immune status marker to observe prior to organ transplantation.

Conclusion. High TTV dispersion in human population suggests its persistence in the human virome. Seldom observed damaging effect of TTV on hepatic cells and bile duct epitheliocytes may indirectly suggest its opportunistic pathogenic properties.

Keywords: torque teno virus, virus, hepatitis, hepatitis viruses, immunosuppression, transplantation

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

For citation: Maev I.V., Karlovich T.I., Burmistrov A.I., Chekmazov I.A., Andreev D.N., Reshetnyak V.I. Current Views of Torque Teno Virus (TTV) in Liver Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):7–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-7-22>.

Введение

На протяжении двух десятилетий проблема изучения torque teno virus (вирус ТТ, TTV) занимает умы многих ученых по всему миру. TTV часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также среди здорового населения. ТТ-вирус был впервые обнаружен и описан в 1997 году японскими исследователями у пациента с острым посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии [1]. У пациента 58 лет наблюдался повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 9–11-й неделе послеоперационного периода [1, 2]. При этом в ходе оперативного вмешательства были перелиты значительные объемы крови. В результате проведения ПЦР реакции с сывороткой крови пациента был найден ранее неизвестный ДНК-содержащий вирус [1].

Изначально свое название вирус получил по первым буквам инициалов пациента (ТТ).

В 2009 году Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) вирусу было присвоено название, отражающее наиболее частый путь передачи (Transfusion Transmitted) и объясняющее главные черты генетической организации вируса (torque teno virus — от латинского torque — «ожерелье», teno — «тонкий») [3–5]. TTV относится к роду *Circoviridae*, семейство *Anelloviridae* [2–6]. После выявления оригинального вируса ТТ, обладающего значительной вариабельностью генома, были открыты другие TTV-подобные вирусы: например torque teno mini virus (TTMV) и torque teno midi virus (TTMDV) (таблица 1) [2, 7, 8].

По мере изучения TTV произошла значительная эволюция взглядов на роль вируса в развитии патологии у человека. На смену представлениям о преимущественной гепатотропности вируса пришли данные, указывающие на бессимптомную персистенцию TTV в организме в качестве одного из представителей человеческого вирома. Более

Таблица. Основные этапы изучения семейства *Anelloviridae* [7]

Table. Research history of the *Anelloviridae* [7]

Этапы изучения <i>Anelloviridae</i> Periods	Характеристика этапа Findings
1997 год	Выделение генома TTV в крови японского пациента с гепатитом неизвестной этиологии TTV genome isolation from blood of a Japanese patient with hepatitis of unknown aetiology
1998–1999 годы	Установлено, что последовательность ДНК, выделенная в 1997 году, принадлежит одноцепочечному безоболочечному вирусу. Описаны молекулярные и биофизические характеристики вируса DNA sequence isolated in 1997 is found to represent a single-stranded non-enveloped virus. Description of viral molecular and biophysical properties
2000–2001 годы	Получена первая электронная микроскопическая картина вирионов TTV, выделенных у человека. TLMV (впоследствии названный torque teno mini virus, TTMV) был обнаружен в сыворотке крови пациентов, инфицированных TTV First electron microscopy of human TTV virions. TLMV (later named the torque teno mini virus, TTMV) found in serum of TTV-carrying patients
2005 год	Две новые вирусные цепи ДНК, похожие на TTV, были идентифицированы у пациента с острым вирусным инфекционным синдромом и названы SAV (small anelloviruses) Two novel TTV-like viral DNA strands identified from patient with acute viral infectious syndrome and named SAV (small anelloviruses)
2007 год	Идентифицирован новый вирус, подобный TTV, — torque teno midi virus (TTMDVs) Novel TTV-like virus identified and named the torque teno midi virus (TTMDV)

того, в последние годы предлагается использовать уровень ДНК TTV в крови пациентов, подвергающихся трансплантации органов, в качестве эндогенного маркера иммунного статуса организма.

Собранные на настоящий момент данные о распространенности вируса в популяции, тропизме и патогенетических аспектах персистенции являются противоречивыми. Существуют данные, свидетельствующие о биохимических и гистологических изменениях в ткани печени и эпителии желчных протоков при моноинфицировании TTV. Имеется достаточно гистологических признаков повреждения печени, подтверждающих возможность прохождения вирусом репликативного цикла в гепатоцитах. В то же время ряд работ указывает на репликацию вируса вне ткани печени, в том числе в клетках иммунной системы, легких. Такое многообразие фактов не позволяет дать однозначную оценку патогенетическому значению персистенции TTV.

1. Молекулярная характеристика

1.1. Генетическая организация torque teno virus

ТТ-вирусные частицы имеют сферическую форму, лишены наружной оболочки, имеют размер от 30 до 50 нм [9]. Геном torque teno virus представлен безоболочечной одноцепочечной кольцевидной ДНК с отрицательной полярностью [3, 10, 11], протяженностью 3,8 kb и содержит 3739 спаренных оснований [5, 8, 12]. Плавающая плотность TTV в градиенте хлорида цезия составляет 1,31–1,34 г/см³ [10].

Геном TTV обладает широким разнообразием нуклеотидной последовательности [3, 5] и состоит из нетранслируемого региона (UTR), имеющего длину 1,2 kb, и потенциально кодирующего региона (длина 2,6 kb). Анализ кодирующего региона ДНК выявил наличие по меньшей мере четырех частично перекрывающихся открытых рамок считывания (ORF1–4) [5], а также гипервариабельный регион (HVR) и N-концевой аргининовый фрагмент [7, 10, 11, 13].

При несовпадениях нуклеотидных последовательностей более чем на 30% изолят рассматривается как генотип, а в интервале от 11 до 15% — как его субтип [14]. Основываясь на различии в строении, выделяют 5 генотипов вируса (G1–G5) и более 30 субтипов TTV [2, 3, 11, 15, 16]. Генотип 1-го вируса ТТ был обнаружен как у здоровых носителей, так и у пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов и гепатитом неизвестной этиологии [2, 8]. Генотип 4-го вируса ТТ не встречается у здоровых людей, но обнаруживается у пациентов с ревматоидным артритом и тяжелыми острыми респираторными заболеваниями [17].

При филогенетическом анализе ДНК установлено, что в азиатских странах наиболее распро-

странен 1-й генотип, 3-й — в Африке. В Венгрии, на Ближнем Востоке доминирует третий (65,5%), в меньшей степени распространены 5-й (24%), 2-й (5,8%) и 1-й (4,7%) генотипы [7, 16, 18–25]. Для Южной Америки характерны в порядке убывания 1-, 2- и 3-й генотипы [26]. Генотипы 1 и 2 TTV являются доминирующими в Корее [27]. Изоляты TTV, циркулирующие на территории России и Казахстана, относятся к генотипу 1b.

1.2. Белковый синтез

TTV продуцирует три вида мРНК, с помощью которых происходит синтез по меньшей мере 6 вирусных белков [13, 28]. UTR-фрагмент является наиболее стабильным элементом генома, сохраняющим нуклеотидную последовательность у большинства TTV изолятов. D. Focosi и соавт. указывают на его идентичность у 90% изолятов вируса [5]. Предполагается, что этот участок выполняет регуляторные функции во время репликации вируса [7].

Потенциально кодирующий регион, наоборот, является более вариабельным фрагментом по сравнению с UTR-фрагментом и, следовательно, имеет специфическую организацию у каждого генотипа. Каждый элемент потенциально кодирующего фрагмента ответствен за синтез определенных белков [8]. Так, ORF1 кодирует синтез белков капсида (ORF1 protein), необходимых для вирусной персистенции и избегания иммунного ответа. Белок ORF2 является белком-супрессором провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ЦОГ 2) и транскрипционного фактора NF-κB (NF-κB). Белок ORF3 играет важную роль в клеточном цикле и синтезе апоптоз-индуцирующего белка (TAIP), что препятствует реализации противовирусной защиты организма-хозяина [12, 13, 28].

2. Диагностика

2.1. Исследуемый биологический материал

TTV можно обнаружить в большинстве тканей, клеток и биологических жидкостях организма, за исключением эритроцитов и тромбоцитов [5, 8]. TTV реплицируется в мононуклеарах, клетках печени, костного мозга и периферической крови, особенно в Т-лимфоцитах [5, 29]. К. Kosulin и соавт. высказали предположение, что гранулоциты являются основным местом репликации TTV у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [30]. Есть данные о нахождении вируса в слюне, поте, желчи, сперме, моче, кале, назальном и вагинальном секрете, а также в соскобах слизистой носоглотки [2, 7]. Для проведения диагностики ТТ инфекции можно использовать биоптаты печени, лимфоузлов, костного мозга, селезенки, поджелудочной железы, легких, щитовидной железы [7].

2.2. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

TTV может быть обнаружен методами количественной или качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных клинических образцах [31–34]. С этой целью используют стандартную ПЦР, ПЦР со вложенной парой праймеров (nested PCR), ПЦР со вложенным одним праймером (semi-nested PCR) и ПЦР в реальном времени (real-time PCR or RT-PCR) [11, 35, 36].

Первоначально для диагностики TTV инфекции использовали праймеры к N22-ORF1 региону [11]. Однако потенциально кодирующий фрагмент является вариабельным элементом генома. Поэтому его использование для амплификации сопряжено с возможным снижением частоты обнаружения TTV. В отличие от N22-ORF1-фрагмента у большинства генотипов вируса UTR-фрагмент является более стабильным при выявлении TTV инфекции [37].

2.3. Иммунные тесты

Репликация TTV и активация клеточного звена иммунитета, являющегося основой противовирусной защиты, считаются пусковыми механизмами для продукции иммуноглобулинов [38–40]. Для качественного и количественного определения антител к вирусу ТТ (анти-TTV) в биологических пробах используют метод иммунопреципитации и иммуноблоттинга [3, 4, 38, 40, 41].

Анти-TTV IgM появляются в крови через 10–21 неделю после инфицирования TTV [42]. Через 5–11 недель после их выявления титр антител обычно уменьшается и IgM постепенно исчезают. Анти-TTV IgG отмечаются примерно через 16 недель после инфицирования и достигают максимальных концентраций к 5-му месяцу персистенции вируса [40]. IgG могут обнаруживаться в организме инфицированных в течение четырех и более лет [43]. Частота детекции anti-TTV у серопозитивных по ДНК доноров крови, по данным F. Tsuda и соавт., составила 17%, тогда как у серонегативных — 29% [42]. Авторы считают, что выявление anti-TTV в сыворотке крови может служить маркером перенесенной инфекции.

Ряд авторов утверждают, что выявление TTV с помощью иммунологических методов имеет ограниченное применение, так как, несмотря на обнаруживаемые титры антител, anti-TTV не являются ни защитными, ни нейтрализующими [40, 41].

3. Эпидемиология

3.1. Распространенность TTV

TTV широко распространен в популяции, достигая в некоторых регионах мира 95% у здоровых людей [8, 18, 44–46]. Частота TTV варьирует в разных географических регионах и популяциях [44]. По данным P. Gallian и соавт., частота выявления ДНК TTV в популяции людей, имеющих африканское происхождение, значительно боль-

ше, чем у представителей коренного европейского населения (42,8% против 24,3%, $p = 0,034$) [18]. Согласно данным N. S. Jarkasi и соавт., высокая распространенность вируса наблюдается в странах Азии: в Китае, Пакистане, Иране, Катаре [11].

Исследования российских и белорусских ученых также подтверждают высокую распространенность вируса как среди здорового населения, так и среди пациентов с различными заболеваниями. По данным E. V. Vasilyev и соавт., частота встречаемости ДНК TTV в цельной крови российских спортсменов составила 94% [45]. Максимальная вирусная нагрузка составила около 1010 копий на 1 мл крови, медиана — $2,7 \times 10^6$. При этом корреляции между возрастом, полом и количеством ДНК TTV обнаружено не было ($R = 0,02$, $p > 0,054$; t -value = $-1,943$, $p = 0,052$) [45]. И. А. Морозов и соавт. также выявили высокую распространенность TTV среди доноров крови: ДНК TTV была обнаружена в 96,5% случаев среди первичных доноров крови Московской области [47].

Белорусские ученые исследовали частоту обнаружения TTV, TTMDV и TTMV у пациентов с хроническими заболеваниями печени и у лиц без признаков заболеваний печени, имеющих отрицательные результаты на наличие вирусных гепатитов [48]. Частота выявления микст-инфекции составила 67% в опытной и 72% в контрольной группах [48].

Выявление ДНК TTV в значительной степени зависит от применяемых методов детекции [33, 49]. Такие факторы, как тип образца (например, плазма или цельная кровь), различные методы ПЦР или применяемый праймер, могут влиять на выявление ДНК TTV [37, 50]. Например, в работе P. Abraham и соавт. распространенность пациентов, положительных по TTV, у реципиентов трансплантата почки с помощью ПЦР с вложенной парой праймеров составила около 33% при использовании праймеров, специфичных для области ORF1, в то время как среди тех же пациентов она составила 92% при использовании праймеров, специфичных для некодирующей области генома TTV [49].

Частота TTV в популяциях, выявленных в исследованиях последнего десятилетия, выше, чем в ранних исследованиях, что, вероятно, можно объяснить применением более точных методов обнаружения TTV [45]. E. V. Vasilyev и соавт. высказали предположение, что реальная частота присутствия TTV в человеческой популяции имеет тенденцию быть близкой к 100% [45]. Из-за высокой распространенности в популяции TTV называют «вездесущим» вирусом, подчеркивая тем самым его политропизм.

Интересен факт, что у младенцев и детей младшего возраста отмечены низкие показатели инфицированности вирусом — 5,1–25,0%, которые повышаются с возрастом [43, 51, 52]. Имеются

работы, свидетельствующие о наличии вирусной ДНК в водопроводной воде [53, 54].

3.2. Пути передачи

Передача вируса ТТ от инфицированного организма осуществляется несколькими путями. N. S. Jarkasi и соавт. выделяют горизонтальный и вертикальный пути передачи вируса ТТ [11]. Горизонтальный путь включает в себя: фекально-оральный, парентеральный, половой. В большинстве случаев заражение происходит непарентеральным путем, что объясняет широкое распространение ТТV среди здорового населения преимущественно старшей возрастной группы [55, 56].

Инфицирование через желудочно-кишечный тракт показано благодаря высокому титру вирусной ДНК в желчи, слюне и фекалиях обследованных, превышающих титр в сыворотке крови [56, 58, 59]. Вирус обнаруживается в кале лиц с ТТ-виремией [9, 60]. Получены экспериментальные доказательства фекально-орального и парентерального путей передачи вируса ТТ [61, 62]. Полученные от инфицированных ТТV фекальный супернатант (1 мл) и сыворотка крови (0,5 мл — титр ДНК составил 105 коп./мл, генотип 1 а), были инокулированы соответственно двум шимпанзе. ДНК ТТV определялась в крови первой шимпанзе (фекальный супернатант) через 7 недель, а в крови второй шимпанзе (зараженная сывороткой) — через 5 недель. У шимпанзе после заражения фекальным супернатантом персистирование ТТV-инфекции наблюдалось в течение более 30 недель. Выявлялись умеренные биохимические и морфологические изменения по данным пункционной биопсии печени [62].

Парентеральный путь. Изучение вируса на начальных этапах предполагало его высокую гепатотропность, поэтому парентеральный путь передачи представлялся наиболее вероятным [63–66]. К нему относят инфицирование при переливании зараженной крови и ее продуктов, при процедурах гемодиализа, инъекциях. Поэтому в зоне повышенного риска заражения ТТV находятся:

- ✓ доноры крови [23, 67–69];
- ✓ больные гемофилией [70–72];
- ✓ пациенты с многократными гемотрансфузиями [73–76];
- ✓ пациенты, проходящие лечение гемодиализом [22, 76–81];
- ✓ пациенты после трансплантации органов [69, 82–87];
- ✓ наркоманы, использующие внутривенное введение наркотических веществ [20, 79].

Распространенности инфекции способствует заражение крови и ее продуктов вирусом ТТ [23, 67, 68, 73, 78, 88, 89]. Так, инфицированность продуктов крови и факторов свертывания VIII и IX, по данным P. Simmonds и соавт., составляет 44–56% [88]. По данным R. AbuOdeh и соавт., частота инфицирования ТТV у здоровых доноров крови

и инфицированных HBV или HCV пациентов составляет 81,4; 90,8 и 84,9% соответственно [90].

M. Charlton и соавт. выявили взаимосвязь между внутривенным введением продуктов крови и обнаружением ДНК ТТV в сыворотке крови реципиентов [91]. K. Konishi и соавт. при обследовании 447 пациентов через 6–10 недель после проведения гемотрансфузий обнаружили в сыворотке крови у части из них ДНК ТТV [92]. A. Matsumoto и соавт. описали корреляционную связь между частотой обнаружения ТТV и объемами переливаемой крови [63]. С другой стороны, C. Wollf и соавт. при обследовании 600 доноров крови, 100 здоровых лиц и 495 больных после трансплантации сердца не выявили корреляции между частотой гемотрансфузий и обнаружением ТТV [69]. При этом обнаружены только две пары «донор-реципиент» с одинаковыми изолятами вируса.

Имеется ряд работ, посвященных анализу обнаружения ТТV у пациентов, проходящих лечение гемодиализом [22, 76, 78, 81]. Обобщая данные, представленные в этих работах, можно сделать вывод, что частота обнаружения ДНК ТТV в крови пациентов, подвергающихся процедуре гемодиализа, статистически выше, чем у доноров крови.

Ряд работ подтверждает, что частота обнаружения ДНК ТТV у пациентов, подвергшихся трансплантации органов, статистически выше, нежели до операции или чем у доноров крови [81–83, 87]. По данным Y. Kanda и соавт., из 25 реципиентов костного мозга 60% становились инфицированными ТТV через 6–12 недель после трансплантации [93].

В работе P. Berra и соавт. оценивали частоту и количество вирусной ДНК (copies/ml) у 25 пациентов до и после трансплантации печени и у 80 доноров [82]. ДНК ТТV была обнаружена у 75% доноров крови и у всех 25 пациентов до и после операции ($p < 0,01$). Уровень ДНК ТТV значительно вырос после трансплантации: $4,2 \pm 0,6 \log \text{copies/ml}$ до хирургического вмешательства против $6,8 \pm 0,4 \log \text{copies/ml}$ на 3-й месяц послеоперационного периода ($p < 0,001$). Авторы высказывают предположение, что это может быть связано с применением иммуносупрессивной терапии [82].

По данным других авторов, ни возраст, ни пол, ни время после трансплантации, ни количество переливаний крови, ни причина трансплантации не связаны с вирусной нагрузкой ТТV у реципиентов после трансплантации печени [86, 94].

Половой путь заражения. Выявление ДНК ТТV в физиологических средах (сперме, вагинальном секрете, цервикальной слизи, слюне), контакт с которыми возможен во время полового акта, и у обоих постоянных половых партнеров подтверждает возможность реализации полового пути передачи ТТV [95]. В группе риска передачи вируса половым путем показатели распространенности ТТV составляют 86% и более и не отличаются от общей популяции [19, 96, 97]. В связи с этим

полагают, что половой путь играет несущественную роль в распространении ТТ-вирусной инфекции [9, 92, 98, 99].

Вертикальный путь передачи предполагает возможность передачи инфекции от матери к плоду во время беременности [99, 100], а также в период кормления ребенка грудным молоком [101]. Данные Р. Gerner и соавт. свидетельствуют о возможности заражения вирусом ТТ во время беременности. Вирусный геном был обнаружен в сыворотке крови у 57 (41,3%) из 138 обследованных беременных женщин и у 19 (13,8%) из 138 детей в крови из пупочной вены [102]. По данным М. Schroter и соавт., серопозитивными по ТТV оказались 99% детей, рожденных от инфицированных матерей [101].

Есть данные о динамике персистенции ТТV в течение первого года жизни ребенка, которые предполагают, что вирусная нагрузка увеличивается в течение первого года жизни, достигая плато через 6 месяцев [33]. Средний показатель частоты обнаружения ДНК ТТV в фекалиях детей первого года жизни, не получавших трансфузий, по данным С. Lin и соавт., составил 22,4% [103]. Данные, полученные В.Ф. Учайкиным и соавт., свидетельствуют о высокой частоте обнаружения анелловирусов у детей в возрасте от 8 месяцев до 16 лет [104]. Было показано, что у здоровых детей, частота идентификации ТТV достигает 94% у больных гепатитом неустановленной этиологии таковая составляла 82,5%, у больных гепатитом А, а также хроническими гепатитами В и С — равнялась 100% [104]. Почти у всех условно здоровых детей в крови циркулировали все три ТТ-вируса: ТТV, ТТMDV, ТТMV. Прямой связи между обнаружением ТТ-вирусов (ТТV, ТТMDV, ТТMV) с поражением печени не прослеживается. Обращает внимание тот факт, что 77% были дети раннего возраста — от 8 месяцев жизни до 1,5 года.

Не исключается возможность и постнатального пути передачи инфекции в связи с выявлением ДНК вируса в молоке кормящих матерей [101]. Процент выявления ДНК ТТV у детей на грудном вскармливании значительно повышался при удлинении периода кормления [105, 106].

Приобретение анелловирусов уже в раннем возрасте косвенно указывает на вероятность различных путей инфицирования этими агентами [104]. А. Manzin и соавт. обобщили данные по репликации вируса в организме диких и домашних животных, позволившие думать о возможности межвидовой передачи вируса [107].

4. Патогенез

Вопрос патогенности вируса вплоть до настоящего времени является дискуссионным. С момента обнаружения ТТV проводились многочисленные исследования, целью которых являлось определение органов-мишеней вируса. Исследования ТТV

на начальных этапах свидетельствовали о его гепатотропности и наиболее вероятной репликации в клетках печени. Тем самым с его открытием появились надежды поставить ТТV в один ряд с ранее известными вирусами гепатита [59, 64, 108–110]. Имеющиеся данные достаточно противоречивы, что не может не создавать трудности для полноценного понимания персистенции ТТV в организме человека.

4.1. Тропизм вируса

До настоящего времени не известны органы-мишени первичной репликации ТТV. При этом не вызывает сомнения факт репликации вируса в ряде органов и тканей: печени, костном мозге, легких, лимфоидной ткани, а также в мононуклеарных клетках крови и гранулоцитах [30, 57, 111–115].

Ряд авторов описали случаи обнаружения ДНК ТТV в ткани печени методом гибридизации и попытались установить вклад вируса в выявленные изменения в печени [35, 66, 112, 116]. Е. Rodriguez-Inigo и соавт. наблюдали 30 пациентов с заболеваниями печени, серопозитивных по ТТV [112]. Титр ДНК ТТV в печени у этих больных в 10 раз превышал титр в сыворотке крови [112]. У части пациентов с нормальной гистологической структурой ткани печени ДНК ТТV была выявлена как в сыворотке, так и в ткани печени. Данные, полученные М. J. Kazemi и соавт., также указывают на более высокий процент выявления ДНК ТТV в ткани печени, нежели в плазме крови [117]. ДНК ТТV выявлена в плазме крови и ткани печени соответственно у 11,1 и у 25,9% пациентов циррозом печени вирусной В и С этиологии, а также в 23,5 и 26,9% случаев у больных криптогенными циррозами [117].

Высказывается предположение, что некоторые генотипы ТТV, в частности 3 и 4, «укрываются» в периферических мононуклеарах крови, которые становятся резервуаром вируса и способствуют его персистенции [118]. L. F. Mariscal и соавт. с помощью культивирования и метода гибридизации подтвердили наличие ДНК ТТV в цитоплазме периферических мононуклеаров [114]. Более того, D. Focosi и соавт. показали, что наиболее вероятным местом репликации ТТV считаются Т-лимфоциты: индуцируя специфическую для Т-лимфоцитов иммуносупрессию (антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб), исследователи обнаружили статистически значимое уменьшение вирусной нагрузки ($p < 0,001$) [115]. Подтверждением этому являются данные, полученные Е. А. Tyschik и соавт., которые сообщили, что из-за наличия лимфоцитов вирусная нагрузка ТТV в цельной крови в 100 раз выше, чем в плазме [50].

С одинаковой частотой Y. Tanaka и соавт. обнаруживали вирусный геном в клетках костного мозга, лимфатических узлах и сыворотке крови у больных острым лейкозом, злокачественной лимфомой и апластической анемией [113]. При коли-

чественном исследовании ДНК вируса в аутопсийном и биопсийном материале печени и костного мозга больных подострым гепатитом и апластической анемией К. Kikuchi и соавт. выявили высокий титр ДНК только в костном мозге [111]. Это позволило сделать предположение о репликации вируса в костном мозге и развитии вследствие этого апластической анемии. При этом в гепатоцитах обнаружили только ДНК вируса, а м-РНК отсутствовала.

Х. Deng и соавт. продемонстрировали высокий процент обнаружения вирусной ДНК в слюне (в 38% случаев) [119]. Титр ДНК TTV в слюне оказался выше, чем в сыворотке крови обследованных (в 21% случаев). Авторы предполагают, что этот факт может указывать на репликацию вируса также и в слюнных железах.

Представленные данные подтверждают политропизм вируса, а также опровергают возможность отнесения TTV исключительно к вирусам гепатита.

4.2. Факторы агрессии вируса

Персистенция вируса в организме вызывает реакцию иммунной системы на чужеродный агент. TTV активно синтезирует белки, необходимые для длительной репликации вируса в различных тканях и органах и обладающие иммуногенностью [13, 29, 38, 40]. Показано, что репликативный цикл TTV в организме человека сопровождается синтезом микро-РНК (miRNA) [120, 121]. Последняя ингибирует интерфероновую сигнализацию, способствует уклонению TTV от реакции иммунной системы и облегчает персистирование TTV в организме хозяина [12, 120–124]. Несмотря на известные эффекты miRNAs, невозможно однозначно сказать, какой вклад вносит синтез miRNAs TTV в персистенцию вируса в организме и является ли это влияние клинически значимым. Комплексное действие патологических факторов способствует снижению эффективности работы иммунной системы по элиминированию внедрившегося инфекта.

4.3. Иммунный надзор

Современные данные по иммунобиологии TTV подтверждают, что клетки иммунной системы распознают антигенные детерминанты TTV и реагируют выработкой соответствующих провоспалительных белков и цитокинов на его внедрение: интерферона-гамма (IFN-γ), фактора некроза опухоли (TNF-α), а также повышением концентраций интерлейкинов IL-6, IL-12, IL-28, IL-29, хемокина CCL7 и ряда противовирусных белков [12, 29, 125, 126]. К настоящему времени известно, что взаимодействие иммунокомпетентных клеток макроорганизма с вирусом осуществляется посредством Toll-подобных рецепторов 9 (TLR 9) [17].

Запуск всего спектра механизмов противовирусной защиты позволяет сохранять уровень ДНК TTV на контролируемом уровне, то есть персистенция вируса протекает под постоянным надзором

иммунной системы. При этом полной элиминации вируса может не происходить, что подтверждается высокой частотой распространенности TTV в человеческой популяции даже среди лиц, относящихся к здоровому населению.

5. Коинфекция TTV с вирусами гепатитов и его обнаружение при острых и хронических диффузных заболеваниях печени

Большая распространенность TTV среди здоровых людей предполагает большую вероятность его коинфекции с другими вирусными агентами. Исследовались особенности персистенции TTV в коинфекции с вирусом иммунодефицита человека [32, 127], цитомегаловирусом [128], ВК полиома-вирусом [129].

Открытие ТТ-вируса представлялось важным в связи с отсутствием обнаружения известных вирусных агентов в 10–20% случаев острых гепатитов, 5–10% — хронических гепатитов и до 50% фульминантных гепатитов [9, 104, 130]. Исследования многих ученых были направлены на оценку потенциальной гепатотропности вируса, изучение его коинфекции с известными вирусами гепатитов, а также на выявление TTV у пациентов с криптогенными заболеваниями печени. Проводившиеся в этом направлении исследования весьма неоднозначны.

Было показано, что инфицирование TTV диагностируется у 15–28% больных острым вирусным гепатитом (ОВГ)-А, у 22–24% пациентов ОВГ-В, у 40–60% — ОВГ-С и у 20% — HIV [63, 131, 132]. Отмечено незначительное увеличение частоты выявления ДНК TTV у пациентов с гепатитами известной этиологии в сравнении со здоровыми донорами: 94,3% vs. 81,7%, $p < 0,05$ [133]; 11,0% vs. 7,5%, $p = 0,13$ [63]; 65 и 69% vs. 21%, $p < 0,0005$ [134]. Наиболее часто ДНК TTV обнаруживалась в группе пациентов с острыми вирусными гепатитами (HBV, HCV, HGV, криптогенный) [135, 136]. Исследователи показали, что выявление TTV у пациентов с острыми вирусными гепатитами и фульминантной печеночной недостаточностью значительно выше, чем у доноров крови (80,6 и 76% против 52% соответственно; $p < 0,05$) [135]. При этом частота обнаружения TTV в группе пациентов с ОВГ была выше, чем в группах пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, хроническим гепатитом и циррозом печени ($p < 0,001$) [136]. Авторы отмечают, что присутствие TTV не повышает смертность у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью.

Дискутируется роль TTV в развитии хронических заболеваний печени (ХЗП). По данным Н.И. Громовой и соавт., распространенность TTV среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С составила 61,0 и 45,1%

соответственно [137]. Частота выявления ТТV в случаях хронического гепатита ни В, ни G колеблется от 17 до 57% [138, 139], в случаях цирроза печени ни В, ни G — от 9 до 66% [140], гепатоцеллюлярной карциномы — от 9 до 51% [141]. Ряд работ, посвященных этой теме, не выявил признаков воздействия ТТV на течение ХЗП [108, 138, 140, 142, 143].

Проводилось определение ДНК ТТV у пациентов с повышенной активностью печеночных аминотрансфераз при отсутствии маркеров вирусных гепатитов [15, 56, 64, 144, 145]. По данным J. C. de Oliveira и соавт., у пациентов, имеющих повышенную активность аминотрансфераз, частота обнаружения ДНК ТТV в периферических клетках крови составила 31,48%, а в контрольной группе — 5,26% [15]. F. Piaggio и соавт. опубликовали данные, подтверждающие связь между спонтанным послеоперационным повышением уровня печеночных аминотрансфераз и обнаружением ТТV в сыворотке крови обследуемого пациента [145]. М. И. Михайлов и соавт. получили данные, свидетельствующие о выявлении ДНК ТТV с одинаковой частотой у доноров с повышенной и нормальной активностью АЛТ (17,6 и 16,7% соответственно), что косвенно свидетельствует об отсутствии влияния ТТV на развитие гиперферментемии [56].

По данным Т. И. Шарафоновой и соавт., моноинфекция вирусом ТТ встречается у пациентов с заболеваниями печени в 9,8% случаев [59, 64]. При биохимическом исследовании пациентов с моноинфекцией ТТV обнаружено достоверное повышение билирубина, а также активности АСТ и ГГТП по сравнению со здоровыми [59, 64]. По данным ряда авторов, при сравнении пациентов, серонегативных по ТТV и с моноинфекцией ТТV, у последних отмечают повышение активности АЛТ, ЛДГ, ГГТП и ЩФ [138, 146, 147]. При этом активность АЛТ не зависела от длительности персистенции и титра ДНК ТТV в сыворотке крови [63].

Представленные в первое десятилетие после открытия ТТV данные показывают большой разброс и низкую частоту вируса при заболеваниях печени, что, вероятнее всего, связано с использованием неполных праймеров для его ПЦР диагностики. Повышение чувствительности и специфичности ПЦР диагностики ТТV в последнее десятилетие позволило выявить ТТV у 77,4% пациентов с гепатитом А, у 87,6% — HBV-положительных, у 77% — HCV-положительных и у 92,8% пациентов с гепатитами ни А-, ни Е-этиологии [67]. При этом авторы показали отсутствие статистически значимых различий биохимических показателей между группами ТТV-положительных и ТТV-отрицательных пациентов с вирусными гепатитами А–Е-этиологии [67].

Таким образом, большой объем данных по изучению коинфекции ТТV с вирусами гепатитов относится к первому десятилетию после его открытия

[1, 63, 67, 112, 142, 148–152]. Проблема сосуществования нескольких инфекционных агентов всегда является наиболее сложной для понимания роли каждого из них в патогенезе заболевания. В последние годы отмечено уменьшение числа работ, посвященных клиническому значению ТТ-вирусной инфекции. Вероятно, это связано с тем, что ТТV является частым вирусом, который обнаруживается у пациентов с различными типами вирусных гепатитов, в случаях гепатита без явного вирусного агента, а также у здорового населения [67]. При этом многие авторы отмечают отсутствие его усугубляющего действия на прогрессирование и течение различных заболеваний печени. Вероятно, будущие работы в этом направлении уточнят противоречивые данные и неясные аспекты влияния ТТV на развитие и течение заболеваний печени.

6. Морфологическая картина печени у пациентов, инфицированных ТТV

Наибольший интерес представляют изменения ткани печени в случае моноинфицирования ТТV. Морфологическая картина биоптатов ткани печени пациентов, моноинфицированных ТТV, соответствует главным образом умеренно выраженному очаговому портальному и лобулярному гепатиту [59]. По результатам гистологического исследования гепатобиоптатов от инфицированных ТТV большинство авторов отмечают лимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов, фокальные некрозы, портальный фиброз, гидропическую и зернистую дистрофию гепатоцитов различной степени выраженности, единичные некрозы и десквамацию эпителиоцитов в желчных протоках [59, 153–156]. Похожие изменения в морфологической картине биоптата ткани печени больного, инфицированного ТТMDV при отсутствии маркеров вирусных гепатитов А–Е-этиологии, описали И. А. Морозов и соавт. [47, 157]. Т. И. Шарафонов и соавт. считают, что изменения эпителия желчных протоков можно отнести к особенностям морфологических изменений при моноинфицировании ТТV [59].

А. С. Колтунов описал у моноинфицированных ТТV гистологическую степень активности воспалительного процесса в печени по METAVIR: низкая степень активности (A1) определялась у 70%, умеренная (A2) — у 20% и высокая — у 10% пациентов. Стадии фиброза у этих же пациентов по METAVIR соответствовали: F1 — у 30%, F2 — у 50%, F3 — у 10%, F4 — у 10% пациентов [156].

Н. Tokita и соавт. провели исследование ткани печени больных неалкогольным стеатогепатитом, инфицированных ТТV, при отсутствии маркеров других вирусных гепатитов [158]. Наиболее выраженные отличия были выявлены у пациентов, инфицированных генотипом 1 вируса ТТ. В группе

TTV-положительных пациентов фокальные некрозы, перипеллюлярный, перивенулярный фиброз встречался чаще, чем в группе TTV-негативных. Y. Aikawa и соавт. отметили появление неравномерной регенерации гепатоцитов у больных хроническим гепатитом при наличии TTV [159].

На основании этих данных по изучению гепатобиоптатов можно сделать вывод, что для непатогенного вируса с обширным политропизмом TTV имеет достаточно гистологических признаков, подтверждающих возможность прохождения своего репликативного цикла именно в клетках печени.

Наряду с этим при проведении гибридизации в клетках, пораженных вирусом ТТ, не было отмечено существенных цитопатических (повреждающих клетки) эффектов, характерных для патогенных гепатотропных вирусов, таких как вирусы гепатитов В и С [22, 32]. Многие авторы не обнаружили статистически значимых клинических, биохимических или гистологических различий между TTV-положительными и TTV-отрицательными пациентами [63, 65, 112, 142, 149–151]. Авторы пришли к выводу, что присутствие TTV не усугубляет течение и не ухудшает функциональные показатели печени у пациентов с вирусными гепатитами известной А–Е-этиологии, а также не влияет на результативность терапии интерфероном [59, 150–152]. Длительное обнаружение ДНК TTV в сыворотке крови пациентов на фоне морфофункциональной целостности печени указывает на существование бессимптомного носительства вируса [150, 155, 160]. Скорее всего, эти данные свидетельствуют о независимой персистенции TTV и вирусных гепатитов установленной этиологии.

Некоторые авторы называют вирус непатогенным и, более того, выделяют его как часть человеческого виroma [12, 161–164]. Это суждение обосновывают главным образом невозможностью связать заражение вирусом с развитием конкретного заболевания. Однако и это утверждение нельзя назвать абсолютно обоснованным: не так давно появилось исследование, связывающее персистенцию ДНК TTV в организме с возможным увеличением показателя летальности у пациентов старческого возраста [163].

O. Reza Hosseini и соавт. считают, что TTV редко вызывает заболевание у здоровых лиц [12]. При этом вирусная нагрузка TTV у иммуносупрессированных пациентов выше, чем в популяции здоровых людей [165]. В связи с этим ряд авторов предлагают использовать вирусную нагрузку TTV в качестве эндогенного маркера иммунного статуса человека [12, 34, 85, 162, 166, 167]. При этом уровень ДНК TTV в сыворотке крови пациентов после трансплантации органов предлагается использовать для контроля развития реакции отторжения трансплантата. Так, I. Görzer и соавт. установили, что концентрация ДНК TTV ниже $7 \log_{10}$ copies/mL статистически связана с послеоперационной дисфункцией легочного трансплантата [85]. M. Solis

и соавт. установили похожую корреляцию у пациентов, подвергшихся трансплантации почек [162]. Они пришли к выводу, что пациенты с уровнем ДНК TTV ниже $4,2 \log_{10}$ copies/mL через месяц после операции имеют более высокий риск развития реакции отторжения трансплантата в последующие два года. Разработка метода определения иммунного статуса на основании оценки виремии TTV может помочь в прогнозировании тяжелых осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся трансплантации органов, и провести необходимые профилактические мероприятия. Это, безусловно, позволяет ставить совершенно новые цели изучения TTV.

Заключение

Изучение вируса ТТ находится на стыке многих клинических и фундаментальных дисциплин и представляет интерес для многих специалистов. Обобщение и систематизация имеющихся данных важна для планирования дальнейших исследований.

Со времени открытия torque teno virus и семейства *Anneloviridae* в целом вирус является предметом детального изучения многих исследователей во всем мире. Хорошо изучено молекулярно-генетическое строение вируса, разработаны методы его качественного и количественного определения [168], показана высокая частота его распространения в различных регионах мира, установлены пути его передачи, показана возможность самостоятельной элиминации вируса. При этом ДНК TTV обнаружена во многих тканях и биологических жидкостях не только больных, но и здоровых лиц.

Выявление ДНК TTV в значительной степени зависит от методов его обнаружения, используемых праймеров и биологического материала. В связи с этим имеющиеся в литературе данные изучения TTV во многом являются противоречивыми и не могут подвергаться перекрестному сравнению, что значительно усложняет процесс изучения особенностей вируса. Несмотря на то что вирус не имеет преимущественного размножения в клетках печени, его обнаруживают как при острых, так и при хронических заболеваниях печени. Описаны случаи заболеваний печени с выявлением TTV в сыворотке крови в качестве единственного вирусного маркера. Варианты моноинфицирования вирусом ТТ с умеренными отклонениями биохимических проб печени, сопровождающиеся морфологическими изменениями ткани печени с преимущественным поражением желчных канальцев, свидетельствуют о его возможном повреждающем действии, прежде всего на эпителий желчных протоков.

В связи со значительной распространенностью вируса в популяции высказываются предположения, что TTV является частью человеческого виroma. При этом иммунная система человека,

осуществляя иммунный надзор, поддерживает безопасный баланс, защищая организм от патогенного воздействия вируса.

По-видимому, после инфицирования вирусом ТТ возможны два варианта его присутствия в организме: 1) непатогенная персистенция вируса у человека в составе его виroma и 2) при возникновении в организме неблагоприятных ситуаций участие ТТV в инфекционном процессе с повреждением восприимчивых клеток, включая гепатоциты и эпителий желчных канальцев. В подтверждение первого варианта могут быть приведены наблюдения Т. Shibayama и соавт. [138]. Исследователи обнаружили персистенцию вируса в течение 1–7 лет у всех 17 больных, инфицированных ТТV. А. Matsumoto и соавт. выделили ДНК ТТV у 33% обследованных (по банку сывороток) спустя 22 года [63]. J. S. Lefrere и соавт. проследили персистенцию ТТV после гемотрансфузий в среднем в течение 3,1 года в 27,7% случаев из 173 [169]. Подтверждают второй вариант данные клинико-лабораторных и морфологических изменений в печени при моноинфицировании ТТV. Вероятно, можно говорить об условной патогенности вируса ТТ.

И, наконец, в последние годы рядом исследований показано, что ТТV может служить эндогенным маркером иммунного статуса человека [170–174]. Дальнейшие исследования в этом направлении могут быть чрезвычайно полезны для практического здравоохранения.

Литература / References

- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K., Yoshizawa H., Miyakawa Y., Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241(1):92–7. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7765
- Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:1–20. DOI: 10.1007/978-3-540-70972-5_1
- Wei Y., Chen M., Yang X., Zhang L., Rao L., Yuan F., et al. Molecular characterization of human Torque Teno virus. *Biomed Rep*. 2015;3(6):821–6. DOI: 10.3892/br.2015.508
- Mankotia D.S., Irshad M. Cloning and expression of N22 region of Torque Teno virus (TTV) genome and use of peptide in developing immunoassay for TTV antibodies. *Virology*. 2014;11(1):96–103. DOI: 10.1186/1743-422X-11-96
- Focosi D., Antonelli G., Pistello M., Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):589–93. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.04.007
- Biagini P. Classification of TTV and related viruses (anelloviruses). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;331:21–33. DOI: 10.1007/978-3-540-70972-5_2
- Spandole S., Cimponeriu D., Berca L.M., Mihăescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Arch Virol*. 2015;160(4):893–908. DOI: 10.1007/s00705-015-2363-9
- Bostan N., Amen N.E., Bokhari H. Current and Future Prospects of Torque Teno Virus. *J Vaccines Vaccin*. 2013;S1:004. DOI: 10.4172/2157-7560.S1-004
- Чередниченко Т.В., Филипова Е.А. ТТ-вирусная инфекция. *Детские инфекции*. 2008;3:43–48. [Cherednichenko T.V., Filipova E.A. TT-viral infection. *Infant Infections*. 2008;3:43–48 (In Russ.)].
- Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S., Leary T.P., Simons J.N., Birkenmeyer L.G., et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(6):3177–82. DOI: 10.1073/pnas.96.6.3177
- Jarkasi N.S., Sekawi Z., Yoke Kqueen C., Othman Z. A Review on the Global Widespread of TTV Infection Among Humans Population. *PJSRR*. 2018;4(1):10–24.
- Rezahosseini O., Drabe C.H., Sorensen S.S., Rasmussen A., Perch M., Ostrowski S.R., et al. Torque-Teno virus viral load as a potential endogenous marker of immune function in solid organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019;33:137–44. DOI: 10.1016/j.trre.2019.03.004
- Kakkola L., Bondén H., Hedman L., Kivi N., Moisala S., Julin J., et al. Expression of all six human Torque teno virus (TTV) proteins in bacteria and in insect cells, and analysis of their IgG responses. *Virology*. 2008;382:182–9. DOI: 10.1099/0022-1317-83-5-979
- Чернобровкина Т.Я., Литвинова О.С., Янковская Я.Д. ТТV-инфекция: клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):28–33. [Chernobrovkina T.Ya., Litvinova O.S., Yankovskaya Ya.D. TTV infection: clinical, epidemiological and diagnostic aspects. *Archive of Internal Medicine*. 2016;6(2):28–33. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-28-33.
- de Oliveira J.C., Nasser T.F., Oda J.M., Aoki M.N., Carneiro J.L., Barbosa D.S., et al. Detection of TTV in peripheral blood cells from patients with altered ALT and AST levels. *New Microbiol*. 2008;31(2):195–201.
- Базыкина Е.А., Туркутоков В.Б., Троценко О.Е., Котова В.О., Балахонцева Л.А., Бутакова Л.В. и др. Распространенность и молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В у ВИЧ-позитивных лиц в Дальневосточном регионе. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(1):183–92. [Bazykina E.A., Turkutyukov V.B., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Balakhontseva L.A., Butakova L.V. et al. Prevalence and molecular genetic properties of hepatitis B virus in HIV-positive individuals in the Far East. *Infection and Immunity*. 2019;9(1):183–92. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-183-192.
- Rocchi J., Ricci V., Albani M., Lanini L., Andreoli E., Macera L., et al. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology*. 2009;394(2):235–42. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.036
- Gallian P., Berland Y., Olmer M., Raccach D., de Micco P., Biagini P., et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2538–42. DOI: 10.1128/JCM.37.8.2538-2542.1999
- Gallian P., Biagini P., Zhong S., Touinssi M., Yeo W., Cantaloube J.F., et al. TT virus: a study of molecular epidemiology and transmission of genotypes 1,2 and 3. *J Clin Virol*. 2000;17:43–9.
- Alzahrani A.J., Dela Cruz D.M., Obeid O.E., Bukhari H.A., Al-Qahtani A.A., Al-Ahdal M.N. Molecular detection of hepatitis B, hepatitis C, and torque teno viruses in drug users in Saudi Arabia. *J Med Virol*. 2009;81(8):1343–7. DOI: 10.1002/jmv.21487
- Dencs A., Hettmann A., Szomor K.N., Takács M. Prevalence and genotyping of group 3 torque teno viruses detected in health care workers in Hungary. *Virus Genes*. 2009;39(1):39–45. DOI: 10.1007/s11262-009-0369-7
- El-Taher S.M., Fouad N.A., Fouad M.A., Mahedy A.W., Elnazi A.K. Transfusion-transmitted virus infection in hemodialysis patients in Arar, Saudi Arabia: Prevalence, predictors and genotyping. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:1215–22. DOI: 10.4103/1319-2442
- Al-Qahtani A.A., Alabsi E.S., AbuOdeh R., Thalib L., El Zowalaty M.E., Nasrallah G.K. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Virology*. 2016;13(1):208–13. DOI: 10.1186/s12985-016-0664-6

24. Najafimemar Z., Tabarraei A., Talei G., Moradi A. Prevalence and Genotyping of Torque Teno Virus in HBV/HIV and Chronic HBV Patients in Iran. *Iran Biomed J.* 2018;22(2):328–44. DOI: 10.29252/ibj/22.5.338
25. Spandole-Dinu S., Cimponeriu D.G., Crăciun A.M., Radu I., Nica S., Toma M., et al. Prevalence of human anelloviruses in Romanian healthy subjects and patients with common pathologies. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):334–43. DOI: 10.1186/s12879-018-3248-9
26. Cancela F., Ramos N., Mirazo S., Mainardi V., Geron S., Arbiza J. Detection and molecular characterization of Torque Teno Virus (TTV) in Uruguay. *Infect Genet Evol.* 2016;44:501–6. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.08.007
27. Kim H.S., Kim J.S., Park M.J., Song W., Kang H.J., Lee K.M. Distribution of TT virus genotypes and genogroups in 69 healthy and 59 hepatitis B virus infected Korean individuals. *Korean J Lab Med.* 2007;27(4):257–64. DOI: 10.3343/kjlm.2007.27.4.257
28. Qiu J., Kakkola L., Cheng F., Ye C., Söderlund-Venemo M., Hedman K., et al. Human circovirus TT virus genotype 6 expresses six proteins following transfection of a full-length clone. *J Virol.* 2005;79(10):6505–10. DOI: 10.1128/JVI.79.10.6505-6510.2005
29. Maggi F., Focosi D., Albani M., Lanini L., Vatteroni M.L., Petrini M., et al. Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human Torquetenovirus plasma viremia. *J Virol.* 2010;84(13):6891–3. DOI: 10.1128/JVI.00273-10
30. Kosulin K., Kernbichler S., Pichler H., Lawitschka A., Geyeregger R., Witt V., et al. Post-transplant Replication of Torque Teno Virus in Granulocytes. *Front Microbiol.* 2018;9:2956. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02956
31. Osioy C., Sauder C. Detection of TT virus in human hair and skin. *Hepatol Res.* 2000;16(2):155–62. DOI: 10.1016/S1386-6346(99)00046-7
32. Pirouzi A., Bahmani M., Feizabadi M.M., Afkari R. Molecular characterization of Torque teno virus and SEN virus co-infection with HIV in patients from Southern Iran. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(3):275–9. DOI: 10.1590/0037-8682-0073-2014
33. Tyschik E.A., Rasskazova A.S., Degtyareva A.V., Rebrikov D.V., Sukhikh G.T. Torque teno virus dynamics during the first year of life. *Virol J.* 2018;15(1):96–9. DOI: 10.1186/s12985-018-1007-6
34. Wohlfarth P., Leiner M., Schoergenhofer C., Hopfinger G., Goerzer I., Puchhammer-Stoeckl E., et al. Torquetenovirus Dynamics and Immune Marker Properties in Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Longitudinal Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:194–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.020
35. Comar M., Ansaldo F., Morandi L., Dal Molin G., Foschini P.M., Crocè S.L., et al. In situ polymerase chain reaction detection of transfusion-transmitted virus in liver biopsy. *J Viral Hepat.* 2002;9(2):123–7. DOI: 10.1046/j.1365-2893.2002.00346.x
36. Macera L., Spezia P.G., Medici C., Rofi E., Del Re M., Focosi D., et al. Comparative evaluation of molecular methods for the quantitative measure of torquetenovirus viremia, the new surrogate marker of immune competence. *J Med Virol.* 2019;1–8. DOI: 10.1002/jmv.25488
37. Kenar Koochi A., Ravanshad M., Rasouli M., Falahi S., Baghban A. Phylogenetic Analysis of Torque Teno Virus in Hepatitis C Virus Infected Patients in Shiraz. *Hepat Mon.* 2012;12(7):437–41. DOI: 10.5812/hepatmon.6133
38. Ott C., Duret L., Chemin I., Trépo C., Mandrand B., Komurian-Pradel F. Use of a TT virus ORF1 recombinant protein to detect anti-TT virus antibodies in human sera. *J Gen Virol.* 2000;81:2949–58. DOI: 10.1099/0022-1317-81-12-2949
39. Tsuda F., Takahashi M., Nishizawa T., Akahane Y., Konishi K., Yoshizawa H., et al. IgM-class antibodies to TT virus (TTV) in patients with acute TTV infection. *Hepatol Res.* 2001;19(1):1–11. DOI: 10.1016/S1386-6346(00)00086-3
40. Maggi F., Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;331:65–90. DOI: 10.1007/978-3-540-70972-5_5
41. Mankotia D.S., Irshad M. Development of an Immunoassay for Detection of Torque Teno Virus (TTV) Antibodies Using the N22 Expression Product from TTV Genotype 2. *Intervirology.* 2017;60(5):207–16. DOI: 10.1159/000487481
42. Tsuda F., Okamoto H., Ukita M., Tanaka T., Akahane Y., Konishi K., et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J Virol Methods.* 1999;77:199–206. DOI: 10.1016/S0166-0934(98)00154-2
43. Chen T., Väisänen E., Mattila P.S., Hedman K., Söderlund-Venemo M. Antigenic diversity and seroprevalences of Torque teno viruses in children and adults by ORF2-based immunoassays. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt_2):409–17. DOI: 10.1099/vir.0.046862-0
44. Prescott L.E., Mae Donald D.M., Davidson F. Sequence diversity of TT virus in geographically dispersed human population. *J Gen Virol.* 1999;80:1751–8. DOI: 10.1099/0022-1317-80-7-1751
45. Vasilyev E.V., Trofimov D.Y., Tonevitsky A.G., Ilin-sky V.V., Korostin D.O., Rebrikov D.V. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population. *Virol J.* 2009;6(1):134–7. DOI: 10.1186/1743-422X-6-134
46. Tri Rinonce H., Yano Y., Utsumi T., Heriyanto D.S., Anggorowati N., Widasari D.I., et al. Prevalence and genotypic distribution of GB virus C and torque Teno virus among patients undergoing hemodialysis. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2843–52. DOI: 10.3892/mmr.2017.6281
47. Морозов И.А., Зверкова Е.А., Кюрегян К.К., Карлсен А.А., Исаева О.В., Ильченко Л.Ю. и др. Вирусы рода *Anelloviridae* при хронической патологии печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;7(119):4–11. [Morozov I.A., Zverkova E.A., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Ilchenko L.Yu. et al. *Anelloviridae* viruses in chronic liver pathology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015;7(119):4–11. (In Russ.)].
48. Осипкина О.В., Воронаев Е.В., Мишура В.М., Зятков А.А., Терешков Д.В., Переволотская Т.В. и др. Torquetenovirus: распространенность и особенности ПЦР-диагностики. Проблемы здоровья и экологии. 2018;3(57):85–90. [Osipkina O.V., Voropaev E.V., Mitsyura V.M., Zyatkov A.A., Tereshkov D.V., Perevolotskaya T.V. et al. Torquetenovirus: prevalence and PCR diagnostics. Health and Ecology. 2018;3(57):85–90. (In Russ.)].
49. Abraham P., John G.T., Raghuraman S., Radhakrishnan S., Thomas P.P., Jacob C.K., et al. GB virus C/hepatitis G virus and TT virus infections among high risk renal transplant recipients in India. *J Clin Virol.* 2003;28(1):59–69. DOI: 10.1016/S1386-6532(02)00239-1
50. Tyschik E.A., Shcherbakova S.M., Ibragimov R.R., Rebrikov D.V. Transplacental transmission of torque Teno virus. *Virol J.* 2017;14(1):92. DOI: 10.1186/s12985-017-0762-0
51. Naganuma M., Tominaga N., Miyamura T., Soda A., Moriuchi M., Moriuchi H. TT virus prevalence, viral loads and genotypic variability in saliva from healthy Japanese children. *Acta Paediatr.* 2008;97(12):1686–90. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00962.x
52. McElvaniaTeKippe E., Wylie K.M., Deych E., Sodergren E., Weinstock G., Storch G.A. Increased prevalence of anellovirus in pediatric patients with fever. *PLoS One.* 2012;7(11):e50937. DOI: 10.1371/journal.pone.0050937
53. Vecchia A.D., Kluge M., dos Santos da Silva J.V., Comerlato J., Rodrigues M.T., Fleck J.D., et al. Presence of Torque teno virus (TTV) in tap water in public schools from Southern Brazil. *Food Environ Virol.* 2013;5(1):41–5. DOI: 10.1007/s12560-012-9096-7
54. Charest A.J., Plummer J.D., Long S.C., Carducci A., Verani M., Sidhu J.P. Global occurrence of Torque teno virus in water systems. *J Water Health.* 2015;13(3):777–89. DOI: 10.2166/wh.2015.254

55. Chikasue K., Kimura M., Ikeda K., Ohnishi T., Kawani-shi S., Iio T., et al. Detection of Torque teno virus DNA in exhaled breath by polymerase chain reaction. *Acta Med Okayama*. 2012;66:387–97. DOI: 10.18926/AMO/48963
56. Haloschan M., Bettesch R., Görzer I., Weseslindtner L., Kundi M., Puchhammer-Stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(5):9716. DOI: 10.1007/s11357-014-9716-2
57. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Поляков А.Н., Попова О.Е. TTV — новый вирус, ассоциированный с посттрансфузионным гепатитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 1999;9(3):36–40. [Mikhaylov M.I., Kuregyan K.K., Isaeva O. V., Polyakov A.N., Popova O. Ye. TTV — a new virus, associated with posttransfusion hepatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 1999;9(3):36–40 (In Russ.)].
58. Ukita M., Okamoto H., Kato N., Miyakawa Y., Ma-yumi M. Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A-G hepatitis. *J Infect Dis*. 1999;179(5):1245–8. DOI: 10.1086/314716
59. Шарафанова Т.И., Ильченко Л.Ю., Серова Т.И., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д., Решетняк В.И. Морфологические изменения в ткани печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2001;2:158–62. [Shara-fanova T.I., Ilchenko L.Yu., Serova T.I., Shepele-va S.D., Tkachev V.D. Reshetnyak V.I. Morbid morphology of hepatic tissue in TT-viral hepatitis. *Russian Gastroenterological Journal*. 2001;2:158–62. (In Russ.)].
60. Ross R.S., Viazov S., Runde V., Schaefer U.W., Roggendorf M. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood. *J Clin Virol*. 1999;13(3):181–4. DOI: 10.1016/S1386-6532(99)00015-3
61. Luo K.X., Liang W., He H., Yang S., Wang Y., Xiao H., et al. Experimental infection of nonenveloped DNA virus (TTV) in Rhesus monkey. *J Med Virol*. 2000;61(1):159–64. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200005)61:1<159:aid-jmv26>3.0.co;2-h
62. Tawara A., Akahane Y., Takahishi M., Nishizawa T., Ishikawa T., Okamoto H. Transmission of human TT virus of genotype 1a to chimpanzees with fecal supernatant or serum from patients with acute TT infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;278(2):470–6. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3825
63. Matsumoto A., Yeo A.E., Shih J.W., Tanaka E., Kiyosawa K., Alter H.J. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology*. 1999;30(1):283–8. DOI: 10.1002/hep.510300118
64. Решетняк В.И., Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И., Ильченко Л.Ю., Шепелева С.Д., и др. HGV- и TTV-инфекции у больных хроническими заболеваниями печени. *Терапевтический архив*. 2000;72:9–13. [Reshetnyak V.I., Loginov A.S., Ilchenko L.Y., Shara-fanova T.I., Ilchenko L.Yu., Shepeleva S.D., Serova T.I. et al. HGV and TTV infections in patients with chronic liver diseases. *Therapeutic Archive*. 2000;72:9–13. (In Russ.)].
65. Moriyama M., Matsumura H., Shimizu T., Shioda A., Kaneko M., Miyazawa K., et al. Histopathologic impact of TT virus infection on the liver of type C chronic hepatitis and liver cirrhosis in Japan. *J Med Virol*. 2001;64(1):74–81. DOI: 10.1002/jmv.1020
66. Okamoto H., Ukita M., Nishizawa T., Kishimoto J., Hoshi Y., Mizuo H., et al. Circular double-stranded forms of TT virus DNA in the liver. *J Virol*. 2000;74(11):5161–70. DOI: 10.1128/jvi.74.11.5161-5167.2000
67. Magu S.K., Kalghatgi A.T., Bhagat M.R. Incidence and clinical implication of TT virus in patients with hepatitis and its frequency in blood donors in India. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(4):340–4. DOI: 10.1016/j.mjafi.2015.06.023
68. Mazzola J.C., Saito P.K., Yamakawa R.H., Watanabe M.A., da Silva Junior W.V., Matta A.C., et al. Prevalence of Torque teno virus in healthy donors of Paraná State, southern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(5):336–40. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.005
69. Wolff C., Diekmann A., Boomgaarden M., Körner M.M., Kleesiek K. Viremia and excretion of TT virus in immuno-suppressed heart transplant recipients and in immunocompetent individuals. *Transplantation*. 2000;69:351–6. DOI: 10.1097/00007890-200002150-00007
70. Takayama S., Miura T., Matsuo S., Taki M., Sugii S. Prevalence and persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese haemophiliacs. *Br J Haematol*. 1999;104(3):626–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01207.x
71. Yokozaki S., Toyoda H., Nakano I., Katano Y., Ebata M., Fukuda Y., et al. Infection with TT virus, a novel transfusion-transmissible DNA virus, in haemophiliacs and in blood products. *Br J Haematol*. 1999;105(4):1114–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01452.x
72. Grabarczyk P., Brojer E., Windyga J., Łopaciuk S., Klukowska A., Mikulska M. GBV-C/HGV and TTV infection markers in Polish blood donors and haemophilia patients. *Przegl Epidemiol*. 2006;60:581–8.
73. Ali S., van Pelt J.F., Verslype C., Nevens F., Fevery J., Yap S.H. TT virus infection in acute and chronic liver diseases and in patients regularly receiving blood products in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004;67(2):161–5.
74. de Castro Amarante M.F., Kashima S., Covas D.T. TT virus (TTV) genotyping in blood donors and multiple transfused patients in Brazil. *Virus Genes*. 2007;35(3):503–9. DOI: 10.1007/s11262-007-0124-x
75. Hu Y.W., Al-Moslih M.I., Al Ali M.T., Uzicanin S., Perkins H., Yi Q.L., et al. Clinical outcome of frequent exposure to Torque Teno virus (TTV) through blood transfusion in thalassemia patients with or without hepatitis C virus (HCV) infection. *J Med Virol*. 2008;80(2):365–71. DOI: 10.1002/jmv.21070
76. Jalali H., Mahdavi M.R., Zaeeromali N. Torque Teno Virus (TTV) Among β -Thalassemia and Haemodialysis Patients in Mazandaran Province (North of Iran). *Int J Mol Cell Med*. 2017;6:56–60.
77. Rivanera D., Lozzi M.A., Idili C., Lilli D. Prevalence of TT virus infection in Italian dialysis patients. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57(1):97–100. DOI: 10.1016/j.patbio.2008.07.014
78. Irshad M., Mandal K., Singh S., Agarwal S.K. Torque teno virus infection in hemodialysis patients in North India. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(4):1077–83. DOI: 10.1007/s11255-009-9648-4
79. Ataei B., Emami Naeini A., Khorvash F., Yazdani M.R., Javadi A.A. Prevalence of transfusion transmitted virus infection in hemodialysis patients and injection drug users compared to healthy blood donors in Isfahan, Iran. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:671927. DOI: 10.1155/2012/671927
80. Massai A., Martins C., Nachtigal G.C., Araújo A.B., Rossetti M.L., Niel C., et al. The high prevalence of Torque teno virus DNA in blood donors and haemodialysis patients in southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:684–6. DOI: 10.1590/s0074-02762012000500017
81. Takemoto A.Y., Okubo P., Saito P.K., Yamakawa R.H., Watanabe M.A., Verissimo da Silva Junior W., et al. Torque teno virus among dialysis and renal-transplant patients. *Braz J Microbiol*. 2015;46(1):307–11. DOI: 10.1590/S1517-838246120131195
82. Burra P., Masier A., Boldrin C., Calistri A., Andreoli E., Senzolo M., et al. Torque Teno Virus: any pathological role in liver transplanted patients? *Transpl Int*. 2008;21(10):972–9. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00714.x
83. Young J.C., Chehoud C., Bittinger K., Bailey A., Diamond J.M., Cantu E., et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15(1):200–9. DOI: 10.1111/ajt.13031

84. Görzer I., Haloschan M., Jaksch P., Klepetko W., Puchhammer-Stöckl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):320–3. DOI: 10.1016/j.healun.2013.12.007
85. Görzer I., Jaksch P., Strassl R., Klepetko W., Puchhammer-Stöckl E. Association between plasma Torque teno virus level and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(3):366–8. DOI: 10.1016/j.healun.2016.10.011
86. Bèland K., Dore-Nguyen M., Gagné M.J., Patey N., Brassard J., Alvarez F., et al. Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen. *J Infect Dis.* 2014;209(2):247–54. DOI: 10.1093/infdis/jit423
87. Akbari H., Piroozmand A., Dadgostar E., Nikouejad H., Chitsazian Z., Einollahi B., et al. Prevalence of Transfusion Transmitted Virus (TTV) Infection and its Association with Renal Post-transplantation Complications in Iran. *Int J Organ Transplant Med.* 2018;9:126–31.
88. Simmonds P., Davidson F., Lycett C., Prescott L.E., MacDonald D.M., Ellender J., et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet.* 1998;352(9123):191–5. PMID: 9683208 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03056-6
89. Pisani G., Cristiano K., Wirz M., Bisso G., Beneduce F., Morace G., et al. Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *Br J Haematol.* 1999;106(2):431–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01568.x
90. AbuOdeh R., Al-Mawlawi N., Al-Qahtani A.A., Bohol M.F., Al-Ahdal M.N., Hasan H.A., et al. Detection and genotyping of torque teno virus (TTV) in healthy blood donors and patients infected with HBV or HCV in Qatar. *J Med Virol.* 2015;87(7):1184–91. DOI: 10.1002/jmv.24146
91. Charlton M., Adjei P., Poterucha J. TT virus infection in north American blood donors, patients with fulminant hepatic failure and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 1998;28(3):839–42. DOI: 10.1002/hep.510280335
92. Konishi K., Ueyama T. Involvement of TTV, a new infectious factor in post-transfusion hepatitis, non A – non G. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1279–84.
93. Kanda Y., Tanaka Y., Kami M., Saito T., Asai T., Izutsu K., et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood.* 1999;93:2485–90. DOI: 10.1182/blood.v93.8.2485.408k06.2485_2490
94. Simonetta F., Pradier A., Masouridi-Levrat S., van Delden C., Giostra E., Morard I., et al. Torque Teno-virus load and acute rejection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2017;101(7):e219–21. DOI: 10.1097/TP.0000000000001723
95. Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Potytyannik O.N. Transfusion Transmitted Virus – the possibility of sexual transmission. *Antivir Ther.* 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 9–13 April 2000, Atlanta, Georgia, USA. Abstracts. 2000; 5 (Suppl 1):1–82.
96. Huang Y.H., Wu J.C., Lin C.C., Sheng W.Y., Lee P.C., Wang Y.J., et al. D. Prevalence and risk factor analysis of TTV infection in prostitutes. *J Med Virol.* 2000;60(4):393–5. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200004)60:4<393::aid-jmv5>3.0.co;2-6
97. Yazici M., Cömert M.R., Mas R., Guney C., Cinar E., Kocar I.H. Transfusion-transmitted virus prevalence in subjects at high risk of sexually transmitted infection in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(6):363–7. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2002.00423.x
98. Inami T., Konomi N., Arakawa Y., Abe K. High prevalence of TT virus DNA in human saliva and semen. *J Clin Microbiol.* 2000;38(6):2407–8.
99. Matsubara H., Michitaka K., Horiike N., Kihana T., Yano M., Mori T., et al. Existence of TT virus DNA and TTV-like mini virus DNA in infant cord blood: mother-to-neonatal transmission. *Hepatol Res.* 2001;21(3):280–7. DOI: 10.1016/S1386-6346(01)00115-2
100. Xin X., Xiaoguang Z., Ninghu Z., Youtong L., Liu-mei X., Boping Z. Mother-to-infant vertical transmission of transfusion transmitted virus in South China. *J Perinat Med.* 2004;32(5):404–6. DOI: 10.1515/JPM.2004.136
101. Schröter M., Polywka S., Zöllner B., Schäfer P., Laufs R., Feucht H.H. Detection of TT virus DNA and GB virus type C/Hepatitis G virus RNA in serum and breast milk: determination of mother-to-child transmission. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):745–7.
102. Gerner P., Oettinger R., Gerner W., Falbrede J., Wirth S. Mother-to-infant transmission of TT virus: prevalence, extent and mechanism of vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1074–7. DOI: 10.1097/00006454-200011000-00009
103. Lin C., Kyono W., Tongson J., Chua P.K., Easa D., Yanagihara R., et al. Fecal excretion of a novel human circovirus, TT virus, in healthy children. *Chin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(6):960–3. DOI: 10.1128/cdli.7.6.960-963.2000
104. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Самохвалов Е.И., Филипова Е.В., Чаплыгина Г.В., Ковалев О.Б., Конев В.А. Современные представления о ТТ-вирусной инфекции у детей. *Детские инфекции.* 2010;9(4):15–8. [Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Samokhvalov E.I., Filipova E.V., Chaplygina G.V., Kovalov O.B., Konev V.A. Current views of TTV infection in children. *Infant Infections.* 2010;9(4):15–8. (In Russ.)]
105. Inaba N., Oshima K., Okajima Y., Nagase T. TTV maternal-infantile infection – a study of the TTV frequency. *Nippon Rinsho.* 1999;57:1406–9.
106. Goto K., Sugiyama K., Ando T., Mizutani F., Terabe K., Tanaka K., et al. Detection rates of TT virus DNA in serum of umbilical cord blood, breast milk and saliva. *Tohoku J Exp Med.* 2000;191(4):203–7. DOI: 10.1620/tjem.191.203
107. Manzin A., Mallus F., Macera L., Maggi F., Blois S. Global impact of Torque teno virus infection in wild and domesticated animals. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:562–70. DOI: 10.3855/jidc.6912
108. Naoumov N.V., Petrova E.P., Thomas M.G., Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet.* 1998;352(9123):195–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04069-0
109. Kanda T., Yokosuka O., Ikeuchi T., Seta T., Kawai S., Imazeki F., et al. The role of TT virus infection in acute viral hepatitis. *Hepatology.* 1999;29(6):1905–8. DOI: 10.1002/hep.510290613
110. Fabris P., Biasin M.R., Infantolino D., Tositti G., Venza E., Floreani A., et al. TTV infection in patients with acute hepatitis of defined aetiology and in acute non-A-E hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(4):661–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80229-9
111. Kikuchi K., Miyakawa H., Abe K., Kako M., Katayama K., Fukushi S., et al. Indirect evidence of TTV replication in bone marrow cells, but not in hepatocytes, of a subacute hepatitis/aplastic anemia patient. *J Med Virol.* 2000;61(1):165–70. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200005)61:1<165::aid-jmv27>3.0.co;2-f
112. Rodríguez-Iñigo E., Casqueiro M., Bartolomé J., Ortiz-Movilla N., López-Alcorocho J.M., Herrero M., et al. Detection of TT virus DNA in liver biopsies by in situ hybridization. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1227–34. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64993-0
113. Tanaka Y., Mizokami M., Orito E., Ohno T., Nakano T., Kato T., et al. Lack of integrated TT virus (TTV) genomes into cellular DNA in infected human hematopoietic cells. *Leuk Lymphoma.* 2000;38(3-4):411–7. DOI: 10.3109/10428190009087033
114. Mariscal L.F., López-Alcorocho J.M., Rodríguez-Iñigo E., Ortiz-Movilla N., de Lucas S., Bartolomé J., et al. TT virus replicates in stimulated but not in nonstimulated peripheral blood mononuclear cells. *Virology.* 2002;301(1):121–9. DOI: 10.1006/viro.2002.1545

115. Focosi D., Macera L., Boggi U., Nelli L.C., Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 1):115–7. DOI: 10.1099/vir.0.070094-0
116. Ohbayashi H., Tanaka Y., Ohoka S., Chinzei R., Kakinuma S., Goto M., et al. TT virus is shown in the liver by in situ hybridization with a PCR-generated probe from the serum TTV-DNA. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(4):424–8. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02460.x
117. Kazemi M.J., Yaghobi R., Iravani Saadi M., Gerami-zadeh B., Moayedi J. Association Between TT Virus Infection and Cirrhosis in Liver Transplant Patients. *Hepat Mon.* 2015;15:e28370. DOI: 10.5812/hepatmon.28370
118. Albert E., Solano C., Pascual T., Torres I., Macera L., Focosi D., et al. Dynamics of Torque Teno virus plasma DNAemia in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Clin Virol.* 2017;94:22–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.07.001
119. Deng X., Terunuma H., Handema R., Sakamoto M., Kitamura T., Ito M., et al. Higher prevalence and viral blood of TT virus in saliva than in the corresponding serum: another possible transmission route and replication site of TT virus. *J Med Virol.* 2000;62(4):531–7. DOI: 10.1002/1096-9071(200012)62:4<531::AID-JMV20>3.0.CO;2-C
120. Kincaid R.P., Sullivan C.S. Virus-Encoded micro-RNAs: An Overview and a Look to the Future. *PLoS Pathog.* 2012;8(12):e1003018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003018
121. Boss I.W., Renne R. Viral miRNAs: tools for immune evasion. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13(4):540–5. DOI: 10.1016/j.mib.2010.05.017
122. Cullen B.R. MicroRNAs as mediators of viral evasion of the immune system. *Nat Immunol.* 2013; 14(3):205–10. DOI: 10.1038/ni.2537
123. Kincaid R.P., Burke J.M., Cox J.C., de Villiers E.M., Sullivan C.S. A Human Torque Teno Virus Encodes a MicroRNA That Inhibits Interferon Signaling. *PLoS Pathog.* 2013;9(12):e1003818. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003818
124. Vignolini T., Macera L., Antonelli G., Pistello M., Maggi F., Giannecchini S. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo. *Virus Res.* 2016;217:18–22. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.03.003
125. Garbuglia A.R., Grasso F., Don M.G., Mochi S., Conti P., De Lutiis M.A., et al. TT virus infection: role of interferons, interleukin-28 and 29, cytokines and antiviral proteins. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(2):249–58. DOI: 10.1177/039463200702000205
126. Zanotta N., Maximova N., Campisciano G., Del Savio R., Pizzol A., Casalichio G., et al. Up-regulation of the monocyte chemotactic protein-3 in sera from bone marrow transplanted children with torquetenovirus infection. *J Clin Virol.* 2015;63:6–11. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.028
127. García-Álvarez M., Berenguer J., Álvarez E., Guzmán-Fulgencio M., Cosín J., Miralles P., et al. Association of torque teno virus (TTV) and torque teno mini virus (TTMV) with liver disease among patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):289–97. DOI: 10.1007/s10096-012-1744-1
128. Maggi F., Focosi D., Statzu M., Bianco G., Costa C., Macera L., et al. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep.* 2018;8(1):15490. DOI: 10.1038/s41598-018-33909-7
129. Handala L., Descamps V., Morel V., Castelain S., François C., Duverlie G., et al. No correlation between Torque Teno virus viral load and BK virus replication after kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2019;116:4–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.03.018
130. Осипова Л.А., Макарова Т.Е., Медведева Е.А. Опыт лечения хронического вирусного гепатита, вызванного ТТ-вирусом. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2018;1:41–3. [Osipova L.A., Makarova T.E., Medvedeva E.A. Therapeutic record of chronic TT virus-induced hepatitis. *Healthcare in Far East.* 2018;1:41–3. (In Russ.)]
131. Hayashi K., Fukuda Y., Hayakawa T., Kumada T., Nakano S. TT virus (TTV) infection in patients with acute hepatitis. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1322–5.
132. Tangkijvanich P., Theamboonlers A., Hirsch P., Kul-lavanijaya P., Suwangool P., Poovorawan Y. TT virus infection in chronic liver disease. *Hepatogastroenterol.* 1999;46:1053–8.
133. Kato T., Mizokami M., Orito E., Nakano T., Tanaka Y., Ueda R., et al. High prevalence of TT virus infection in Japanese patients with liver diseases and in blood donors. *J Hepatol.* 1999;31(2):221–7. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80217-7
134. Gerner P. TT virus infection in healthy children and in children with chronic hepatitis B or C. *J Pediatr.* 2000;136(5):606–10. DOI: 10.1067/mpd.2000.105230
135. Das K., Kar P., Gupta R.K., Das B.C. Role of transfusion-transmitted virus in acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure of unknown etiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(4):406–12. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2003.03308.x
136. Asim M., Singla R., Gupta R.K., Kar P. Clinical & molecular characterization of human TT virus in different liver diseases. *Indian J Med Res.* 2010;131:545–54.
137. Громова Н.И., Гранкова Т.М., Гордейчук И.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Влияние инфицирования вирусом ТТ на течение и эффективность лечения хронических вирусных гепатитов. *Инфекционные болезни.* 2011;9:14–8. [Gromova N.I., Grankova T.M., Gordeichuk I.V., Kyuregyan K.K., Ilchenko L.Yu., Mikhaylov M.I. Effect of TT virus on course and efficacy of chronic viral hepatitis therapy. *Infectious Diseases.* 2011;9:14–8. (In Russ.)]
138. Shibayama T., Igari T., Tsuda F. The prevalence of TTV infection in non-A to G chronic liver disease, especially non-A to G hepatocellular carcinoma, and the clinical significance of TTV infection. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1356–61.
139. Cao K., Mizokami M., Orito E., Ding X., Ge X.M., Huang G.Y., et al. TT virus infection among IDUs in South Western China. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(1):21–5. DOI: 10.1080/00365549950161835
140. Giménez-Barcons M., Fors X., Ampurdanés S., Guilera M., Soler M., Soguero C., et al. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. *J Hepatol.* 1999;30(6):1028–34. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80256-6
141. Rosa A.S., Araujo O.C., Savassi-Ribas F., Fernandes C.A., Coelho H.S., Niel C., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection and Torque teno virus infection and their association with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Virus Res.* 2017; 242:166–72. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.09.022
142. Hagiwara H., Hayashi N., Mita E., Oshita M., Kobayashi I., Iio S., et al. Influence of transfusion-transmitted virus infection on the clinical features and response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 1999;6:463–9.
143. Nishizawa Y., Tanaka E., Orii K., Rokuhara A., Ichijo T., Yoshizawa K., et al. Clinical impact of genotype 1 TT virus infection in patients with chronic hepatitis C and response of TT virus to alpha-interferon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(11):1292–7. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.2342.x
144. Cleavinger P.J., Persing D.H., Li H., Moore S.B., Charlton M.R., Sievers C., et al. Prevalence of TT virus infection in blood donors with elevated ALT in the absence of known hepatitis markers. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(3):772–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01820.x

145. Piaggio F., Dodi F., Bottino G., Andorno E., Gentile R., Ferrari C., et al. Torque TenoVirus — cause of viral liver disease following liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1378–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.03.047
146. Abe K., Okano T., Miyasaka A., Sato S., Suzuki K., Sato S., et al. Clinical characteristics of acute non-A to G hepatitis caring TTV DNA. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1285–9.
147. Sakamoto M., Akahane Y. TTV superinfection on acute hepatitis B. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1326–9.
148. Ikeda H., Takasu M., Inoue K., Okamoto H., Miyakawa Y., Mayumi M. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) in patients with acute or chronic liver disease of unknown etiology and in those positive for hepatitis C virus RNA. *J Hepatol.* 1999; 30(2):205–12. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80063-4
149. Watanabe H., Saito T., Kawamata O., Shao L., Aoki M., Terui Y., et al. Clinical implications of TT virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1776–80. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02177.x
150. Kao J.H., Chen W., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.S. TT virus infection in patients with chronic hepatitis B or C: influence on clinical, histological and virological features. *J Med Virol.* 2000;60(4):387–92. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200004)60:4<387::aid-jmv4>3.0.co;2-z
151. Kristian P., Schreter I., Siegfried L., Jarcuska P., Jarcuska P., Paralicova Z., et al. Impact of TTV and SENV infection in chronic hepatitis B or C on liver histology and therapy outcome. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111:629–34.
152. Alavi S., Sharifi Z., Valeshabad A.K., Nourbakhsh K., Shamsian B.S., Arzantian M.T., et al. Clinical outcomes of Torque teno virus-infected thalassemic patients with and without hepatitis C virus infection. *Korean J Hematol.* 2011;46(2):123–7. DOI: 10.5045/kjh.2011.46.2.123
153. Hasebe C., Kawashima T., Kohgo Y. Histological findings of TTV-positive non-B, non-C chronic hepatitis patients. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1350–5.
154. Hu Z.J., Lang Z.W., Zhou Y.S., Yan H.P., Huang D.Z., Chen W.R., et al. Clinicopathological study on TTV infection in hepatitis of unknown etiology. *World J Gastroenterol.* 2002;8:288–93. DOI: 10.3748/wjg.v8.i2.288
155. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. Мир вирусных гепатитов. 2006;2:2–8. [Khomeiriki S.G., Ilchenko L.Yu., Morozov I.A., Karlovich T.I. Clinical and morphological aspects of liver damage in TT-viral hepatitis. *World of Viral Hepatitis* 2006;2:2–8. (In Russ.)].
156. Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Евсеев А.Н., Колтунов С.С. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита, ассоциированного с TTV-инфекцией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013;3:12–4. [Koltunov A.S., Alekseenko S.A., Evseev A.N., Koltunov S.S. Clinical and morphological description of chronic TTV-associated hepatitis. *Far Eastern Medical Journal* 2013;3:12–4. (In Russ.)].
157. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Карлсен А.А., Федюкина Е.С., Федоров И.Г. и др. Первые два случая хронического гепатита, ассоциированного с Torque teno midi virus (TTMDV), genus *Gammatorquevirus*. Архив внутренней медицины. 2017;1(33):71–7. [Morozov I.A., Ilchenko L.Yu., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Fedyukina E.S., Fedorov I.G. et al. First two reports of chronic hepatitis associated with torque teno midi virus (TTMDV), genus *Gammatorquevirus*. *Archive of Internal Medicine* 2017;1(33):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-71-77.
158. Tokita H., Murai S., Kamitsukasa H. Influence of TT virus on the histopathological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research.* 2001;19(3):197–211. DOI: 10.1016/S1386-6346(00)00124-8
159. Arakawa Y., Shioda A., Moriyama M. Incidence of TT virus infection in patients with non-A to G liver disease. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1290–4.
160. Wang J.T., Lee C.Z., Kao J.H., Sheu J.C., Wang T.H., Chen D.S. Incidence and clinical presentation of posttransfusion TT virus infection in prospectively followed transfusion recipients: emphasis on its relevance to hepatitis. *Transfusion.* 2000;40(5):596–601. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2000.40050596.x
161. De Vlaminc I., Khush K.K., Strehl C., Kohli B., Luitkart H., Neff N.F., et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 2013;155(5):1178–87. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.034
162. Solis M., Velay A., Gantner P., Bausson J., Filipputti A., Freitag R., et al. Torquetenovirus viremia for early prediction of graft rejection after kidney transplantation. *J Infect.* 2019;79:56–60. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.05.010
163. Giacomini R., Maggi F., Macera L., Pistello M., Provinciali M., Giannecchini S., et al. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2018;112(2):103–11. DOI: 10.1016/j.exger.2018.09.003
164. Kaczorowska J., van der Hoek L. Human Anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44(3):305–13. DOI: 10.1093/femsre/fuaa007
165. Focosi D., Macera L., Pistello M., Maggi F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014;210(4):667–8. DOI: 10.1093/infdis/jiu209
166. Schiemann M., Puchhammer-Stöckl E., Eskandary F., Kohlbeck P., Rasoul-Rockenschau S., Heilos A., et al. Torque Teno Virus Load — Inverse Association with Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(2):360–7. DOI: 10.1097/TP.0000000000001455
167. Ruiz P., Martínez-Picola M., Santana M., Muñoz J., Pérez-Del-Pulgar S., Koutsoudakis G., et al. Torque Teno Virus is associated with the state of immune suppression early after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(2):302–10. DOI: 10.1002/lt.25374
168. Kulifaj D., Durgueil-Larivière B., Meynier F., Munteanu E., Pichon N., Dubé M., et al. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune monitoring. *J Clin Virol.* 2018;105:118–27. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.06.010
169. Lefrere J.S., Rendot-Thoraval F., Lefrere F., Kanfer A., Mariotti M., Lerable J., et al. Natural history of the TT virus infection through flow up of TTV DNA positive multiple-transfused patients. *Blood.* 2000;95(1):347–51. DOI: 10.1182/blood.v95.1.347.001k42_347_351
170. Strassl R., Schiemann M., Doberer K., Görzer I., Puchhammer-Stöckl E., Eskandary F., Kikic Ž., et al. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *J Infect Dis.* 2018;218(8):1191–9. DOI: 10.1093/infdis/jiy306
171. Schmitz J., Kobbe G., Kondakci M., Schuler E., Magorsch M., Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):643–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.11.002
172. Frye B.C., Bierbaum S., Falcone V., Köhler T.C., Gasplmayr M., Hettich I., et al. Kinetics of Torque Teno Virus-DNA Plasma Load Predict Rejection in Lung Transplant Recipients. *Transplantation.* 2019;103(4):815–22. DOI: 10.1097/TP.0000000000002436
173. Doberer K., Schiemann M., Strassl R., Haupenthal F., Dermuth F., Görzer I., et al. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients-A prospective observational trial. *Am J Transplant.* 2020. DOI: 10.1111/ajt.15810
174. Fernández-Ruiz M. Torque Teno virus load as a surrogate marker for the net state of immunosuppression: the beneficial side of the virome. *Am J Transplant.* 2020. DOI: 10.1111/ajt.15872.

Сведения об авторах

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Карлович Татьяна Игоревна — кандидат медицинских наук, врач поликлиники Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации.
Контактная информация: tatiana-karlovich@yandex.ru;
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3510-1912>

Бурмистров Александр Игоревич — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aibur3619@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.

Чекмазов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, первый заместитель главного врача Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации.
Контактная информация: ichekmazov@mail.ru; Hia@cchp.ru;
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1768-4843>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Решетняк Василий Иванович* — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3614-5052>

Information about the authors

Igor V. Maev — Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Tatiana I. Karlovich — Cand. Sci. (Med.), Physician, Outpatient Clinic, Central Clinical Hospital with Outpatient Care of the Russian President Administration.
Contact information: tatiana-karlovich@yandex.ru;
121359, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15.
ORCID 0000-0003-3510-1912.

Alexander I. Burmistrov — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: aibur3619@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

Igor A. Chekmazov — Dr. Sci. (Med.), First Deputy Chief Physician, Central Clinical Hospital with Outpatient Care of the Russian President Administration.
Contact information: ichekmazov@mail.ru; Hia@cchp.ru;
121359, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15.
ORCID 0000-0003-1768-4843.

Dmitriy N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID 0000-0002-4007-7112.

***Vasiliy I. Reshetnyak** — Prof., Dr. Sci. (Med.), Prof. Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID 0000-0003-3614-5052

Поступила: 05.05.2020 Принята: 29.06.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 05.05.2020 Accepted: 29.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Имеет ли преимущество комбинированный режим лечения хронического гепатита D пегилированным интерфероном и бупревидом перед монотерапией бупревидом?

В.Е. Сюткин^{1,*}, А.О. Буевров^{2,3}, П.О. Богомолов³

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского», Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

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

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Бупревид — новый противовирусный препарат, одобренный для лечения хронического гепатита D, оптимальный режим назначения которого требует уточнения.

Цель: сравнить эффективность монотерапии бупревидом и комбинированного лечения бупревидом и пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИФН) на основании опубликованных результатов исследований.

Основные положения: на основании анализа результатов исследований MYR201 и MYR203 можно сделать вывод о более частом исчезновении HBsAg и РНК HDV, а также более выраженном снижении вирусемии HDV при комбинированной терапии бупревидом и ПЕГ-ИФН, чем при монотерапии бупревидом.

Заключение. Комбинированная терапия ПЕГ-ИФН и бупревидом имеет ряд преимуществ перед монотерапией бупревидом у больных хроническим гепатитом D. Требуются дальнейшие исследования для уточнения оптимальной дозы бупревида и необходимой продолжительности терапии.

Ключевые слова: вирус гепатита D, хронический гепатит D, бупревид, пегилированный интерферон

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сюткин В.Е., Буевров А.О., Богомолов П.О. Имеет ли преимущество комбинированный режим лечения хронического гепатита D пегилированным интерфероном и бупревидом перед монотерапией бупревидом? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):23–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-23-27>.

Is Combined Bulevirtide and Pegylated Interferon Therapy for Chronic Hepatitis D Superior over Bulevirtide Monotherapy?

Vladimir E. Syutkin^{1,*}, Alexey O. Bueverov^{2,3}, Pavel O. Bogomolov³

¹ Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

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

³ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Bulevirtide is a novel antiviral agent approved for suppression of chronic hepatitis D but requiring further research into optimising the treatment scheme.

Aim. Comparative assessment of bulevirtide monotherapy versus combined treatment with bulevirtide and pegylated interferon (PEG-IFN) using published trial data.

Key points. MYR201 and MYR203 trials expose a higher frequency of HBsAg and HDV RNA extinction, as well as more effective HDV suppression for combined bulevirtide/PEG-IFN therapy compared to bulevirtide monotherapy.

Conclusion. Combined bulevirtide/PEG-IFN therapy has particular advantages over bulevirtide monotherapy in patients with chronic hepatitis D. Further research is required to optimise bulevirtide dosage and duration of therapy.

Keywords: hepatitis D virus, chronic hepatitis D, bulevirtide, pegylated interferon

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

For citation: Syutkin V.E., Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Is Combined Bulevirtide and Pegylated Interferon Therapy for Chronic Hepatitis D Superior over Bulevirtide Monotherapy? Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):23–27. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-23-27>.

Открытие вируса гепатита D (HDV) в середине 70-х годов прошлого века было связано с выявлением нового антигена в ядрах гепатоцитов у больных тяжелыми формами гепатита В. Вирион состоит из рибонуклеопротеина, включающего HD-Ag и РНК HDV, который заключен в белковые структуры поверхностного антигена HBV (HBsAg) [1]. Вирус гепатита D является наименьшим из содержащих РНК вирусов животных, репликация которого зависит от ферментных систем гепатоцита хозяина, а сборка вириона — от белковых структур HBV [2].

До недавнего времени возможности противовирусной терапии (ПВТ) гепатита D были ограничены применением препаратов стандартного и пегилированного интерферона альфа (ПЕГ-ИФН). Трудности разработки специфической терапии HDV связаны как с отсутствием вирусных ферментных мишеней (протеаза, полимераз), так и со сложностью оценки эффективности терапии (необходимостью учета маркеров одновременно двух инфекций) [2].

Поскольку HBV необходим для сборки и межклеточного распространения HDV, инфекция HDV непосредственно связана с инфекцией HBV. Именно на этом основана разработка и первый опыт клинического применения препарата булевиртид, представляющего собой ингибитор проникновения HDV и HBV в клетку. Это синтетический полипептид, состоящий из 47 аминокислот PreS1 области L-HBsAg с присоединенным остатком миристиновой кислоты. Структура булевиртида копирует участок оболочечного белка HBV, который взаимодействует с натрий-таурохолат котранспортирующим полипептидом (NTCP), белком-транспортером солей желчных кислот, располагающимся на мембране гепатоцитов. Мимикрируя под белок вирусной оболочки, булевиртид присоединяется к NTCP и блокирует проникновение HBV и вместе с ним — HDV в гепатоцит [2, 3].

Цель: сравнить эффективность монотерапии булевиртидом и комбинированного лечения булевиртидом и ПЕГ-ИФН на основании опубликованных результатов исследований.

В нашем распоряжении для анализа имеются результаты трех клинических испытаний булевиртида, охватывающих в общей сложности 202 пациента, из которых булевиртид получал 151 пациент. Результаты исследования MYR201 опубликованы в полнотекстовом формате [4], результаты двух

других исследований (MYR202 и MYR203) опубликованы в виде абстрактов [5, 6]. Кроме того, результаты исследований MYR201 (NCT02637999) и MYR202 (NCT03546621) доступны на сайте clinicaltrials.gov, содержащем информацию о клинических исследованиях по всему миру. К сожалению, результаты исследования MYR202, в которое включено наибольшее (118) число пациентов, не будут полезны для ответа на обсуждаемый вопрос, поскольку в этом исследовании не изучена комбинированная терапия булевиртидом и ПЕГ-ИФН.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft). Для сравнения пропорций применен критерий хи-квадрат (χ^2).

Исчезновение HBsAg не было достигнуто в исследованиях MYR201 и MYR202, в которых больные получали терапию булевиртидом в течение 24 недель. В исследовании MYR203, в котором продолжительность терапии булевиртидом составила 48 недель, исчезновение HBsAg по завершении 24-недельного периода наблюдения имело место у 4 из 30 больных, получавших комбинированную терапию пегилированным интерфероном и булевиртидом, и ни в одном случае у больных, получавших монотерапию одним из этих препаратов ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,14$) [6].

Снижение содержания РНК HDV в крови в 10 и более раз от исходного уровня на 24-й неделе терапии наблюдалось у 7 из 8 пациентов (87,5%), получавших комбинированную терапию ПЕГ-ИФН и булевиртидом, и такого же числа пациентов, получавших монотерапию булевиртидом, в исследовании MYR201 в зависимости от назначенной ПВТ [7]. При анализе, проведенном в зависимости от фактически полученного лечения, необходимо учитывать, что у одного из больных, рандомизированных в группу монотерапии булевиртидом, перед началом лечения РНК HDV в крови не выявлялась. Один пациент выбыл из группы комбинированной терапии до 12-й недели из-за нежелательных явлений [4]. То есть снижение содержания РНК HDV в крови в 10 и более раз от исходного уровня на 24-й неделе монотерапии булевиртидом наблюдалось у 6 (85,7%) из 7 пациентов, причем у 2 больных РНК HDV перестала выявляться в крови. Аналогичное снижение содержания РНК HDV имело место у всех 7 пациентов, получавших комбинированную терапию, но РНК HDV пере-

стала выявляться у 5 из них ($\chi^2 = 2,57$; $p = 0,1$). Среднее снижение содержания РНК HDV в группе больных, получавших монотерапию булевиридом, составило $-1,67 \text{ Log}_{10}$ копий/мл от исходного уровня; в группе больных, получавших комбинированную терапию, $-2,59 \text{ Log}_{10}$ копий/мл от исходного уровня.

На момент завершения ПБТ (48-я неделя) в группах больных, получавших комбинированную терапию, РНК HDV перестала выявляться у 15 из 30 пациентов; в группе больных, получавших монотерапию булевиридом, — у 2 из 15 пациентов ($\chi^2 = 5,72$; $p = 0,017$). Этот эффект сохранялся и через 24 недели после завершения ПБТ (на 72-й неделе исследования — первичная конечная точка). Содержание РНК HDV в крови оставалось ниже порога чувствительности (10 ME/мл) у 12 из 30 пациентов, получавших комбинированную ПБТ, и ни в одном случае в группе больных, получавших монотерапию булевиридом ($\chi^2 = 8,18$; $p = 0,004$) [6].

Кроме того, через 48 недель лечения снижение медианы содержания HDV РНК по сравнению с исходным было более значительным в группах больных, получавших комбинированную терапию ($-5,21$ и $-6,13 \text{ log}_{10} \text{ ME/мл}$), по сравнению с группой больных, получавших только булевириды ($-2,84 \text{ log}_{10} \text{ ME/мл}$).

В исследовании MYR201 активность АЛТ к 24-й неделе ПБТ нормализовалась у 6 из 8 пациентов, получавших монотерапию булевиридом, и у 1 из 7 пациентов, получавших комбинированное лечение ($\chi^2 = 5,53$; $p = 0,019$).

В исследовании MYR203 нормализация активности АЛТ на момент завершения ПБТ (48-я неделя) наблюдалась у 10 (67%) из 15 пациентов, получавших монотерапию булевиридом, и у 11 (37%) из 30 больных, получавших комбинированное лечение ($\chi^2 = 3,62$; $p = 0,057$). По завершении периода наблюдения тенденции менялись на противоположную, хотя различия между группами не достигали уровня статистической значимости. Нормальная активность АЛТ сохранялась только у 3 (20%) больных, получавших монотерапию булевиридом, и у 12 (40%) из 30 пациентов в группах комбинированной терапии ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$).

Булевирид является новым препаратом, предложенным для лечения хронического гепатита D как в режиме монотерапии, так и в комбинации с пегилированным интерфероном. К настоящему времени применение булевирида ограничивалось рамками клинических испытаний, опыт применения в рутинной клинической практике отсутствует. В публикациях, посвященных результатам исследований булевирида, показано преимущество этого препарата по сравнению с монотерапией ПЕГ-ИФН альфа, который до недавнего времени оставался стандартом ПБТ хронического гепатита D. Также в исследовании MYR202 показана более

высокая эффективность булевирида по сравнению с монотерапией тенофовиром [5]. В настоящее время булевирид зарегистрирован для клинического применения в России, и появилась необходимость сравнить эффективность этого препарата в монотерапевтическом и комбинированном с ПЕГ-ИФН режимах.

Сложность в оценке эффективности ПБТ в отношении инфекции HDV и хронического гепатита D связана с несколькими факторами. Во-первых, отсутствуют общепринятые критерии оценки эффективности терапии. Из общетерапевтических соображений, очевидно, следует обращать внимание на активность АЛТ и АСТ, выраженность фиброза печени. С вирусологических позиций важными представляются снижение содержания РНК HDV в крови и уменьшение (исчезновение) HBsAg с последующим появлением антител.

Экспертами Международного сотрудничества по гепатиту D (HDIN) в партнерстве с EASL были определены конечные точки лечения ХГД в клинических исследованиях новых препаратов, при достижении которых препараты могут рассматриваться как кандидаты для условного одобрения применения в клинической практике. Идеальной конечной точкой является исчезновение HBsAg из крови (так называемое функциональное излечение), достижимой целью — неопределяемый уровень РНК HDV во время лечения и после завершения лечения. Также рекомендуется учитывать такой критерий эффективности терапии, как снижение содержания РНК HDV в крови в 100 раз и более ($\geq 2 \text{ log}_{10} \text{ ME/мл}$) по сравнению с исходным уровнем, во время лечения и после завершения лечения [8]. Осложняет анализ и различный дизайн исследований с разбивкой больных на малочисленные группы, а также отсутствие публикации полных результатов исследования MYR203.

С учетом всех этих ограничений мы не можем сделать окончательный вывод в отношении преимущества монотерапии или комбинированной терапии булевиридом и ПЕГ-ИФН. Мы можем лишь попытаться выявить некоторые тенденции в применении этой терапии. Так, 13% случаев исчезновения HBsAg в течение 48 недель комбинированного лечения является одной из самых высоких цифр, когда-либо сообщавшихся по результатам ПБТ у больных с хроническим гепатитом В и D [9]. Тенденция к преимуществу комбинированной ПБТ по сравнению с монотерапией булевиридом прослеживается и при анализе снижения РНК HDV в процессе и в результате лечения. При лечении хронического гепатита В (и D) препаратами ПЕГ-ИФН нередко отсутствует нормализация активности АЛТ и АСТ, а в ряде случаев даже отмечается ее увеличение. Поэтому более редкое достижение биохимического ответа на фоне комбинированной ПБТ по сравнению с монотерапией булевиридом нам не представляется проблемным.

Мы не проводили сравнения безопасности терапии, поскольку очевидно, что в группе комбинированной терапии будут наблюдаться все присущие препаратам ПЕГ-ИФН нежелательные явления. Эти явления хорошо изучены и могут быть скорректированы в процессе ПВТ.

Остается также значительное число нерешенных вопросов, таких как необходимость стандартизации количественных методов определения РНК HDV, подтверждение правомерности использования количественного определения виремии HDV в качестве суррогатной конечной точки оценки эффективности терапии, определение оптимальной длительности терапии. Необходимо уточнение исходных, промежуточных (после начала лечения) прогностических факторов, новых показателей оценки эффективности терапии.

Заключение

Комбинированная терапия ПЕГ-ИФН и булевиртидом имеет ряд преимуществ перед монотерапией булевиртидом у больных хроническим гепатитом D. Она должна рассматриваться как терапия первой линии во всех случаях, когда отсутствуют противопоказания к применению ПЕГ-ИФН. Требуется дальнейшие исследования для уточнения оптимальной дозы булевиртида и необходимой продолжительности терапии.

Литература / References

1. Rizzetto M., Hoyer B., Canese M.G., Shih J.W., Purcell R.H., Gerin J.L. Delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(10):6124–8. DOI: 10.1073/pnas.77.10.6124

Сведения об авторах

Сюткин Владимир Евгеньевич* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: vladysutkin@gmail.com; 129010, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

2. Mentha N., Clément S., Negro F., Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019;17:3–15. DOI: 10.1016/j.jare.2019.03.009
3. Yan H., Peng B., Liu Y., Xu G., He W., Ren B., et al. Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide. *J Virol*. 2014;88(6):3273–84. DOI: 10.1128/JVI.03478-13
4. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N., Macievich M., Kokina K., Petrachenkova M., et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016
5. Wedemeyer H., Bogomolov P., Blank A., Allweiss L., Dandri-Petersen M., Bremer B., et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. Program and abstracts of the International Liver Congress™ 2018 — 53rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2018. Paris, France. GS-005. *J Hepatol*. 2018;68(Suppl. 1):S3.
6. Wedemeyer H., Schöneweis K., Bogomolov P., Voronkova N., Chulanov V., Stepanova T., et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. Program and abstracts of the The International Liver Congress™ 2019 — 54rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2019. Vienna, Austria GS-13. *J Hepatol*. 2019;70(Suppl. 1):e81.7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02637999?term=NCT02637999&rank=1&view=results>
8. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M., Cornberg M., Esteban R., Etzion O., et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019;70(5):1008–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022
9. Qiu K., Liu B., Li S.Y., Li H., Chen Z.W., Luo A.R., et al. Systematic review with meta-analysis: combination treatment of regimens based on pegylated interferon for chronic hepatitis B focusing on hepatitis B surface antigen clearance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(10):1340–8. DOI: 10.1111/apt.14629

Information about the authors

Vladimir E. Syutkin* — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: vladysutkin@gmail.com; 129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3. ORCID 0000-0001-8391-5211

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Medicine, Institute of Vocational Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Contact information: bcl72@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID 0000-0002-5041-3466

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: Bpo73@list.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: Bpo73@list.ru;
129110, Moscow, Schepkina str., 61/2.
ORCID 0000-0003-2346-1216.

Поступила: 03.06.2020 Принята: 08.07.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 03.06.2020 Accepted: 08.07.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В

С.Н. Бацких*, Е.В. Винницкая, Е.С. Сбикина, Ж.В. Борунова, А.С. Дорофеев, Ю.Г. Сандлер

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

Перенесенный гепатит В повышает риск развития цирроза при различных хронических болезнях печени.

Цель исследования. Оценить связь перенесенного гепатита В с тяжестью фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. В одноцентровое одномоментное исследование включены 110 HBsAg- и anti-HCV-негативных пациентов с подтвержденной НАЖБП. Медиана возраста = 60, IQR = 53–66 лет. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемию имели 78 (70,9%), 64 (58,2%) и 77 (70%) человек соответственно. Для подтверждения перенесенного гепатита В и выявления латентной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) сыворотку крови всех участников исследовали на наличие антител к HBsAg вируса — anti-HBc (IgG) и ДНК ВГВ. 35 больным (31,8%) выполнена пункционная биопсия печени, остальным участникам — транзитная эластография со стеатометрией и/или сывороточный тест FibroMax™ (FibroTest + SteatoTest + NashTest).

Результаты. У 85 человек фиброз печени соответствовал F0–F2 по METAVIR, 25 имели тяжелый фиброз (F4–F3, F3–2). Больные с тяжелым фиброзом были достоверно старше, чем лица с F0–F2, у них чаще встречался сахарный диабет 2-го типа. Anti-HBc выявлены у 10 из 25 (40%) больных с F3–F4 и у 7 из 85 (8,2%) участников с F0–F2 ($p < 0,001$). Ни у кого из anti-HBc-позитивных лиц ДНК ВГВ в крови не обнаружена. Наличие anti-HBc оказалось наиболее значимым фактором, прямо ассоциированным с тяжелым фиброзом печени (ОШ 7,339; 95% ДИ 2,189–24,604; $p = 0,001$).

Заключение. Anti-HBc-позитивные пациенты с НАЖБП имеют значительно более высокий риск тяжелого фиброза печени, чем больные без признаков перенесенного гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ Спасенову А. Ю., Хайменовой Т. Ю. и Салиеву К. Г. за помощь в подготовке материала для статьи.

Для цитирования: Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В. Бацких С. Н., Винницкая Е. В., Сбикина Е. С., Борунова Ж. В., Дорофеев А. С., Сандлер Ю. Г. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30 (4):28–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-28-34>.

Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B

Sergey N. Batsikh*, Elena V. Vinnitskaya, Evgeniya S. Sbiikina, Zhanna V. Borunova, Alexey S. Dorofeev, Yulia G. Sandler

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Previous viral hepatitis B increases the risk of cirrhosis in various chronic liver diseases.

Aim. Assessment of association between previous hepatitis B and the severity of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. A single-centre cross-sectional trial included 110 HBsAg- and anti-HCV-negative patients with confirmed NAFLD (median (IQR) age 60 (53–66) years). Obesity, type 2 diabetes and dyslipidemia were in 78 (70.9%), 64 (58.2%) and 77 (70%) individuals, respectively. To confirm previous and occult hepatitis B virus (HBV) infection, blood of all participants was examined for anti-HBc (IgG) and HBV DNA. Liver biopsy was performed in

35 patients (31.8%), other patients had transient elastography with steatometry and/or a serum FibroMax™ assay (FibroTest+SteatoTest+NashTest).

Results. In 85 patients, liver fibrosis was scored F0–F2 with METAVIR, 25 persons had severe fibrosis (F4 in 23, F3 in 2). Patients with severe fibrosis were significantly older than persons with F0–F2 and had more frequent type 2 diabetes. Anti-HBc was detected in 10 of 25 (40%) patients with F3–F4 and in 7 of 85 (8.2%) persons with F0–F2 ($p < 0.001$). None of anti-HBc-positive individuals had HBV DNA in blood. Presence of anti-HBc was the major factor directly associated with severe liver fibrosis (OR 7.339; 95% CI 2.189–24.604; $p = 0.001$).

Conclusion. Anti-HBc-positive patients with NAFLD have a much higher risk of severe liver fibrosis compared to patients without previous viral hepatitis B.

Keywords: hepatitis B, cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease

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

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Spasenov A.Yu., Khaymenova T.Yu. and Saliev K.G., for assistance in preparing the manuscript.

For citation: Batsikh S.N., Vinnitskaya E.V., Sbikina E.S., Borunova Zh.V., Dorofeev A.S., Sandler Yu.G. Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):28–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-28-34>.

В последние годы на лидирующие позиции среди всех хронических болезней печени (ХБП), потеснив вирусные и алкогольные поражения, вышла неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), глобальная распространенность которой составляет около 25% [1]. НАЖБП характеризуется наличием стеатоза печени ($\geq 5\%$) при отсутствии вторичных причин накопления в ней жира (алкоголь, стеатогенные лекарственные средства, генетические нарушения). Большое клиническое значение НАЖБП обусловлено, главным образом, вероятностью прогрессирования фиброза с возможным формированием тяжелых исходов: цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Выделяют две основные формы НАЖБП: стеатоз (протекающий без воспалительных изменений и повреждения гепатоцитов) и стеатогепатит (характеризующийся, помимо жировой инфильтрации, лобулярным воспалением и баллонной дистрофией гепатоцитов). Прогрессирование НАЖБП с формированием специфического (периделлюлярного) фиброза, повышенным риском ЦП и ГЦК связывается со вторым вариантом течения заболевания. Распространенность неалкогольного стеатогепатита в общей популяции значительно меньше, чем неалкогольного стеатоза, и составляет, по некоторым оценкам, от 1,5 до 6,5% [2].

Вероятно поэтому, несмотря на высокую распространенность НАЖБП, тяжелое поражение печени наблюдается лишь у небольшой части больных. Установлено, что тяжелый фиброз и ЦП чаще выявляется у пожилых пациентов [3, 4]. Кроме того, к факторам, ассоциированным с ускоренным прогрессированием НАЖБП и повышенным риском формирования ЦП и ГЦК, относят сахарный диабет 2-го типа и ожирение [5–7].

Роль неметаболических факторов в патогенезе НАЖБП, а также связь перенесенных и скрыто протекающих вирусных инфекций (в том числе — гепатита В) с характером течения заболевания и его исходами точно не определена.

Известно, что пациенты с признаками перенесенного гепатита В (даже если у них не выявлена активная репликация вируса) имеют более высокий риск развития ЦП и ГЦК при различных ХБП [8–10]. В последнее время появились основания полагать, что данная закономерность относится и к НАЖБП [11].

Достоверным признаком перенесенного гепатита В является наличие в крови антител к HBsAg вируса — anti-HBc (IgG). Эти антитела появляются в ответ на инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ) и обычно сохраняются пожизненно, независимо от того, разрешилась ВГВ-инфекция или стала хронической [12]. Поэтому anti-HBc (сохраняющиеся и после исчезновения всех других маркеров) являются надежным критерием для доказательства имевшего места контакта с вирусом (перенесенного гепатита В).

Появление высокочувствительных тестов ПЦР, позволяющих выявлять в исследуемом материале даже небольшое количество вирусной ДНК, позволило установить, что у части пациентов с anti-HBc (несмотря на отсутствие HBsAg) в крови и/или ткани печени может быть обнаружена ДНК ВГВ. Такую особую форму ВГВ-инфекции, характеризующуюся наличием ДНК вируса в организме пациента при отсутствии в крови HBsAg, называют HBsAg-негативной или латентной [13].

Связь перенесенного гепатита В и латентной ВГВ-инфекции с развитием, характером течения и исходами различных ХБП (и НАЖБП, — в частности) нуждаются в уточнении.

Цель исследования: оценить связь перенесенного гепатита В с тяжестью фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

В исследование включены 110 пациентов с НАЖБП, проходивших обследование и лечение в отделении хронических заболеваний печени ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ с авгу-

ста 2018 по март 2020 г. Большинство участников (87/110; 79,1%) — женщины, медиана возраста и интерквартильный размах (IQR) составили 60 (53–66) лет. Метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемию) имели 78 (70,9%), 64 (58,2%) и 77 (70%) человек соответственно. У всех пациентов при УЗИ был обнаружен стеатоз печени. С целью морфологической верификации диагноза 35 больным (31,8%) выполнена пункционная биопсия печени. Остальным участникам для оценки тяжести фиброза и подтверждения наличия стеатоза печени использованы валидизированные неинвазивные методы (транзиентная эластография со стеатометрией и/или сывороточный тест FibroMax™ (FibroTest + SteatoTest + NashTest)).

Все пациенты, включенные в исследование, отрицали злоупотребление алкоголем (определенное как употребление >294 г этанола в неделю — для мужчин и >196 г этанола в неделю — для женщин) в течение последних 2 лет. Никто из участников не имел врожденных нарушений обмена веществ и не принимал стеатогенные препараты. Все пациенты были HBsAg-негативными, не имели антител к вирусам гепатита С и ВИЧ.

Сыворотку крови всех участников на наличие антител к HBcAg (anti-HBc IgG) и HBsAg (anti-HBs) ВГВ методом иммуноферментного анализа исследовали с помощью наборов реагентов АО «Вектор-Бест».

Для выявления серопозитивной латентной ВГВ-инфекции кровь anti-HBc-позитивных больных тестировали на наличие ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией, используя набор реагентов «АмплиСенс® HBV-FL» (аналитическая чувствительность = 10 МЕ/мл).

Исследования биохимических показателей крови выполнены на автоматическом анализаторе с использованием наборов реагентов Beckman Coulter (США).

Этические соображения

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ. Работа была проведена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). От всех участников получено письменное информированное согласие на проведение вышеописанных процедур.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась одномоментно с использованием методов непараметрического анализа. Количественные показатели предварительно оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса. Распределение совокупности полученных количественных показателей отлича-

лось от нормального, в связи с чем для их описания использовались значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR), а для обработки применялся *U*-тест Манна — Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Полученные различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для оценки относительного риска развития цирроза печени эффекты связанных с этим факторов исследовали с помощью множественной логистической регрессии, рассчитывая отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Все статистические анализы проводились с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Признаки тяжелого фиброза (F3–F4 по METAVIR) с помощью биопсии печени и/или неинвазивных методов выявлены у 25 участников исследования (F4 — у 23, F3 — у 2 человек). У 7 человек наличие тяжелого фиброза печени верифицировано морфологически. Из больных с циррозом печени классу А по Child-Pugh соответствовали 16, классу В — 5 и классу С — 2.

У остальных 85 пациентов (в том числе у 28 при биопсии печени) фиброз печени либо не обнаружен, либо он был начальным или умеренным (F0–F2 по METAVIR). Основные демографические и клинические характеристики пациентов с F0–F2 и больных с тяжелым фиброзом печени сопоставлены в таблице 1.

Достоверных различий между пациентами с F0–F2 и с F3–F4 по половой принадлежности, массе тела, частоте выявления дислипидемии, активности АЛТ и ГГТП не обнаружено.

При этом установлено, что больные с тяжелым фиброзом были достоверно старше, чем пациенты с F0–F2, у них чаще выявлялся сахарный диабет 2-го типа, отмечена более высокая активность АСТ и ЩФ, более высокий уровень общего билирубина и более низкое количество тромбоцитов.

Выраженные отличия также обнаружены в частоте выявления маркера перенесенного гепатита В. Среди больных с тяжелым фиброзом и циррозом печени anti-HBc-позитивными оказались 10 из 25 (40%), в то время как среди пациентов с F0–F2 — лишь 7 из 85 (8,2%).

Ни у кого из участников, имеющих признаки перенесенного гепатита В (anti-HBc-позитивных), при исследовании крови ДНК ВГВ не обнаружена.

Результаты количественной оценки риска развития тяжелого фиброза печени в зависимости от наличия различных факторов с помощью множественного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 2.

В результате анализа выявлена обратная связь между дислипидемией и наличием тяжелого фиброза печени.

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

	Пациенты с F0–F2 F0–F2 patients, n = 85	Пациенты с F3–F4 F3–F4 patients, n = 25	p value
Демографические данные Demography			
Возраст (лет) Age, years	59 (49–65)	64 (60–69)	0,003
Женский пол, n (%) Females, n, (%)	67 (78,8)	20 (80)	0,899
Метаболические факторы Metabolic factors			
ИМТ BMI	32,0 (29,0–35,2)	32,6 (30,0–37,1)	0,395
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%) BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	58 (68,2)	20 (80)	0,255
Диабет, n (%) Diabetes, n, (%)	45 (52,9)	19 (76)	0,041
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n, (%)	63 (74,1)	14 (56)	0,082
Лабораторные показатели Blood values			
АЛТ (U/L) ALT (U/L)	44 (26–100)	47 (31–77)	0,806
АСТ (U/L) AST (U/L)	35 (23–60)	60 (40–78)	0,002
ГГТП (U/L) GGTP (U/L)	47 (32–114)	60 (40–89)	0,507
ЩФ (U/L) ALP (U/L)	93 (80–112)	120 (88,5–149)	0,019
Билирубин общ. (мкмоль/л) Bilirubin total, umol/L	12 (10–16,5)	19 (14–32)	<0,001
Тромбоциты ($\times 10^3$ /uL) Thrombocytes, $\times 10^3$ /uL	243 (200–287)	123 (75–149)	<0,001
Маркеры ВГВ HBV markers			
anti-HBc (только) anti-HBc only n (%)	5 (5,9)	8 (32)	<0,001
anti-HBs (только) anti-HBs only n (%)	6 (7,1)	1 (4)	0,582
anti-HBc + anti-HBs anti-HBc + anti-HBs n (%)	2 (2,4)	2 (8)	0,185
anti-HBc (всего) anti-HBc total n (%)	7 (8,2)	10 (40)	<0,001

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (IQR).

Note: quantitative data are median (IQR).

Наиболее значимым фактором, прямо ассоциированным с тяжелым фиброзом печени, оказалось наличие лабораторного маркера перенесенного гепатита В (anti-HBc). Величина эффекта, описывающего силу связи этих признаков (ОШ), составила 7,339.

Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с данными о том, что сахарный диабет 2-го типа и пожилой возраст являются факторами, ассоции-

рованными с тяжелым фиброзом печени у пациентов с НАЖБП [3–6].

Негативное влияние на печень инсулинорезистентности, вероятно, реализуется рядом связанных с ней эффектов (окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, липотоксичность), которые приводят к развитию стеатоза, гепатоцеллюлярному повреждению и фиброгенезу.

Связь между возрастом и циррозом печени при НАЖБП не столь непосредственна. Очевидно, она может быть обусловлена не самим возрастом

Таблица 2. Ассоциация различных факторов с тяжелым фиброзом печени
Table 2. Association of factors with severe liver fibrosis

	Коэффициент регрессии Regression coefficient	Стандартная ошибка Standard error	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
Пол Gender	–0,713	0,616	0,490 (0,147–1,638)	0,247
Возраст Age	–0,016	0,011	0,983 (0,963–1,005)	0,141
Ожирение Obesity	0,311	0,568	1,365 (0,448–4,156)	0,584
Диабет Diabetes	0,270	0,546	1,310 (0,449–3,821)	0,621
Дислипидемия Dyslipidemia	–1,227	0,526	0,293 (0,105–0,821)	0,020
Anti-HBc	1,993	0,617	7,339 (2,189–24,604)	0,001

и связанными с ним факторами (сопутствующие заболевания, медикаментозная терапия и т. п.), а длительностью патологического процесса в печени.

Ассоциации других факторов риска (пол, наличие ожирения) с тяжестью фиброза печени в рамках имеющейся выборки нами не обнаружено.

Разница между пациентами с F0–F2 и с F3–F4 в активности АСТ и ЩФ, уровне общего билирубина и количестве тромбоцитов, очевидно, отражает тяжесть поражения печени, но не связана с риском развития цирроза.

Особый интерес представляет характер течения и исходы заболевания при сочетании НАЖБП с текущей или перенесенной ВГВ-инфекцией. По некоторым данным, существует обратная связь между гепатитом В и метаболическим синдромом [14, 15]. Кроме того, метаанализ данных 5 клинических исследований продемонстрировал, что риск заболевания НАЖБП значительно ниже у ВГВ-инфицированных пациентов, чем у неинфицированных лиц [16]. Очевидно, ВГВ-инфекция если не является защитным фактором, то, во всяком случае, не способствует формированию стеатоза печени. При сочетании НАЖБП и гепатита В жировая инфильтрация имеет не вирус-индуцированный, а метаболический характер.

При этом сочетание НАЖБП с текущим или перенесенным гепатитом В прогностически неблагоприятно, поскольку связано с повышенным риском прогрессирования фиброза и тяжелых исходов (ЦП, ГЦК, смерть) [11, 17].

Ни у кого из anti-HBc-позитивных участников нашего исследования в крови не удалось обнаружить ДНК ВГВ и выявить таким образом латентную ВГВ-инфекцию. Очевидно, эти пациенты на момент обследования достигли относительно ВГВ клинико-иммунологического разрешения. При этом негативное влияние гепатита В (в более ранний период заболевания) на состояние печени у пациентов с НАЖБП может иметь важное клиническое значение.

Установленная нами при многофакторном анализе сильная связь наличия anti-HBc с тяжелым

фиброзом печени свидетельствует о том, что пациенты с НАЖБП, перенесшие гепатит В, имеют существенно (в 7,3 раза) более высокий риск развития цирроза печени, чем больные без лабораторных маркеров ВГВ.

Выявленная нами обратная ассоциация дислипидемии с тяжелым фиброзом печени косвенно свидетельствует о большей значимости гепатита В, а не метаболических факторов в плане риска тяжелых исходов заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния перенесенной или текущей (в том числе — латентной) ВГВ-инфекции на характер течения и исходы НАЖБП.

Закключение

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с НАЖБП лабораторный признак перенесенного гепатита В (наличие anti-HBc) ассоциирован с высоким риском цирроза печени. Анализ крови на anti-HBc является ценным диагностическим тестом, позволяющим точнее определить прогноз у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
3. Frieth J., Day C.P., Henderson E., Burt A.D., Newton J.L. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607–13. DOI: 10.1159/000235677
4. Noureddin M., Yates K.P., Vaughn I.A., Neuschwander-Tetri B.A., Sanyal A.J., McCullough A., et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*. 2013;58(5):1644–54. DOI: 10.1002/hep.26465
5. Porepa L., Ray J.G., Sanchez-Romeu P., Booth G.L. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for se-

- rious liver disease. *CMAJ*. 2010;182(11):E526–31. DOI: 10.1503/cmaj.092144
6. *Reeves H.L., Zaki M.Y., Day C.P.* Hepatocellular carcinoma in obesity, type 2 diabetes, and NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016;61(5):1234–45. DOI: 10.1007/s10620-016-4085-6
 7. *Nderitu P., Bosco C., Garmo H., Holmberg L., Malmström H., Hammar N., et al.* The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: a study in the Swedish AMORIS cohort. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1148–60. DOI: 10.1002/ijc.30818
 8. *Coppola N., Gentile I., Pasquale G., Buonomo A.R., Capoluongo N., D'Armiento M., et al.* Anti-HBc positivity was associated with histological cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014;13(1):20–6. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)30900-7
 9. *Zhang Y., Shi Y., Wu R., Wang X., Gao X., Niu J.* Primary biliary cholangitis is more severe in previous hepatitis B virus infection patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):682–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001100
 10. *Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., Sagnelli E., Angelillo I.F.* Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4311. DOI: 10.1097/MD.00000000000004311
 11. *Chan T.T., Chan W.K., Wong G.L., Chan A.W., Nik Mustapha N.R., Chan S.L., et al.* Positive Hepatitis B Core Antibody Is Associated With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):867–75. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000588
 12. *Hollinger F.B.* Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion* 2008;48(5):1001–26. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x
 13. *Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M., Zoulim F., Lok A.S.* Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019;71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
 14. *Wang C.C., Tseng T.C., Kao J.H.* Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction? *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):14–20. DOI: 10.1111/jgh.12700
 15. *Jan C.F., Chen C.J., Chiu Y.H., Chen L.S., Wu H.M., Huang C.C., et al.* A population-based study investigating the association between metabolic syndrome and hepatitis B/C infection (Keelung Community-based Integrated Screening study No. 10). *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):794–9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803204
 16. *Xiong J., Zhang H., Wang Y., Wang A., Bian J., Huang H., et al.* Hepatitis B virus infection and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(63):107295–302. DOI: 10.18632/oncotarget.22364
 17. *Choi H.S.J., Brouwer W.P., Zanjir W.M.R., de Man R.A., Feld J.J., Hansen B.E., et al.* Non-alcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2020;71(2):539–48. DOI: 10.1002/hep.30857

Сведения об авторах

Бацких Сергей Николаевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: zdoc@mail.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделом гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: evinn@mail.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

Сбикина Евгения Сергеевна — младший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: esbikina@gmail.com;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2195-9643>

Борунова Жанна Викторовна — научный сотрудник отдела клинических и научно-диагностических исследований ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: borunova1973@yandex.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5251-1513>

Information about the authors

Sergey N. Batskikh* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: zdoc@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: 0000-0002-5917-203X

Elena V. Vinnitskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: evinn@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID 0000-0002-0344-8375

Evgeniya S. Sbikina — Junior Researcher, Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: esbikina@gmail.com;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID 0000-0003-2195-9643

Zhanna V. Borunova — Researcher, Department of Clinical and Diagnostic Research, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: borunova1973@yandex.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID 0000-0001-5251-1513

Дорофеев Алексей Сергеевич — младший научный сотрудник отдела клинических и научно-диагностических исследований ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: A.dorofeev@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9754-7579>

Alexey S. Dorofeev — Junior Researcher, Department of Clinical and Diagnostic Research, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: A.dorofeev@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID 0000-0001-9754-7579

Сандлер Юлия Григорьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Yulia G. Sandler — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID 0000-0003-4291-812X

Поступила: 23.04.2020 Поступила после доработки: 16.05.2020 Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.08.2020

Submitted: 23.04.2020 Revision received: 16.05.2020 Accepted: 03.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с циррозом печени

В.М. Дурлештер^{1,2}, С.А. Габриэль^{1,2,*}, Н.В. Корочанская^{1,2,*}, О.В. Ковалевская²,
С.Н. Серикова^{1,2}, П.В. Марков^{1,2}, О.А. Усова², Д.С. Мурашко², В.Ю. Дынько^{1,2},
А.Ю. Бухтояров², М.А. Басенко¹

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

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

Цель исследования: проанализировать итоги ведения больных с циррозом печени (ЦП) на основании опыта государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» (ГБУЗ «ККБ № 2») Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Материал и методы исследования. В ретроспективном исследовании оценивали итоги диспансерного наблюдения амбулаторной и стационарной службами ГБУЗ «ККБ № 2» 832 пациентов с ЦП и варикозно-расширенными венами пищевода (ВРВП) с 2009 по 2019 г.

Результаты исследования. Эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) выполнено 832 пациентам; количество выполненных процедур составило 1149, число этапов лигирования у одного пациента могло варьировать от 1 до 8. Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) внедрено в практику в 2014 г.; за 5 лет выполнена 51 операция TIPS, из них 20 больным одномоментно с эмболизацией вен желудка. Лигирование ВРВП до проведения TIPS выполнено у 34 (66,7 %) больных. В лист ожидания трансплантации печени включены 62 пациента. Среди 17 больных, которым была выполнена трансплантация печени, кровотечения из ВРВП в анамнезе отмечены у 6 пациентов. В период нахождения в листе ожидания эндоскопическое лигирование выполнено 5 больным, TIPS — 3 пациентам. Широкое внедрение телекоммуникационных технологий в систему здравоохранения Краснодарского края делает оказание высококвалифицированной специализированной помощи доступной населению края, в том числе и в отдаленных районах.

Заключение. Представлена модель оказания высокотехнологичной специализированной помощи пациентам с ЦП с участием хирурга, гастроэнтеролога, эндоскописта, специалиста лучевой диагностики, эндоваскулярного хирурга, врача-инфекциониста. На амбулаторном этапе координировать работу мультидисциплинарной команды врачей должен участковый терапевт, на стационарном этапе при развитии хирургических осложнений ЦП — хирург.

Ключевые слова: цирроз печени, эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода, TIPS, лист ожидания трансплантации печени, трансплантация печени, телемедицинские консультации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В., Ковалевская О.В., Серикова С.Н., Марков П.В., Усова О.А., Мурашко Д.С., Дынько В.Ю., Бухтояров А.Ю. Басенко М.А. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4):35–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-35-43>.

Managing Liver Cirrhosis: a Multidisciplinary Approach

Vladimir M. Durlleshter^{1,2}, Sergey A. Gabriel^{1,2}, Natalia V. Korochanskaya^{1,2,*}, Olga V. Kovalevskaya², Svetlana N. Serikova^{1,2}, Pavel V. Markov^{1,2}, Olga A. Usova², Dmitry S. Murashko², Victor Yu. Dyn'ko^{1,2}, Artem Yu. Bukhtoyarov², Mikhail A. Basenko¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

Aim. Analysis of the experience of managing patients with liver cirrhosis (LC) at the Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of Krasnodar Krai.

Materials and methods. In this retrospective study, we assessed data on routine outpatient monitoring of 832 patients with LC and oesophageal varices by the outpatient and inpatient services of the Regional Clinical Hospital No. 2 during 2009–2019.

Results. Endoscopic oesophageal variceal ligation was performed in 832 patients, with total 1149 surgeries and 1 to 8 banding repeats per individual. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS) was implemented in 2014 and performed 51 times in 5 years, coupled in 20 patients with simultaneous gastric variceal embolisation. Oesophageal variceal ligation preceded TIPS in 34 (66.7%) patients; 62 patients were included in the liver transplant waiting list. Among 17 liver transplant patients, 6 had oesophageal variceal bleeding in history. Endoscopic ligation was performed in 5, and TIPS — in 3 patients awaiting a transplant. Successful adoption of health telecom technologies in Krasnodar Krai renders high-quality specialised medical aid publically accessible, also in remote regions.

Conclusion. A model is presented for providing high-tech specialised assistance to LC patients, which engages a surgeon, a gastroenterologist, an endoscopist, an X-ray physician, an endovascular surgeon and an infectionist. A resident physician should coordinate the multidisciplinary team at the outpatient stage, and a surgeon — upon the patient's admission in case of surgical LC complications.

Keywords: liver cirrhosis, endoscopic oesophageal variceal ligation, TIPS, liver transplant waiting list, liver transplantation, telecom medicine

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

For citation: Durlleshter V.M., Gabriel S.A., Korochanskaya N.V., Kovalevskaya O.V., Serikova S.N., Markov P.V., Usova O.A., Murashko D.S., Dyn'ko V.Yu., Bukhtoyarov A.Yu., Basenko M.A. Managing Liver Cirrhosis: a Multidisciplinary Approach. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(4):35–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-35-43>.

Цирроз печени (ЦП) остается наиболее частой причиной смертности от болезней органов пищеварения (БОП) [1, 2]. На стадии декомпенсации функций печени пациенты нуждаются в тщательном мониторинговании, профилактике и лечении осложнений ЦП врачами терапевтами, гастроэнтерологами, эндоскопистами, эндоваскулярными хирургами [3–5]. В настоящее время продолжительность жизни пациентов с ЦП составляет десять и более лет после постановки данного диагноза, в связи с чем ЦП рассматривается как хроническое заболевание, требующее сопряжения усилий врачей различного профиля для оптимизации тактики ведения.

Цель исследования: проанализировать итоги ведения больных с циррозом печени (ЦП) на основании опыта государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» (ГБУЗ «ККБ № 2») Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Материал и методы исследования

Проведен анализ статистических показателей смертности и мониторинга качества оказания медицинской помощи пациентам с БОП Краснодарского края в 2018–2019 гг. Оценивался опыт диспансерного наблюдения 832 пациентов с ЦП

и варикозно-расширенными венами пищевода (ВРВП) с 2009 по 2019 г. амбулаторной и стационарной службами ГБУЗ «ККБ № 2».

Результаты исследования

Согласно данным Министерства здравоохранения Краснодарского края, в 2019 году по сравнению с 2018 годом отмечен прирост показателей смертности у пациентов с ЦП на 7,2%, в том числе на 3% у лиц трудоспособного возраста (табл. 1) [6].

Проведенный нами анализ этиологической структуры ЦП в Краснодарском крае (табл. 2) выявил преобладание смешанных (42,7%), вирусных С (21,1%) и алкогольных (18,5%) поражений печени. Важно отметить, что среди 231 пациента с ЦП, у которых в медицинских картах амбулаторного больного было указание на употребление алкоголя с вредными для здоровья последствиями, только 78 (33,8%) человек находились на диспансерном учете у врача-нарколога, а из 272 пациентов с вирусным ЦП только 135 (49,6%) обследовались и лечились у врачей-инфекционистов. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению числа больных с ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ) — 35 (6,0%) человек (табл. 2).

Представленные тенденции повышают требования к проведению профилактических мероприятий по информированию населения о факторах риска развития БОП, мониторинг которых ежемесячно осуществляется в Краснодарском крае. Мероприятия по информированию населения о факторах риска БОП включают публикации в средствах массовой информации (СМИ), буклеты, брошюры по проблеме, социальную рекламу, видеоролики, телевизионные передачи и анкетирование населения. О внимании, которое уделяется социальным мероприятиям по профилактике болезней органов пищеварения, свидетельствует число телевизионных передач (120 в 2018 г. и 121 в 2019 г.) и публикаций в СМИ (487 в 2018 г. и 609 в 2019 г.), а тираж буклетов и брошюр в 2019 г. превысил 150 тысяч экземпляров.

Пациенты с суб- и декомпенсированным ЦП должны наблюдаться мультидисциплинарной командой врачей, включающей терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, специалистов лучевой диагностики, эндоваскулярных хирургов. Основными проявлениями декомпенсации

портальной гипертензии у этой группы больных выступают асцит и ВРВП [3, 5].

Мы представляем опыт диспансерного наблюдения 832 пациентов с ЦП и ВРВП с 2009 по 2019 г. в ГБУЗ «ККБ № 2». Наблюдение на амбулаторном и стационарном этапах осуществляли врачи-гастроэнтерологи, которые проводили медикаментозную первичную и вторичную профилактику кровотечений из ВРВП согласно национальным клиническим рекомендациям [3].

Важно подчеркнуть, что одним из современных мини-инвазивных методов лечения и профилактики кровотечений из ВРВП является эндоскопическое лигирование [4]. Метод характеризуется технической простотой, относительной безопасностью и хорошим клиническим эффектом. Эндоскопическое лигирование используется в нашей клинике с 2009 г. Для лигирования ВРВП мы применяем многоразовые лигаторы производства компаний «CookMedical», «EzyShoot» и «BostonScientific». За период с 2009 по ноябрь 2019 г. эндоскопическое лигирование выполнено 832 пациентам с ЦП в возрасте от 18 до 79 лет. Количество выполненных

Таблица 1. Показатели смертности от различных причин за 12 мес. 2018–2019 гг. (расчетные данные базы смерти Краснодарстата)

Table 1. Annual undetailed mortality rate in 2018–2019 as per the Krasnodarstat mortality database

Код МКБ-10 Code МКБ-10	Причины Causes	Общая смертность Total mortality						Смертность в трудоспособном возрасте					
		человек individuals			на 100 тыс. населения per 100K people			человек individuals			на 100 тыс. населения per 100K people		
		2019	2018	откл.	2019	2018	2019 в % к 2018* 2019 to 2018, %	2019	2018	откл.	2019	2018	2019 в % к 2018* 2019 to 2018, %
K74 K70.2	Фиброз и цирроз печени Liver fibrosis and cirrhosis	1263	1169	94	22,4	20,9	107,2	623	605	18	20,2	19,6	103,0

Таблица 2. Этиологическая структура циррозов печени (n = 583)

Table 2. Aetiological structure of liver cirrhosis (n=583)

Этиологическая структура циррозов печени: Aetiological structure of liver cirrhosis:	Человек (%) Individuals, (%)
- алкогольный - ethanolic	108 (18,5)
- вирусный С - viral hepatitis C	123 (21,1)
- вирусный В - viral hepatitis B	45 (7,7)
- дисметаболический - dysmetabolic	35 (6,0)
- смешанный (В, С, алкогольный, дисметаболический) - mixed (B, C, ethanolic, dysmetabolic)	249 (42,7)
- прочие (в исходе аутоиммунных заболеваний и болезней накопления) - other (autoimmune and storage diseases)	23 (3,9)
Всего Total	583 (100,0)

Рис. 1. Эффективность лигирования варикозно-расширенных вен пищевода ($n = 1149$)Fig. 1. Oesophageal variceal ligation efficiency ($n = 1149$)

процедур составило 1149, число этапов лигирования у одного пациента могло варьировать от 1 до 8 (см. рис. 1). Наиболее частыми сопутствующими эндоскопическими находками в этой группе были портальная гастропатия (48,6%) и эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (31,9%). Из 1149 выполненных за указанный период лигирований эффективными были 1134 (98,7%). В 15 случаях потребовалась установка зонда Блэкмора; у 4 пациентов с массивным кровотечением из вен кардии и дна желудка зафиксированы летальные исходы (см. рис. 1).

Роль гастроэнтеролога при ведении этой группы пациентов заключается в назначении адекватной медикаментозной терапии сопровождения после эндоскопического лигирования. После эндоскопического мини-инвазивного вмешательства пациенты находились в стационаре от 3 до 9 суток. После манипуляции в первые сутки рекомендуется только питьевой режим, далее со 2-х суток назначали индивидуальный хирургический стол с последующим расширением до щадящей диеты (пища не должна быть горячей). У пациентов с белково-энергетической недостаточностью к рациону добавляли смеси для энтерального лечебного питания, рекомендовали пить их медленно через трубочку, маленькими глотками [7]. После лигирования назначали ингибиторы протонной помпы внутривенно в течение 3 суток с переходом на прием препаратов внутрь в стандартной дозе 2 раза в сутки в течение 1 месяца (до контрольного эндоскопического исследования). Дополнительно первые 10 дней использовали жидкие антациды в интервалах между приемами пищи и на ночь. Проводился контроль регулярного опорожнения кишечника; для достижения мягкого (не требующего натуживания) стула 2–3 раза в сутки назначали лактулозу по 20–30 мл 1–3 раза в сутки (дозу подбирали индивидуально). Пациентам, не имеющим противопоказаний, возобновляли прием пропранолола, титруя дозу, начиная с 10 мг в сутки [3, 5]. Контрольную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) выполняли через 1–1,5 месяца.

В случае необходимости делали последующие этапы лигирования.

В последнее время для профилактики и лечения кровотечений из ВРВП все чаще используют эндоваскулярные вмешательства, прежде всего трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt — TIPS) [8]. В нашей клинике методика внедрена с 2014 г. За период с 2014 по 2019 г. выполнена 51 операция TIPS пациентам с циррозом печени, из них 20 больным TIPS проводили одновременно с эмболизацией вен желудка (табл. 3). Возраст пациентов варьировал от 30 до 73 лет, мужчин — 30 (58,2%), женщин — 21 (41,2%). У 26 пациентов были эпизоды кровотечений из ВРВП в анамнезе, у 11 — признаки состоявшегося кровотечения, на высоте кровотечения оперированы 14 больных. Лигирование ВРВП до проведения TIPS выполнено у 34 (66,7%) больных. Среди пациентов, которые подверглись одновременно с TIPS эмболизации вен желудка, в 13 (25,5%) случаях эмболизирована одна вена, у 8 (15,7%) человек — 2, в 3 случаях — 3 и более вен. Ранний тромбоз шунта (в течение первого месяца) отмечен у 2 пациентов (3,9%). В сроки от 2-х месяцев до 3-х лет тромбозы шунта возникли у 5 (9,8%) больных. Рецидивы кровотечений (из вен дна желудка) в отдаленные сроки отмечены у 5 больных после TIPS (9,8%). Летальный исход зафиксирован у 5 пациентов. Двое пациентов умерли в клинике от прогрессирования полиорганной недостаточности вследствие раннего тромбоза стента. В трех случаях причиной летального исхода стало массивное кровотечение из варикозно-расширенных вен дна желудка. Трех (5,9%) пациентов после TIPS была выполнена ортотопическая трансплантация печени (табл. 3).

Роль гастроэнтеролога заключается в совместном с хирургом отборе пациентов для выполнения TIPS, а также в последующей медикаментозной терапии, которая обязательно включает препараты лактулозы *per os* в индивидуально подобранной

Таблица 3. Показатели эффективности и частота осложнений у пациентов с циррозом печени при проведении трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования ($n = 51$)
Table 3. Efficiency and complication rate in patients with liver cirrhosis and transjugular intrahepatic portosystemic shunt ($n=51$)

Показатели Criteria	Чел. Indiv.	%
Эффективность Efficiency	50	98,0
Повторное выполнение TIPS Repeated TIPS	5	9,8
Осложнения Complications	14	27,5
Летальный исход (в раннем периоде) Lethal outcome (short-term)	5	9,8
Трансплантация печени Liver transplantation	3	5,9
Осложнения TIPS: TIPS complications:		
- тромбоз шунта (1-й месяц) - shunt thrombosis (1 month)	2	3,9
- тромбоз шунта (отдаленный период — 2–36 месяцев) - shunt thrombosis (long-term, 2–36 months)	5	9,8

дозе, а при необходимости — *per rectum* (300 мл лактулозы + 700 мл воды), антибиотикотерапию (рифаксимин) 800–1200 мг в сутки — 14 дней, препараты L-орнитин-L-аспартата 20–40 г в/в, затем по 5 г 3 раза в сутки внутрь постоянно длительно [4, 5].

Наиболее радикальным методом лечения портальной гипертензии при ЦП является трансплантация печени. В 2011 г. впервые среди муниципальных лечебных учреждений в РФ в МБУЗ «Городская больница № 2» (в 2013 году больница получила статус краевого учреждения) была выполнена ортотопическая трансплантация печени. С 2011 по 2019 г. выполнено 17 трансплантаций печени, в том числе одна от живого близкородственного донора.

Всего за период с 2011 до декабря 2019 г. в листе ожидания трансплантации печени ГБУЗ «ККБ № 2» были включены 62 пациента, из них кровотечения из ВРВП в анамнезе имели 32 человека (51,6%). В период нахождения в листе ожидания 25 пациентам выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода: 1 этап — 14 больным, 2 этапа — 8, 3 этапа — 3 пациентам. TIPS выполнено 7 больным, из них в 3 случаях у пациентов, имевших до этого несколько этапов лигирования ВРВП. У 2 человек возник тромбоз шунта, по поводу чего выполнено повторное стентирование. Активная хирургическая тактика привела к тому, что среди 13 пациентов, которые умерли, находясь в листе ожидания, только в 2 случаях (15,4%) причиной летального исхода стали кровотечения из ВРВП, причем в обоих случаях смерть наступила в других лечебных учреждениях, куда пациенты были доставлены бригадой скорой медицинской помощи.

Среди 17 больных, которым была выполнена трансплантация печени, ВРВП 1 ст. было у 8 па-

циентов, 2 ст. — у 4, 3 ст. — у 5. Кровотечения из ВРВП в анамнезе отмечены у 6 пациентов. В период нахождения в листе ожидания эндоскопическое лигирование выполнено 5 больным, в 1 случае — проведено 2 этапа. TIPS выполнено 3 пациентам.

Срок наблюдения за пациентами после трансплантации печени в ГБУЗ «ККБ № 2» составляет от 5 месяцев до 8,5 года. В посттрансплантационном периоде не было ни одного случая кровотечений из вен пищевода. Из 17 прооперированных пациентов только у 1 сохраняются признаки портальной гипертензии.

Анализируя опыт работы сотрудников ГБУЗ «ККБ № 2» по оптимизации качества оказания медицинской помощи пациентам с ЦП, нельзя не упомянуть и о большой консультативной работе, в том числе проведении телеконсультаций медицинских учреждений районов Краснодарского края по тактике ведения пациентов с ЦП (табл. 4). На телеконсультации врачи центральных районных больниц чаще выходили по профилю «Гастроэнтерология», поскольку тактика обследования и медикаментозной терапии пациентов с ЦП требует углубленного обсуждения с визуальным представлением результатов исследования; в то же время по профилю «Хирургия» и «Эндоскопия» обсуждение тактики ведения чаще шло с использованием санавиации, поскольку коррекция хирургических осложнений требовала более быстрого принятия решений.

Обсуждение

Представленный нами опыт ГБУЗ «ККБ № 2» свидетельствует о том, что пациенты с ЦП нуждаются в комплексной мультидисциплинарной тактике ведения. На доклиническом этапе ЦП (стадия

Таблица 4. Профильность проведения консультаций пациентов с циррозом печени сотрудниками ГБУЗ «ККБ № 2 в 2019 году ($n = 301$)

Table 4. Specialty profile of liver cirrhosis-related consultations at the Regional Clinical Hospital No. 2 in 2019 ($n = 301$)

Профильность проведения консультаций Specialty	Телеконсультации $n = 126$ (100,0%) Teleconsultations, $n = 126$ (100.0%)	С использованием санавиации $n = 175$ (100,0%) Aviation medicine, $n = 175$ (100.0%)
- гастроэнтерология - gastroenterology	108 (85,7%)	34 (19,4%)
- хирургия - surgery	12 (9,5%)	92 (52,6%)
- эндоскопия - endoscopy	6 (4,8%)	49 (28,0%)

компенсации) координатором такой работы должен стать участковый терапевт, основным направлением работы которого должны стать выявление и коррекция факторов риска развития и прогрессирования заболевания печени, привлечение к консультациям гастроэнтерологов, инфекционистов, наркологов. На этапе декомпенсации портальной гипертензии и развития хирургических осложнений координатором работы междисциплинарной команды врачей выступает хирург, который привлекает к комплексному обследованию и лечению гастроэнтерологов, эндоскопистов, эндоваскулярных хирургов, трансплантологов.

Оптимально осуществляется такое комплексное ведение пациентов в рамках многопрофильной клиники третьего уровня оказания медицинской помощи. Наш опыт полностью согласуется с данными литературы. F. Kanwal и соавт. продемонстрировали, что ведение пациента в клинических центрах третьего уровня сопряжено с большей приверженностью критериям качества оказания медицинской помощи пациентам с ЦП в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [9]. Согласно E. J. Vini и соавт., консультация гастроэнтеролога способствует улучшению исходов госпитализации у пациентов с декомпенсированным ЦП [10].

В тех районах Краснодарского края, где отсутствует гастроэнтерологическая служба, повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с ЦП может быть достигнуто за счет телемедицинских консультаций. Вместе с тем следует отметить, что даже гастроэнтеролог общего профиля, как правило, не обладает всем спектром знаний, необходимых для ведения пациентов в листе ожидания трансплантации печени. Специалисты, имеющие практический опыт подобного ведения, как правило, работают в трансплантационных центрах. Краснодарский край имеет большой опыт организации телеконсультаций этого сложного контингента больных. Эффективность данной работы сопоставима с мировым опытом [9].

Основная проблема курации таких больных гастроэнтерологом заключается в том, что она,

как правило, фрагментарна. На амбулаторном этапе координировать работу мультидисциплинарной команды врачей должен участковый терапевт [11], на стационарном этапе при развитии хирургических осложнений ЦП — врач-хирург [3–5]. Представленная нами модель оказания высокотехнологичной специализированной помощи пациентам с ЦП с участием хирурга, гастроэнтеролога, эндоскописта, специалиста лучевой диагностики, эндоваскулярного хирурга, инфекциониста, внедренная в ГБУЗ «ККБ № 2», соответствует по эффективности лучшим мировым стандартам [12]. Отсутствие координированной работы мультидисциплинарной команды врачей снижает качество оказания медицинской помощи, замедляет постановку диагноза и своевременность применения консервативных и мини-инвазивных методов лечения [5, 13]. Проведенный метаанализ свидетельствует о том, что внедрение новых коммуникационных технологий существенно улучшает качество оказания медицинской помощи [14]. Широкое внедрение телекоммуникационных технологий в систему здравоохранения Краснодарского края позволяет трансформировать традиционное общение доктор — пациент, делает оказание высококвалифицированной специализированной помощи доступной населению края, в том числе и в самых отдаленных районах.

Выводы

1. Лица с компенсированным ЦП подлежат диспансерному наблюдению на терапевтическом участке с привлечением к консультациям гастроэнтерологов, инфекционистов, наркологов, эндоскопистов; усилия врачей амбулаторного звена должны быть направлены на трансформацию факторов риска развития и прогрессирования хронических болезней печени

2. Мини-инвазивные хирургические вмешательства (эндоскопические и эндоваскулярные) являются высокоэффективными и безопасными методами профилактики и лечения кровотечений из ВРВП и желудка. При выполнении TIPS обязательна медикаментозная терапия печеночной энцефалопатии.

3. У пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, необходимо использовать все рекомендованные национальными клиническими рекомендациями методы профилактики и лечения кровотечений из ВРВП и желудка, комплексную посиндромную терапию ЦП.

4. Телемедицинские консультации с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов призваны повысить доступность и качество оказания медицинской помощи пациентам с ЦП в отдаленных районах.

Литература / References

1. Администрация Краснодарского края, Министерство здравоохранения Краснодарского края. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Краснодарского края по итогам 2018 года: государственный доклад. Филиппов Е.Ф. (ред.) Краснодар: Издательство ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»; 2019. [Krasnodar Krai Administration, Krasnodar Krai Ministry of Health. On the state of public health and healthcare management in Krasnodar Krai in 2018: a state report. Filippov E.F. (ed.). Krasnodar: "Meditsinskiy informatsionno-analiticheskiy tsentr" SBIHC MIAC; 2019. 162 p. (In Russ.)].
2. European Detailed Mortality Database. URL: <https://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/archive/mortality-database-updated>
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2016;26(4):71–102. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Fedosyina Y.A., Bessonova Y.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol*. 2016;26(4):71–102 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
4. de Franchis R., Baveno V.I. Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Con-

sensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022

5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
6. Федеральная служба статистики «Краснодарстат». [“Krasnodarstat” Federal Statistics Service (In Russ.)]. URL: www.krsdstat.gks.ru
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172–93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024
8. Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C., Travis S., Armstrong M.J., Tsochatzis E.A., et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut*. 2020; 69(7):1173–92. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320221
9. Kanwal F., Kramer J.R., Buchanan P., Asch S.M., As-sioum Y., Bacon B.R., et al. The quality of care provided to patients with cirrhosis and ascites in the Department of Veterans Affairs. *Gastroenterology*. 2012;143(1):70–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.038
10. Bini E.J., Weinschel E.H., Generoso R., Salman L., Dahr G., Pena-Sing I., Komorowski T. Impact of gastroenterology consultation on the outcomes of patients admitted to the hospital with decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2001;34(6):1089–95. DOI: 10.1053/jhep.2001.29204
11. Liss D.T., Chubak J., Anderson M.L., Saunders K.W., Tuzzio L., Reid R.J. Patient-reported care coordination: associations with primary care continuity and specialty care use. *Ann Fam Med*. 2011;9(4):323–9. DOI: 10.1370/afm.1278
12. Mellinger J., Volk M. Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: a need for care coordination. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):217–23. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.040
13. Sinclair M., Poltavskiy E., Dodge J.L., Lai J.C. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol*. 2017;23(5):899–905. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.899
14. Lau F., Kuziemy C., Price M., Gardner J. A review on systematic reviews of health information system studies. *J Am Med Inform Assoc*. 2010; 17(6):637–45. DOI: 10.1136/jamia.2010.004838

Сведения об авторах

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: durleshter59@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

Габриэль Сергей Александрович — доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gabriel-sa@rambler.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Information about the authors

Vladimir M. Durleshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: durleshter59@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

Sergey A. Gabriel — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Clinical Hospital No. 2; Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: gabriel-sa@rambler.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Корочанская Наталья Всеволодовна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Ковалевская Ольга Витальевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной и организационно-методической работе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: kovalevskaya.bms@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-764X>

Серикова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая гастроэнтерологическим центром ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: serikovasn@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Марков Павел Викторович — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 5 ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pvmarkov@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-5676>

Усова Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: uoa-dr-gastro@yandex.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1286-4952>

Мурашко Дмитрий Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 5 ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ассистент кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mulder42@yandex.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

Дынько Виктор Юрьевич — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ассистент кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dynko.viktor@yandex.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Natalia V. Korochanskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterology Centre, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Olga V. Kovalevskaya — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expertise, Management and Methodology, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: kovalevskaya.bms@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-764X>

Svetlana N. Serikova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University; Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: serikovasn@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Pavel V. Markov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Unit No. 5, Regional Clinical Hospital No. 2; Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: pvmarkov@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-5676>

Olga A. Usova — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: uoa-dr-gastro@yandex.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1286-4952>

Dmitry S. Murashko — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgery Unit No. 5, Regional Clinical Hospital No. 2; Research Assistant, Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: mulder42@yandex.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

Victor Yu. Dyn'ko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Unit, Regional Clinical Hospital No. 2; Research Assistant, Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: dynko.viktor@yandex.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Бухтояров Артем Юрьевич — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2 ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: buhtoyarov@yandex.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Басенко Михаил Андреевич — клинический ординатор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mihailbasenko@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Artem Yu. Bukhtoyarov — Head of the X-ray Surgery Diagnosis and Therapy Unit No. 2, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: buhtoyarov@yandex.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Mikhail A. Basenko — Clinical Resident, Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: mihailbasenko@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Поступила: 11.04.2020 Поступила после доработки: 17.06.2020 Принята: 29.06.2020

Опубликована: 30.08.2020

Submitted: 11.04.2020 Revision received: 17.06.2020 Accepted: 29.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени

Р.М. Курабекова^{1,*}, О.М. Цирульников^{1,2}, И.Е. Пашкова¹, Л.В. Макарова¹,
Н.П. Можейко¹, А.Р. Монахов¹, О.П. Шевченко^{1,2}

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

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Система гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) является важным звеном гуморальной регуляции функции печени, что может иметь значение при оценке состояния печени и прогнозировании выживаемости реципиентов после трансплантации печени (ТП). **Цель работы:** провести анализ связи уровней гормона роста и ИФР-1 в крови с показателями, отражающими функцию печени, и выживаемостью детей-реципиентов после ТП. **Материалы и методы.** Обследовано 143 ребенка в терминальной стадии печеночной недостаточности в возрасте от 3 до 73 (медиана — 8) месяцев, которым проводилась родственная ТП. Концентрацию гормона роста и ИФР-1 в плазме крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** У детей в терминальной стадии заболевания печени концентрация гормона роста была достоверно выше, а содержание ИФР-1 — ниже, чем у здоровых детей того же возраста ($p < 0,01$). Уровень гормона роста не зависел от диагноза, тогда как содержание ИФР-1 было связано с этиологией заболевания ($r = 0,30$, $p = 0,004$): при атрезии желчевыводящих путей и других холестатических заболеваниях его концентрация в крови была ниже, чем при нехолестатических заболеваниях печени: 4,7 (0,0–23,4) и 42,3 (9,0–55,0) нг/мл соответственно, $p = 0,03$. Уровень гормона роста прямо коррелировал со степенью тяжести фиброза печени ($r = 0,47$, $p = 0,02$). При фиброзе 4-й степени тяжести (F4) его уровень был выше, чем при F1–F3: 4,7 (2,1–7,2) и 2,1 (1,2–3,3) нг/мл соответственно, $p = 0,02$. ТП сопровождалась нормализацией уровней гормонов. Через месяц после ТП содержание гормона роста, но не ИФР-1, коррелировало с 6-месячной выживаемостью реципиентов ($r = 0,36$, $p = 0,01$): его уровень у переживших 6 месяцев пациентов был достоверно ниже, чем у пациентов, не переживших этот срок: 1,3 (0,5–1,9) и 2,9 (1,6–12,4) нг/мл соответственно, $p = 0,02$. **Заключение.** Показано, что у детей в терминальной стадии заболевания печени уровни гормона роста и ИФР-1 в крови значительно отличаются от таковых у здоровых детей и зависят от тяжести фиброза и этиологии заболевания печени. Содержание гормона роста в крови после ТП ассоциировано с краткосрочной выживаемостью реципиентов.

Ключевые слова: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, фиброз печени, дети-реципиенты печени, трансплантация печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Для цитирования: Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Макарова Л.В., Можейко Н.П., Монахов А.Р., Шевченко О.П. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):44–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51>.

Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients

Rivada M. Kurabekova^{1,*}, Olga M. Tsirolnikova^{1,2}, Irina E. Pashkova¹, Larisa V. Makarova¹, Natalia P. Mozheiko¹, Artem R. Monakhov¹, Olga P. Shevchenko^{1,2}

¹ Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

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

The growth hormone/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) system is an important humoral mediator of liver function with an inherent potential for assessing liver condition and survival prognosis following liver transplantation (LT).

Aim. Analysis of associations between growth hormone and IGF-1 levels in blood and markers of liver function and post-LT survival in children.

Materials and methods. We examined 143 children with end-stage liver disease (ESLD) aged 3 to 73 (median 8) months after related LT. The growth hormone and IGF-1 concentrations in plasma were evaluated in ELISA assays.

Results. In children with ESLD, concentrations of growth hormone and IGF-1 were significantly higher and lower, respectively, compared to healthy children of the same age ($p < 0.01$). Compared to the level of growth hormone, the level of IGF-1 was related to the diagnosis ($r = 0.30$, $p = 0.004$). IGF-1 shows lower concentrations in biliary atresia and other cholestatic liver diseases compared to non-cholestatic aetiologies (4.7 (0.0–23.4) and 42.3 (9.0–55.0) ng/mL, respectively, $p = 0.03$). The growth hormone level directly correlated with the severity of liver fibrosis ($r = 0.47$, $p = 0.02$). It was higher in fibrosis grade 4 (F4) than in F1–F3 (4.7 (2.1–7.2) and 2.1 (1.2–3.3) ng/mL, respectively, $p = 0.02$). Hormone levels normalised after LT. Unlike IGF-1, the level of growth hormone correlated one month after LT with the 6-months survival rate of recipients ($r = 0.36$, $p = 0.01$) being significantly lower in survivors compared to patients who did not survive this period (1.3 (0.5–1.9) and 2.9 (1.6–12.4) ng/mL, respectively, $p = 0.02$).

Conclusion. Blood levels of growth hormone and IGF-1 were shown to differ significantly between ESLD and healthy children, correlating with fibrosis severity and disease aetiology. The level of growth hormone in the blood of LT recipients associates with a short-term survival rate.

Keywords: growth hormone, insulin-like growth factor-1, liver fibrosis, paediatric liver recipients, liver transplantation

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

For citation: Kurabekova R.M., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.E., Makarova L.V., Mozheiko N.P., Monakhov A.R., Shevchenko O.P. Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):44–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51>.

Вопросы нейрогуморального контроля функции печени у детей-реципиентов печени практически не исследованы и могут представлять значительный научный и клинический интерес для понимания взаимосвязей нейроэндокринной системы с факторами, влияющими на функцию печени, а также позволяет оценить возможности применения гормонов в диагностических и терапевтических целях при трансплантации печени детям [1, 2].

Значимым звеном гуморальной регуляции функции печени является система гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) [3, 4]. ИФР-1, являясь основным медиатором анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях, представляет собой фактор роста с пара- и аутокринным действием и обладает пролиферативным, регенеративным и антиапоптотическим эффектами на клетки и ткани. Более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени, его продукция регулируется гормоном роста по типу обратной положительной связи, а ИФР-1, в свою очередь, регулирует продукцию гормона роста по принципу обратной отрицательной связи [5, 6].

Система гормон роста/ИФР-1 может иметь большое клиническое значение при транспланта-

ции печени детям как в связи с регуляцией роста, так и в связи со специфическими эффектами гормонов на функцию печени. При хронических заболеваниях печени продукция ИФР-1 снижается и его сывороточный уровень коррелирует со степенью гепатоцеллюлярной дисфункции [7–9]. В то же время при остром вирусном гепатите количество рецепторов к ИФР-1 в ткани печени может повышаться, что сопровождается увеличением содержания ИФР-1 в крови [10]. ИФР-1 обладает мощным антифибротическим действием, которое реализуется прямо через систему гормон роста/ИФР-1 и косвенно посредством регуляции гепатопротективных и профиброгенных факторов [11–13]. В экспериментах на животных моделях было продемонстрировано, что степень повреждения печени под действием ишемии/реперфузии может снижаться при повышении уровня ИФР-1 [11, 14].

В последние десятилетия большое внимание уделяется исследованию гормона роста и ИФР-1 как факторов, ассоциированных с длительностью и качеством жизни, что может иметь клиническое значение при трансплантации печени для прогнозирования выживаемости реципиента и трансплантата [15, 16]. ИФР-1 способен улучшать показа-

тели выживаемости у крыс с экспериментальной острой печеночной недостаточностью, индуцированной введением D-галактозамина и липополисахаридов, а при профилактическом введении фактора удавалось предотвратить увеличение уровня билирубина и активности трансаминаз. Гистологическое исследование показало, что ИФР-1 снижает апоптоз клеток печени и инфильтрацию печени нейтрофилами, что, возможно, связано со способностью ИФР-1 блокировать синтез интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей. Кроме того, ИФР-1 снижает уровень оксида азота в печени, ускоряя распад мРНК NO-синтазы и самого фермента, что также может способствовать предотвращению разрушения клеток печени [17].

Ранее нами было показано, что у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы наблюдается повышенный уровень гормона роста, который сочетается с задержкой роста и массы тела и обусловлен снижением уровня ИФР-1 в крови. Трансплантация печени детям сопровождалась улучшением антропометрических показателей при восстановлении системы гормон роста — ИФР-1 [18, 19]. Цель настоящей работы — анализ связи уровней гормона роста и ИФР-1 в крови с клиническими показателями, отражающими функцию печени, и выживаемостью при трансплантации печени детям.

Материалы и методы

В исследование включены 143 ребенка с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний печени, 61 мальчик и 82 девочки в возрасте от 3 до 73 (медиана — 8) месяцев. Этиология включала следующие заболевания: атрезия (АЖВП, $n = 77$) и гипоплазия (ГЖВП, $n = 13$) желчевыводящих путей, болезнь Байлера ($n = 13$), синдром Алажилля ($n = 9$), синдром Кароли ($n = 8$) и другие ($n = 23$), в число которых вошли по 1–4 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, синдромы Криглера-Наяра и Бадда-Киари, дефицит α -1-антитрипсина, гепатобластома и др.

Группа сравнения состояла из 16 детей, 9 мальчиков и 7 девочек, практически здоровых. Медиана возраста детей в группе сравнения составляла 12 (6–25) месяцев, антропометрические показатели (рост, масса тела) находились в диапазоне средних популяционных значений.

Детям с печеночной недостаточностью была проведена трансплантация печени от живого родственного донора. После трансплантации печени пациенты получали 2-или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус.

Для определения степени тяжести фиброза печени проводили морфологическое исследование образцов удаленной печени детей. Гистопатологический анализ проводился на микроскопе Leica CRT6000 (Leica Microsystems, Германия). Стадию

фиброза печени определяли по критериям шкалы METAVIR: F0 — фиброз отсутствует, F1 — звездчатое расширение портальных трактов без образования септ, F2 — расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами, F3 — многочисленные портоцентральные септы без цирроза, F4 — цирроз.

Измерение содержания биомаркеров проводили в плазме, полученной из венозной крови, взятой натощак между 8 и 10 часами утра. Кровь забиралась в одноразовые пластиковые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США), содержащие антикоагулянты (этилендиаминтетрауксусная кислота или цитрат натрия). Полученная плазма крови хранилась при температуре -50°C до проведения анализа.

Концентрацию гормона роста в плазме крови измеряли с помощью иммуноферментного метода с использованием специфического набора реагентов (DBC, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Измерение уровня ИФР-1 проводили иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител против ИФР-1 (IDS Ltd. OSTEIA® IGF-1, Великобритания).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова. Для участия в исследовании пациенты или их опекуны подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики: данные выборки представлены как медиана и значения с 25-го по 75-й процентиль, для сравнения независимых переменных рассчитывали U -критерий Манна-Уитни, при сравнении зависимых выборок использовали парный критерий Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Для анализа данных использовали компьютерные статистические программы: MS Office Excel (MS, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице. Показанием к трансплантации печени была терминальная стадия печеночной недостаточности в исходе, главным образом врожденных заболеваний гепатобилиарной системы: 84% пациентов страдали от атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей, синдрома Алажилля, болезни Байлера и синдрома Кароли, остальные 16% пациентов, включенных в группу «другие», страдали от гепатитов и циррозов различной этиологии и редких метаболических нарушений.

Таблица. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table. Recipient description

Характеристики Criterion	Реципиенты Recipients	Здоровые дети Healthy children
Число, <i>n</i> Count, <i>n</i>	143	16
Возраст, мес. Age, months	8 (3–73)	12 (3–25)
Пол (М/Ж) (<i>n</i> ;%) Gender (M/F), <i>n</i> , %	61/82; 43/57%	9/7; 56/44%
Заболевания печени (<i>n</i> ;%) Liver disease, <i>n</i> , %		
АЖВП / Biliary atresia	77; 54%	
ГЖВП / Biliary hypoplasia	13; 9%	
синдром Алажилля / Alagille syndrome	9; 6%	
Болезнь Байлера / Byler disease	13; 9%	
Синдром Кароли / Caroli syndrome	8; 6%	
Другие / Others	23; 16%	

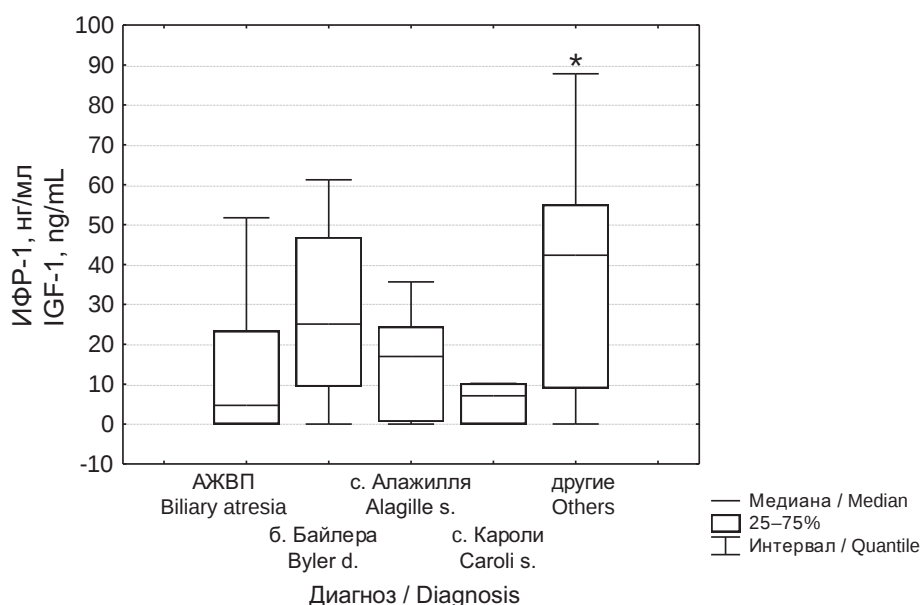


Рис. 1. Уровень ИФР-1 в крови детей с различной этиологией заболевания печени, * — $p = 0,03$ в сравнении с уровнем у детей с атрезией желчевыводящих путей (АЖВП)

Fig. 1. IGF-1 level in children with variant liver disease aetiologies, * — $p = 0.03$ vs. children with biliary atresia

Группа сравнения состояла из практически здоровых детей, которые не отличались от реципиентов печени по возрасту и распределению по полу ($p = 0,68$ и $p = 0,57$ соответственно).

Концентрация гормона роста у детей с заболеваниями печени составляла 3,6 (1,5–6,1) нг/мл и была достоверно выше, чем у здоровых детей того же возраста — 1,2 (0,3–2,4) нг/мл, $p = 0,001$, тогда как содержание ИФР-1 в плазме крови детей с печеночной недостаточностью было достоверно ниже, чем у здоровых детей: 13,2 (0,1–35,6) и 38,0 (26,9–56,5) нг/мл соответственно, $p = 0,001$.

Известно, что при хронических заболеваниях печени у взрослых пациентов уровень

циркулирующего в кровотоке ИФР-1 коррелирует со степенью гепатоцеллюлярной дисфункции [7–9], в то время как у детей с тяжелыми врожденными заболеваниями печени этот вопрос исследован недостаточно и может иметь связанные с возрастом особенности. Анализ связи содержания гормона роста и ИФР-1 в крови с этиологией заболевания печени показал, что уровень гормона роста не зависел от диагноза ($r = 0,01$, $p = 0,97$), тогда как концентрация ИФР-1 в крови до трансплантации коррелировала с этиологией заболевания ($r = 0,30$, $p = 0,004$). У детей с холестатическими заболеваниями печени не было выявлено статистически достоверных различий в содержании ИФР-1: его уровень

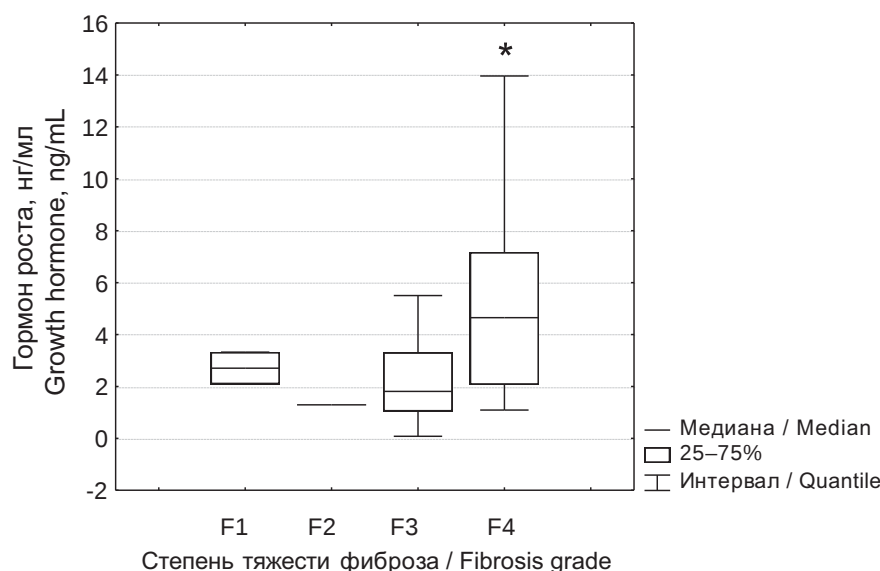


Рис. 2. Уровень гормона роста в крови детей с фиброзом различной степени тяжести, * — $p < 0,04$ в сравнении с уровнем при F3

Fig. 2. Growth hormone level in children with variant fibrosis grade, * — $p < 0.04$ vs. F3 children

при атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей — 4,7 (0,0–23,4) — не отличался от такового при синдроме Алажилля — 16,5 (0,0–24,4), $p = 0,63$, болезни Байлера — 20,0 (0,0–61,2), $p = 0,09$, или синдроме Кароли — 10,2 (0,0–10,2), $p = 0,72$, но был значительно ниже, чем при других нехолестатических заболеваниях печени — 42,3 (9,0–55,0) нг/мл, $p = 0,03$ (рис. 1). Полученный результат позволяет предполагать, что состояние холестаза может оказывать негативное влияние на концентрацию ИФР-1 в крови пациентов.

Степень тяжести фиброза печени прямо коррелировала с уровнем гормона роста в крови детей ($r = 0,47$, $p = 0,02$), но не была связана с уровнем ИФР-1 ($r = 0,05$, $p = 0,73$). Уровни гормона роста при степенях тяжести фиброза F1–F3 не различались между собой, тогда как его уровень при циррозе печени (F4) был достоверно выше, чем при F1–F3: 4,7 (2,1–7,2) и 2,1 (1,2–3,3) нг/мл соответственно, $p = 0,02$ (рис. 2). Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что у взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени уровень гормона роста в крови был связан со степенью тяжести фиброза печени и достоверно выше при циррозе печени (F4), чем при меньших степенях тяжести фиброза F1–F3 [20].

Ранее нами была выявлена прямая корреляция между уровнем гормона роста и индексом PELD, применяющимся для оценки тяжести терминальной стадии печеночной недостаточности у детей [18]. В работе также было показано, что уровень гормона роста в крови прямо связан с активностью ферментов холестаза (АЛТ, АСТ) и уровнем билирубина. Кроме того, была обнаружена отрицатель-

ная корреляция между концентрациями гормона роста и альбумина в крови.

Гормон роста и ИФР-1 являются важнейшими звеньями регуляторной системы организма, связанными не только с функцией печени, но и с длительностью и качеством жизни [4, 15, 16], что может иметь практическое значение для прогнозирования выживаемости реципиентов после трансплантации печени. В настоящей работе проведен анализ взаимосвязи уровней гормона роста и ИФР-1 с выживаемостью детей-реципиентов после трансплантации.

Трансплантация печени сопровождалась нормализацией содержания исследуемых гормонов в крови детей-реципиентов: концентрация гормона роста через месяц после трансплантации снизилась до 1,3 (0,8–2,0) нг/мл, а через год составляла 1,6 (1,2–2,8) нг/мл, $p = 0,001$ и $p = 0,02$ соответственно. Содержание ИФР-1 повысилось до 79,5 (52,1–147,4) нг/мл через месяц после трансплантации печени и оставалось высоким через год после трансплантации: 82,9 (42,9–108,4) нг/мл, $p = 0,001$ в обоих случаях по сравнению с уровнем до операции. Анализ наших данных выявил достоверную корреляцию содержания гормона роста в крови после трансплантации с 6-месячной выживаемостью детей-реципиентов печени ($r = 0,36$, $p = 0,01$). Через месяц после трансплантации уровень гормона роста в крови реципиентов, переживших 6 месяцев, был достоверно ниже, чем в случаях с летальным исходом: 1,3 (0,5–1,9) и 2,9 (1,6–12,4) нг/мл соответственно, $p = 0,02$ (рис. 3).

Полученный результат согласуется с данными других исследований [21, 22], в которых была выявлена связь концентрации гормона роста и ИФР-1

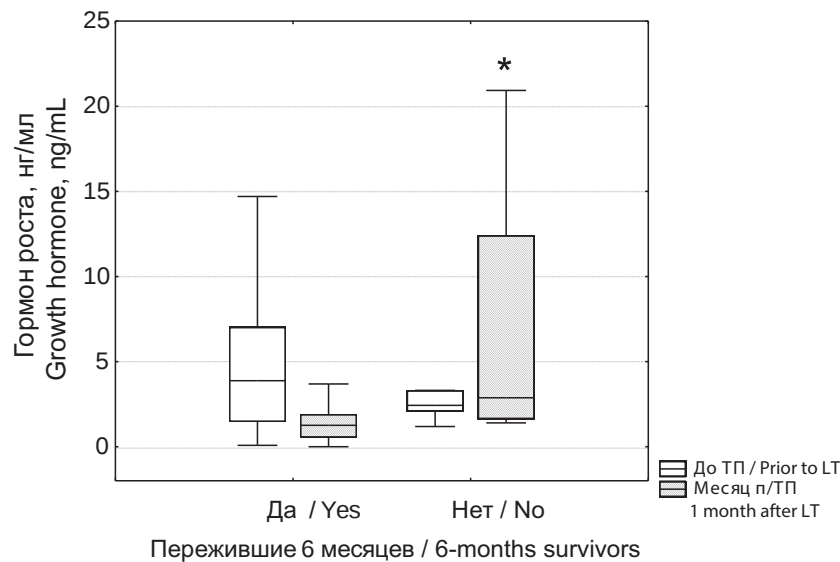


Рис. 3. Уровень гормона роста до и через месяц после трансплантации печени (ТП) у реципиентов, переживших и не переживших 6 месяцев после ТП, * — $p = 0,02$ в сравнении с пережившими

Fig. 3. Growth hormone level prior to and one month after liver transplantation in recipients surviving and not surviving beyond 6 months after operation, * — $p = 0.02$ vs. survivors

в крови взрослых реципиентов печени с 3-месячной и 3-летней выживаемостью после трансплантации. В нашем исследовании концентрация ИФР-1 в крови, в отличие от приведенных выше исследований у взрослых реципиентов, не коррелировала с ранней выживаемостью, что может быть обусловлено особенностями гормональной регуляции у детей-реципиентов раннего возраста.

Таким образом, полученные в данной и предыдущей работах факты связи концентрации гормона роста и ИФР-1 в крови с этиологией заболевания и степенью тяжести фиброза печени, а также с биохимическими показателями функции печени позволяют полагать, что уровни исследуемых гормонов в крови отражают состояние и функцию печени у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы. Однако для использования гормонов в качестве объективных лабораторных критериев для оценки функции печени и прогнозирования исхода трансплантации необходимы дальнейшие исследования их диагностической эффективности [23].

Заключение

У детей с терминальной стадией печеночной недостаточности содержание гормона роста в крови выше, а ИФР-1 — ниже, чем у здоровых детей. Уровень ИФР-1 связан с этиологией заболевания, а концентрация гормона роста коррелирует со степенью тяжести фиброза печени. Трансплантация печени сопровождается нормализацией уровней гормона роста и ИФР-1 в крови, при этом содержание гормона роста после трансплантации ассоциировано с краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени.

Литература / References

1. Гомье С.В., Константинов В.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. [Gautier S.V., Konstantinov V.A., Tsirolnikova O.M. Liver Transplantation. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008 (In Russ.).]
2. Gariani K., Toso C., Philippe J., Orci L.A. Effects of liver transplantation on endocrine function: A systematic review. *Liver Int.* 2016;10(10):13158. DOI: 10.1111/liv.13158
3. Maes M., Sokal E., Otte J.B. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. *Pediatr Transplant.* 1997;1(2):171–5.
4. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1447. DOI: 10.3390/ijms18071447
5. Дедов И., Петеркова В., Нагаева Е. Гормон роста в современной клинической практике. *Лечащий врач.* 2007;2:22–7. [Dedov I., Peterkova V., Nagaeva E. Lechashchiy vrach. 2007;2:22–7 (In Russ.).]
6. De Palo E.F., Bassanello M., Lancerin F., Spinel-la P., Gatti R., D'Amico D., et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta.* 2001;310(1):31–7.
7. Bonefeld K., Moller S. Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver Int.* 2011;31(7):911–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02428.x
8. Dehghani S.M., Karamifar H., Hamzavi S.S., Haghighat M., Malek-Hosseini S.A. Serum insulinlike growth factor-1 and its binding protein-3 levels in children with cirrhosis waiting for a liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2012;10(3):252–7. DOI: 10.6002/ect.2011.0095
9. Castro G.R., Coelho J.C., Parolin M.B., Matias J.E., de Freitas A.C. Insulin-like growth factor I correlates with MELD and returns to normal level after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013;18:57–62. DOI: 10.12659/AOT.883819
10. Stefano J.T., Correa-Giannella M.L., Ribeiro C.M., Alves V.A., Massarollo P.C., Machado M.C., et al. Increased hepatic expression of insulin-like growth factor-I receptor in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12(24):3821–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i24.3821
11. de la Garza R.G., Morales-Garza L.A., Martin-Estal I., Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor-1 De-

- iciency and Cirrhosis Establishment. *J Clin Med Res.* 2017;9(4):233–47. DOI: 10.14740/jocmr2761w
12. Dichtel L.E., Corey K.E., Misdragi J., Bredella M.A., Schorr M., Osganian S.A., et al. The Association Between IGF-1 Levels and the Histologic Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(1):72. DOI: 10.1038/ctg.2016.72
 13. Sobrevals L., Rodriguez C., Romero-Trejejo J.L., Gondi G., Monreal I., Paneda A., et al. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats. *Hepatology.* 2010;51(3):912–21.
 14. Kawai M., Harada N., Takeyama H., Okajima K. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia/reperfusion-induced liver injury by decreasing the production of insulin-like growth factor-I in rats. *Transl Res.* 2010;155(6):294–304.
 15. Berryman D.E., Christiansen J.S., Johannsson G., Thorner M.O., Kopchick J.J. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(6):455–71.
 16. Fujio A., Kawagishi N., Echizenya T., Tokodai K., Nakanishi C., Miyagi S., et al. Long-term survival with growth hormone replacement after liver transplantation of pediatric nonalcoholic steatohepatitis complicating acquired hypopituitarism. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235(1):61–7. DOI: 10.1620/tjem.235.61
 17. Hijikawa T., Kaibori M., Uchida Y., Yamada M., Matsui K., Ozaki T., et al. Insulin-like growth factor 1 prevents liver injury through the inhibition of TNF-alpha and iNOS induction in D-galactosamine and LPS-treated rats. *Shock.* 2008;29(6):740–7.
 18. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Лурье Ю.Э., Бугров А.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г. и др. Динамика гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста с заболеваниями гепатобилиарной системы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012;14(3):31–6. [Shevchenko O.P., Tsirolnikova O.M., Lourie Yu.E., Bugrov A.V., Tsirolnikova I.E., Akhaladze D.G. et al. Growth hormone dynamics of liver transplantation in infants with hepatobiliary diseases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012;14(1):50–4 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-3-31-36
 19. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Курабекова Р.М., Олефиренко Г.А., Степанова О.И. и др. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16(2):46–51. [Shevchenko O.P., Tsirolnikova O.M., Tsirolnikova I.E., Kurabekova R.M., Olefirenko G.A., Stepanova O.I. et al. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children after ABO-incompatible liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2014;16(2):46–51 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-2-46-51
 20. Chishima S., Kogiso T., Matsushita N., Hashimoto E., Tokushige K. The Relationship between the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor System and the Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2017;56(5):473–80. DOI: 10.2169/internal-medicine.56.7626
 21. Salso A., Tisone G., Tariciotti L., Lenci I., Manzia T.M., Baiocchi L. Relationship between GH/IGF-1 axis, graft recovery, and early survival in patients undergoing liver transplantation. *Biomed Res Int.* 2014;240873(10):1–6. DOI: 10.1155/2014/240873
 22. Nicolini D., Mocchegiani F., Palmonella G., Coletta M., Brugia M., Montalti R., et al. Postoperative Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Reflect the Graft's Function and Predict Survival after Liver Transplantation. *PLoS One.* 2015;10(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0133153
 23. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Пашкова И.Е., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Макарова Л.В. и др. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей – реципиентов печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2019; 29 (3): 58–65. [Kurabekova R.M., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.E., Olefirenko A.G., Gichkun O.E., Makarova L.V., et al. Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(3):58–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65

Сведения об авторах

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

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

Information about the authors

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

Olga M. Tsirolnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Transplantation and Artificial Organs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician, Department of Internal Medicine, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantation and Artificial Organs. Contact information: tsirolnikova@mail.ru; 123182, Moscow, Schukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Пашкова Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонализированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: irish7@inbox.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Макарова Лариса Владимировна — кандидат биологических наук, лаборант-исследователь отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Можейко Наталья Павловна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: npm_72@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4841-7070>

Монахов Артем Рашидович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Шевченко Ольга Павловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: transplant2009@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Irina E. Pashkova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Centre for Personalised Translation Technologies for Critical Care; Head of the Department of Paediatrics, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: irish7@inbox.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Larisa V. Makarova — Cand. Sci. (Biol.), Research Technician, Department of Regulation Mechanisms in Transplantology, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.

Natalia P. Mozheiko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Morbid Anatomy, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: npm_72@mail.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4841-7070>

Artem R. Monakhov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs; Research Assistant, Chair of Transplantology and Artificial Organs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Olga P. Shevchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Regulation Mechanisms in Transplantology, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs; Prof., Chair of Transplantology and Artificial Organs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: transplant2009@mail.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Поступила: 04.02.2020 Принята: 15.06.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 04.02.2020 Accepted: 15.06.2020 Published: 30.08.2020



Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

А.Л. Ковалева*, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин

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

Цель обзора. Представить причины нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера и рассмотреть их как патогенетический фактор развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ включает в себя несколько компонентов: пре-эпителиальная защита — слой слизи, покрывающей эпителий; эпителиальная защита, к которой относится высокая регенерация эпителия и плотные межклеточные контакты; постэпителиальная защита — клетки иммунной системы и кровеносные сосуды. Состав кишечной микробиоты также может рассматриваться как часть слизисто-эпителиального барьера. У пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) определяется ряд морфологических изменений. Так, у пациентов с ФД выявлено изменение экспрессии белков, образующих межэпителиальные контакты (клаудин-1, zonula occludens, окклюдин, E-кадгерин, β -катенин и десмоглин-2), а у пациентов с СРК — повышенная экспрессия клаудина-2. Нарушение проницаемости приводит к развитию воспалительных изменений в кишечной стенке, в результате которых формируются висцеральная и центральная сенситизация, а также нарушение моторики кишечника, что, в свою очередь, приводит к развитию симптомов СРК и ФД.

Заключение: нарушение барьерной функции слизисто-эпителиального слоя ЖКТ может рассматриваться как один из патогенетических факторов развития ФД и СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, слизисто-эпителиальный барьер, кишечная проницаемость

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский гастроэнтерологический ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59>.

Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders

Aleksandra L. Kovaleva*, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin

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

Aim of review. Description of intestinal mucosal barrier permeability disruption causes as morbid factors in gastrointestinal tract (GIT) functional disorders.

General provisions. Intestinal mucosal barrier is composed of several elements: pre-epithelial barrier, a mucosal lining of epithelium; epithelial barrier that leverages tight junctional structures and high regenerative capacity of epithelium; post-epithelial barrier established by immune cells and blood vessels. Gut microbiota profile may also be constituent of the intestinal mucosal barrier. Functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) leave distinct morphological imprint. For instance, FD patients exhibit variant expression of cell junction proteins (claudin-1, zonula occludens, occludin, E-cadherin, β -catenin and desmoglein-2), and IBS patients — overexpression of claudin-2. Permeability disruption leads to inflammatory changes in intestinal wall resulting in visceral and central sensitisation, as well as intestinal motor dysfunctions causal of IBS and FD.

Conclusion. Disruption of intestinal mucosal barrier may be considered a pathogenetic factor of PD and IBS progression.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, intestinal mucosal barrier, intestinal permeability

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

For citation: Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):52–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59>.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) развиваются вследствие взаимодействия между биологическими (нарушение кишечной проницаемости, изменение состава микробиоты), психологическими (эмоциональные нарушения) и социальными (психотравмирующие ситуации в детстве, дефицит социальной поддержки) факторами [1].

К наиболее часто встречающимся функциональным заболеваниям ЖКТ относятся синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) [2]. Распространенность СРК в популяции колеблется от 10 до 25% [3]. В России распространенность заболевания составляет 19% [4]. Распространенность ФД, согласно данным литературы, колеблется от 11 до 29,2% [5]. При этом у большинства пациентов (27–82,6%) отмечается сочетание СРК и ФД [6, 7].

СРК определяется как функциональное заболевание ЖКТ, основным проявлением которого служит рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. В зависимости от формы стула по Бристольской шкале стула [8] выделяют три основных варианта заболевания: с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З) и смешанный (СРК-М). Четвертый вариант СРК — неклассифицируемый, диагностируемый в том случае, если жалобы пациента соответствуют критериям СРК, однако недостаточно данных для того, чтобы диагностировать один из перечисленных выше трех вариантов заболевания [9]. СРК значительно ухудшает качество жизни пациентов, кроме того, заболевание возлагает как на больных, так и на систему здравоохранения существенное материальное бремя [10].

ФД, согласно Римским критериям IV, определяется как комплекс следующих симптомов: боль и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннего насыщения, причиняющие беспокойство пациенту [11]. Как и у пациентов, страдающих СРК, качество жизни больных с ФД существенно снижено, а затраты на обследование и лечение пациентов весьма существенны [12].

В настоящее время как этиология, так и патофизиология функциональных заболеваний ЖКТ изучены недостаточно. В качестве одного из пред-

полагаемых звеньев патогенеза рассматривается нарушение строения и функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, причиной которых служит полиморфизм генов, ответственных за синтез его различных компонентов, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона [13–17]. Нарушение проницаемости опосредованно приводит к развитию неспецифического воспаления в кишечной стенке, в результате которого развиваются висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника [18], обуславливающие, в свою очередь, развитие симптомов СРК и ФД.

Лучшее понимание роли нарушенной проницаемости и неспецифического воспаления необходимо для совершенствования методов лечения и поддержания ремиссии функциональных заболеваний, в связи с чем необходимость дальнейшего изучения данных факторов актуальна.

Слизисто-эпителиальный барьер и проницаемость ЖКТ

Слизисто-эпителиальный барьер представляет собой функциональную единицу, отделяющую просвет кишки от внутренней среды организма. Его основная функция — регуляция проницаемости, которая является измеряемой способностью данного барьера [19].

За барьерную функцию отвечают формирующие его компоненты, образующие несколько послойных уровней: микробиота, слой слизи, эпителиальные клетки с межэпителиальными контактами, клетки иммунной системы и кровеносные сосуды [7].

Часть перечисленных выше компонентов, например слой слизи и комплекс, состоящий из эпителиальных клеток, скрепленных тремя видами контактов, — образуют физический барьер, механически препятствующий адгезии патогенных бактерий. Другая часть — антимикробные пептиды, цитокины, секреторный иммуноглобулин IgA, медиаторы воспаления — представляет собой химический барьер.

Первый уровень, презепителиальный, представлен слоем слизи, в котором содержатся компоненты химического барьера: антимикробные пептиды, гликопротеины, секреторный иммуноглобулин IgA [20].

Расположенный под ним эпителиальный уровень состоит из эпителиальных клеток кишечника,

плотно связанных многокомпонентным соединительным комплексом, состоящим из плотных контактов, адгезионных контактов и десмосом [21]. Плотные контакты расположены апикально и регулируют транспорт ионов, в том числе натрия, калия и воды [22, 23]. Расположенные под ними адгезионные соединения и десмосомы обеспечивают плотное соединение между клетками и помогают поддерживать целостность барьера.

Самый глубокий слой — субэпителиальный, представлен собственной пластинкой слизистой оболочки. В собственной пластинке содержатся клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, тучные клетки), вовлеченные в иммунологические защитные механизмы организма [21].

В результате проведенных исследований были получены данные о повышении проницаемости слизисто-эпителиального барьера у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [24–28]. Однако остается не до конца ясным, за счет каких компонентов нарушается проницаемость и служит ли этот процесс причиной развития симптомов или является вторичным изменением при данном заболевании.

В данной публикации рассматривается состояние двух компонентов слизисто-эпителиального барьера: слизистого и эпителиального.

Преэпителиальный слой

Преэпителиальный барьер представлен слоем слизи — гелем, образованным гликозилированными белками, которые экскретируются бокаловидными клетками, расположенными на каемчатых ворсинках эпителиоцитов [29]. Слой слизи покрывает слизистую оболочку на всем протяжении ЖКТ, толщина слоя слизи зависит от его локализации — от минимальной толщины в желудке до максимальной в толстой кишке. Например, согласно данным С. Atuma et al., толщина слоя слизи в теле желудка у грызунов составляет в среднем 189 мкм, в подвздошной — 480 мкм, и в толстой кишке — до 830 мкм [30].

Структура слоя слизи также различается в зависимости от отделов ЖКТ — в желудке и толстой кишке он представлен плотно прикрепленным к поверхности эпителиоцитов внутренним и более рыхлым внешним слоем, в то время как в тонкой кишке определяется только один плотный слой [31]. В толстой кишке на долю рыхлого внешнего слоя приходится более 80% толщины [30].

Во всех отделах ЖКТ в слое слизи находятся как связанные с мембранами муцины — MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13 и MUC17, так и гелеобразующие муцины — MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6. Экспрессия муцинов отличается на протяжении ЖКТ. В составе желудочной слизи в наибольшем количестве представлен муцин MUC5AC [32], в то время как основным компонентом слизи в тонкой и толстой кишке является

муцин MUC2. MUC5AC служит диффузионным барьером для соляной кислоты и пепсина [33], MUC2 обеспечивает транспорт питательных веществ и содержит сайты прикрепления для компонентов бактериальных клеток [34]. Причина разной экспрессии определенных видов муцинов в настоящий момент неизвестна. Преобладание MUC2 в составе кишечной слизи позволяет предположить, что выработка данного мукопротеина, содержащего большое количество участков связывания для комменсальных и патогенных бактерий, обусловлена его защитными свойствами, направленными на снижение адгезии бактерий к кишечному эпителию, и косвенно сопряжена с увеличением количества бактериальных клеток в толстой кишке [35, 36].

Слизь играет ключевую роль в удержании кишечных микробов на расстоянии от поверхности эпителиальных клеток, тем самым выполняя свою барьерную функцию. Обладая слабой тропностью к поверхности эпителия, она постоянно продвигается с перистальтическими волнами в дистальном направлении, по ходу смешиваясь с секретом клеток Панета, содержащими антибактериальные пептиды, в том числе бета-дефензин, лизоцим, гликопротеины. Вместе со слизью они образуют плотный слой, препятствующий проникновению бактериальных агентов [29]. Экскретируемая бокаловидными клетками слизь постоянно обновляется и под действием эндогенных протеаз в желудке и толстой кишке из плотно прикрепленного внутреннего слоя превращается в менее плотный наружный слой.

В норме внутренний слой кишечной слизи непроницаем или минимально проницаем для бактерий. Увеличение проницаемости данного слоя способствуют более легкому перемещению бактерий к эпителиальным клеткам. Подобные нарушения были выявлены при органических заболеваниях ЖКТ [34–40], но ранее не оценивались у больных с функциональными заболеваниями. Тем не менее возможно, что нарушение состава и строения клеточной слизи, приводящее к повышению ее проницаемости, способствует достижению компонентами бактериальных клеток эпителиального слоя, это может служить одной из причин развития неспецифического воспаления [33].

Эпителиальный слой

Под слизистым слоем находится сплошной слой клеток, представленных пятью различными видами: энтероцитами, бокаловидными клетками, энтероэндокринными клетками, клетками Панета и недифференцированными эпителиоцитами [41]. Вместе они образуют непрерывный монослой, отделяющий просвет кишки от собственной пластинки слизистой оболочки. Поскольку в норме клеточные мембраны непроницаемы для патогенов, их прохождение через эпителиальный барьер суще-

ственно ограничено. Транспорт молекул регулируется специфическим апикальным соединительным комплексом, который состоит из плотных контактов (tight junctions), адгезионных контактов и десмосом [42].

Плотные контакты образованы более чем 40 видами различных белков. Данные белки подразделяются на два вида: трансмембранные белки, к которым относятся клаудины, окклюдин, молекулы соединительной адгезии (JAMs) и трицеллюлин; и белки периферических мембран (zonula occludens 1 и 2) [43, 44]. Плотные контакты представляют собой белковые комплексы, которые соединяют соседние эпителиальные клетки и играют ключевую роль в регуляции параклеточной проницаемости, придавая селективность потоку ионов, малых молекул и растворенных веществ между клетками [45]. Разные виды белков имеют избирательную селективность к определенным молекулам — так, CLDN-2 и CLDN-10b являются селективными для катионов, а CLDN-7, CLDN-10a, CLDN-13, CLDN-15, CLDN-16 и CLDN-17 — селективными для анионов [46]. Кроме того, CLDN-2 и CLDN-15 ответственны за транспорт воды [47]. В свою очередь, трицеллюлин обеспечивает транспорт макромолекул, а белок окклюдин регулирует целостность плотных контактов [48]. Белки плотных контактов могут повреждаться бактериальными и вирусными патогенами, в результате их воздействия происходит увеличение проницаемости эпителия и облегчение бактериальной транслокации [49].

Адгезионные контакты через внеклеточные области обеспечивают адгезию между соседними клетками и через внутриклеточные участки моделируют связи с цитоскелетом, обеспечивая комплексу плотное соединение. Адгезионные контакты представлены двумя основными семействами белков: катенинами (в большей степени E-кадгерин) и нектинами.

Третий слой эпителиального уровня защиты состоит из десмосом — белков трех семейств, образующими межклеточные соединения, которые также механически связывают клетки между собой и стабилизируют архитектуру ткани [50]. Основной функцией как адгезионных контактов, так и десмосом является поддержание структурной целостности барьера.

У пациентов, страдающих функциональными заболеваниями ЖКТ, наиболее изучены изменения экспрессии белков плотных контактов. Так, у пациентов с ФД отмечается увеличение экспрессии клаудина-1 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [51], в то же время отмечается снижение экспрессии белков ZO-1 и окклюдина, а также белков адгезионных контактов E-кадгерина и β -катенина, и десмоглина-2 — белка, образующего слой десмосом [52]. Клаудин-1, расположенный в наиболее поверхностном слое контактов, обладает барьерообразующими свойствами, и его повышение, сопровождающееся снижением уровня бел-

ков, участвующих в механическом формировании барьера, может являться компенсаторной реакцией на нарушение формирования каркаса на нижележащих уровнях [47].

У пациентов с СРК-Д было зафиксировано повышение экспрессии клаудина-2, обеспечивающего парацеллюлярный транспорт малых молекул и воды [53] в подвздошной кишке [45], сопряженное с повышением кишечной проницаемости, что было зафиксировано как уменьшение трансэпителиального сопротивления [54].

Снижение экспрессии белков, составляющих эпителиальный уровень защиты, является значимым компонентом механизма, лежащего в основе дефектов эпителиальных соединений. Равновесие в экспрессии белков, формирующих соединительные структуры между эпителиоцитами, способствует правильной сборке и функционированию контактов, в то время как несбалансированная экспрессия приводит к нарушению функции соединения [55]. Нарушение функционирования межклеточных соединений, как и изменения описанного выше слоя слизи, приводит к повышению миграции патогенных молекул из просвета в собственную пластинку, что в конечном счете вызывает развитие неспецифического воспаления.

Одним из доказательств данной теории может служить тот факт, что у пациентов в результате перенесенного острого гастроэнтерита с вероятностью до 32% развивается СРК, преимущественно с преобладанием диареи [14], причем риск развития заболевания после перенесенного бактериального гастроэнтерита выше, чем после вирусного [56].

Многие бактериальные штаммы выступают в качестве регуляторов проницаемости ЖКТ, и изменение их содержания может приводить к нарушению функции слизисто-эпителиального барьера [57]. Регуляция проницаемости обусловлена главным образом способностью бактериальных клеток к продукции КЦЖК, синтезу антимикробных пептидов и регуляции иммунного ответа [58].

Согласно результатам целого ряда исследований [59–61], определяется взаимосвязь между увеличением содержания патогенных и условно-патогенных бактерий в просвете кишки с активностью воспаления в слизистой оболочке. Например, инвазия *Shigella spp.* сопровождается увеличением количества тучных клеток в биоптатах и активацией интерлейкинов, а наличие в составе микробиоты патогенных штаммов *Salmonella* приводит к увеличению экспрессии Th2-лимфоцитов в кишке, участвующих в иммунном ответе [62].

В целом состав кишечной микробиоты у пациентов, страдающих СРК, характеризуется уменьшением содержания бактериальных клеток, относящихся к типу *Bacteroidetes*, а также других типов бактерий, продуцирующих КЦЖК, которые обеспечивают адекватную проницаемость слизисто-эпителиального барьера за счет увеличения

экспрессии белков плотных контактов и регуляции продукции Т-лимфоцитов и цитокинов [63]. Также при СРК определяется уменьшение количества бактерий рода *Lactobacillus* типа *Firmicutes*, продуцирующих бактериоцины, и представителей рода *Bifidobacterium*, относящихся к типу *Actinobacteria*, которые синтезируют органические кислоты, обладающие бактерицидным действием [64–67]. В то же время у пациентов с СРК определяется увеличение количества условно-патогенных и патогенных бактерий, в том числе представителей семейства *Enterobacteriaceae* типа *Proteobacteria*, к которым относится *E. coli*, метаболиты которых способствуют повышению проницаемости эпителиального барьера [68, 69].

Неспецифическое воспаление

Хотя у пациентов, страдающих СРК и ФД, не обнаруживаются видимые изменения слизистой оболочки при проведении эндоскопического исследования, гистологическое исследование биоптатов доказывает наличие признаков неспецифического воспаления — лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию, увеличение содержания тучных клеток в слизистой оболочке [18].

Наличие неспецифического воспаления у пациентов, страдающих функциональными заболеваниями, доказано экспериментальным путем. Так, у пациентов с ФД определяется увеличение количества эозинофилов [70–72], тучных клеток [52, 73] и лимфоцитов [74] в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Аналогичные данные об увеличении количества тучных клеток в слизистой оболочке кишки были получены у пациентов с СРК. Например, в исследовании G. Barbara et al. отмечалось достоверное увеличение площади слизистой оболочки, занимаемой тучными клетками, по сравнению с группой контроля, при этом большая часть тучных клеток находилась в стадии дегрануляции. Также было установлено, что увеличение количества клеток в ободочной кишке коррелировало с тяжестью симптомов функционального расстройства [75].

Неспецифическое воспаление при функциональных заболеваниях ЖКТ, вызываемое нарушениями кишечного барьера и ассоциированное с повышением количества тучных клеток, изменяет структуру и функции периферической нервной системы [76]. Активированные тучные клетки высвобождают медиаторы воспаления, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, которые оказывают влияние на висцеральные чувствительные нервные окончания. Пролонгированное во времени влияние цитокинов приводит к активации рецепторов в миоэнтеральных сплетениях и подавлению опиоидных и антиноцицептивных каннабиноидных рецепторов слизистой оболочки ЖКТ [77]. Следствием активации служит увеличение интенсивности болевого сигнала ней-

рональных путей, следующих в дорсальные рога спинного мозга через задние корешки и передающихся в структуры головного мозга — переднюю поясную кору, соматосенсорную и префронтальную кору [78–80]. Формирование центральной сенситизации обуславливает [81–83] нарушение моторики, что проявляется симптомами СРК и ФД [84–87].

Представленные данные показывают, что нарушенная барьерная функция слизисто-эпителиального слоя ЖКТ вследствие уменьшения экспрессии белков плотных контактов и адгезионных молекул, ассоциированное с ней нарушение состава кишечной микробиоты приводит к формированию воспалительных изменений в кишечной стенке, центральной и периферической гиперчувствительности, нарушению моторики ЖКТ и возникновению симптомов ФД и СРК.

Выводы

Измененная функция слизисто-эпителиального барьера ЖКТ служит основой для формирования наиболее часто встречающихся функциональных заболеваний ЖКТ — ФД и СРК.

Наиболее частой причиной формирования нарушения проницаемости у данной категории больных служит генетическая предрасположенность и изменение состава микробиоты.

Представляется патогенетически обоснованным включение в схему лечения таких пациентов препаратов, восстанавливающих нарушенную функцию слизисто-эпителиального барьера, а также препаратов, нормализующих микробный состав кишки.

Литература / References

1. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
2. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Amer J Gastroenterol*. 2017;113(1): 86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–21. e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
5. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–6. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
6. Vakil N., Stelwag M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413–22. DOI: 10.1177/2050640615600114
7. Perveen I., Rahman M.M., Saha M., Rahman M.M., Hasan M.Q. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associat-

- ed factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(3):265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1
8. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920–4. DOI: 10.3109/00365529709011203
 9. Lacy B., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–1407.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
 10. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2290–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x
 11. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
 12. Talley N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(3):349–57. DOI: 10.5009/gnl16055
 13. Wouters M.M., Lambrechts D., Knapp M., Cleynen I., Whorwell P., Agrés L., et al. Genetic variants in CDC42 and NXP1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut.* 2013;63:1103–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304570
 14. Ghoshal U.C., Ranjan P.J. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 (Suppl 3):94–101. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06643.x
 15. Sassone-Corsi M., Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J Immunol.* 2015;194:4081–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1403169
 16. Feng Y., Huang Y., Wang Y., Wang P., Song H., Wang F. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218384. DOI: 10.1371/journal.pone.0218384
 17. Creekmore A.L., Hong S., Zhu S., Xue J., Wiley J.W. Chronic stress-associated visceral hyperalgesia correlates with severity of intestinal barrier dysfunction. *Pain.* 2018;159(9):1777–89. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001271
 18. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W-S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–9. DOI: 10.2147/JIR.S174982
 19. Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gerardi V., Lopetuso L., Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(Suppl):S12–7. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849
 20. Muniz L.R., Knosp C., Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol.* 2012;3:310. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00310
 21. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;26:1–14. DOI: 10.1080/1747412.4.2017.1343143
 22. Amasheh S., Meiri N., Gitter A.H., Schöneberg T., Mankertz J., Schilzke J.D., et al. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci.* 2002;115:4969–76. DOI: 10.1242/jcs.00165
 23. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(9):564–80. DOI: 10.1038/nrm.2016.80
 24. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009;146(1–2):41–6. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017
 25. Shulman R.J., Jarrett M.E., Cain K.C., Broussard E.K., Heitkemper M.M. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2014;49:1467–76. DOI: 10.1007/s00535-013-0919-6
 26. Ishigami H., Matsumura T., Kasamatsu S., Hamanaka S., Taida T., Okimoto K., et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(4):e83. DOI: 10.1038/ctg.2017.12
 27. McOmber M., Rafati D., Cain K., Devaraj S., Weidler E.M., Heitkemper M., et al. Increased Gut Permeability in First-degree Relatives of Children with Irritable Bowel Syndrome or Functional Abdominal Pain. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(2):375–384.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.011
 28. Ji R., Wang P., Kou G.J., Zuo X.L., Wang X., Li Y.Q. Impaired gastric mucosal integrity identified by confocal endomicroscopy in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;1:e13719. DOI: 10.1111/nmo.13719
 29. Pelaseyed T., Bergström J.H., Gustafsson J.K., Ermund A., Birchenough G.M.H., Schütte A., et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev.* 2014;260(1):8–20. DOI: 10.1111/imr.12182
 30. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(5):G922–9. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.g922
 31. Schroeder B. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(1):3–12. DOI: 10.1093/gastro/goy052
 32. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol.* 2008;1:183–97. DOI: 10.1038/mi.2008.5
 33. Johansson M.E.V., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):352–61. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35
 34. Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):319–30. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2
 35. Jakobsson H.E., Rodríguez-Piñero A.M., Schütte A., Ermund A., Boysen P., Bemark M., et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* 2015;16(2):164–77. DOI: 10.15252/embr.201439263
 36. Sung N.H., Poong-Lyul R. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2470–81. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2470
 37. Świdziński A., Loening-Baucke V., Theissig F., Engelhardt H., Bengmark S., Koch S., et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007;56:343–50. DOI: 10.1136/gut.2006.098160
 38. Derrien M., van Passel M.W., van de Bovenkamp J.H., Schipper R.G., de Vos W.M., Dekker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes.* 2010;1:254268. DOI: 10.4161/gmic.1.4.12778
 39. Raouf A.H., Tsai H.H., Parker N., Hoffman J., Walker R.J., Rhodes J.M. Sulphation of colonic and rectal mucin in inflammatory bowel disease: reduced sulphation of rectal mucin in ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond.).* 1992;83:623–6. DOI: 10.1042/cs0830623
 40. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers.* 2015;3(1–2):e982426. DOI: 10.4161/21688370.2014.982426
 41. Salim S.Y., Söderholm J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362–81. DOI: 10.1002/ibd.21403
 42. Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038

43. Yamazaki Y., Okawa K., Yano T., Tsukita S., Tsukita S. Optimized proteomic analysis on gels of cell-cell adhering junctional membrane proteins. *Biochemistry*. 2008;47:5378–86. DOI: 10.1021/bi8002567
44. Schneeberger E.E., Lynch R.D. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286:C1213–28. DOI: 10.1152/ajpcell.00558.2003
45. König J., Wells J., Can P.D., García-Ródenas C.L., MacDonald T., Mercenier A., et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(10):e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54
46. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. In: Greenwood-Van Meerveld B., eds. *Gastrointestinal Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 239. Springer, Cham. 2016. DOI: 10.1007/164_2016_107
47. García-Hernández V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360
48. Krug S.M., Amasheh S., Richter J.F., Milatz S., Gunzel D., Westphal J.K., et al. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Mol Biol Cell*. 2009;20:3713–24. DOI: 10.1091/mbc.E09-01-0080
49. Roxas J.L., Koutsouris A., Bellmeyer A., Tesfay S., Royan S., Falzari K., et al. Enterohemorrhagic *E. coli* alters murine intestinal epithelial tight junction protein expression and barrier function in a Shiga toxin independent manner. *Lab Invest*. 2010;90(8):1152–68. DOI: 10.1038/labinvest.2010.91
50. Holthofer B., Windoffer R., Troyanovsky S., Leube R.E. Structure and function of desmosomes. *Int Rev Cytol*. 2007;264:65–163. DOI: 10.1016/S0074-7696(07)64003-0
51. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):128–33. DOI: 10.1111/jgh.13813
52. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63:262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
53. Luettig J., Rosenthal R., Barmeyer C., Schulzke J.D. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers*. 2015;3:e977176. DOI: 10.4161/21688370.2014.977176
54. Yu Y., Liu Z.Q., Liu X.Y., Yang L., Geng X.-R., Liu Z.-G., et al. Stress-derived corticotropin releasing factor breaches epithelial endotoxin tolerance. *PLoS One*. 2013;8:e65760. DOI: 10.1371/journal.pone.0065760
55. Lechuga S., Ivanov A.I. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1864(7):1183–94. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.007
56. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A., Vinyet J., Ibañez A., Coderch J., et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.012
57. Fan W.-T., Ding C., Xu N.-N., Zong S., Ma P., Gu B. Close association between intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2303–17. DOI: 10.1007/s10096-017-3060-2
58. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.-D., Serino M., et al. M. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
59. Sundin J., Rangel I., Repsilber D., Brummer R.-J. Cytokine Response after Stimulation with Key Commensal Bacteria Differ in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome (PI-IBS) Patients Compared to Healthy Controls. *PLoS One*. 2015;10(9):e0134836. DOI: 10.1371/journal.pone.0134836
60. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M., de Vos W.M. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2013;63(11):1737–45. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994
61. Schulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R., Hernández A., López-Colombo A., López Vidal Y., et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96–134. DOI: 10.1016/j.rgm.2014.01.004
62. Grover M. Role of gut pathogens in development of irritable bowel syndrome. *Indian J Med Res*. 2014;139:11–8.
63. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7:189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
64. Angelakis E., Merhej V., Raoult D. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:889–99. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70179-8
65. Ołdak A., Zielińska D., Rzepkowska A., Kotożyn-Krajewska D. Comparison of Antibacterial Activity of *Lactobacillus plantarum* Strains Isolated from Two Different Kinds of Regional Cheeses from Poland: Oscypek and Korycinski Cheese. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6820369. DOI: 10.1155/2017/6820369
66. Nes I.F., Kjos M., Diep D.B. Antimicrobial Components of Lactic Acid Bacteria. In: Lahtinen S., Ouwehand A.C., Salminen S., von Wright A., eds. *Lactic Acid Bacteria, Microbiological and Functional Aspects*. 4th ed. CRC Press, 2012:285–330.
67. Monteiro C., do Carmo M., Melo B., Alves M., dos Santos C., Monteiro S., et al. In Vitro Antimicrobial Activity and Probiotic Potential of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* against Species of *Clostridium*. *Nutrients*. 2019;11(2):448. DOI: 10.3390/nu11020448
68. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(2):e00012. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000012
69. Bhat M.I., Sowmya K., Kapila S., Kapila R. *Escherichia coli* K12: An evolving opportunistic commensal gut microbe distorts barrier integrity in human intestinal cells. *Microb Pathog*. 2019;133:103545. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103545
70. Talley N.J., Walker M.M., Aro P., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015
71. Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M., Aro P., Ronkainen J., et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:765–73. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03937.x
72. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy — an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x
73. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Tack J.F., Farré R. Eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: ultrastructural evaluation of activation. *Gastroenterology*. 2015;148:S49.
74. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C., et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62:1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
75. Barbara G., Stanghellini V., DeGiorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D., et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055

76. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(1):26–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039
77. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(5):11–9. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteric and central nervous system activity. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(5):11–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
78. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2031480. DOI: 10.1155/2016/2031480
79. Mertz H. Altered CNS Processing of visceral pain in IBS. Edited by In: Camilleri M., Spiller R.C., eds. *Irritable Bowel Syndrome. Diagnosis and treatment*. 1st ed. London: Sounders, 2002:55–68.
80. Coss-Adame E., Rao S.S. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):379. DOI: 10.1007/s11894-014-0379-z
81. Greenwood-van Meerveld B. Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19 (Suppl 2):13–8. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00964.x
82. Ludidi S., Conchillo J.M., Keszthelyi D., Van Avesaat M., Kruijmel J.W., Jonkers D.M., et al. Rectal hypersensitivity as hallmark for irritable bowel syndrome: defining the optimal cutoff. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:729–33. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01926.x
83. Ludidi S., Mujagic Z., Jonkers D., Keszthelyi D., Hesselink M., Kruijmel J., et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1104–11. DOI: 10.1111/nmo.12365
84. Tran K., Brun R., Kuo B. Evaluation of regional and whole gut motility using the wireless motility capsule: relevance in clinical practice. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:249–60. DOI: 10.1177/1756283X12437874
85. Agrawal A., Houghton L.A., Lea R., Morris J., Reilly B., Whorwell P.J. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology*. 2008;134:1882–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.096
86. Kanazawa M., Palsson O.S., Thwaites S.I.M., Turner M.J., van Tilburg, M.A.L., et al. Contributions of Pain Sensitivity and Colonic Motility to IBS Symptom Severity and Predominant Bowel Habits. *Amer J Gastroenterol*. 2018;103(10):2550–61. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x
87. Farré R., Vanheel H., Vanuytsel T., Masaoka T., Törnblom H., Simrén M., et al. In Functional Dyspepsia, Hypersensitivity to Postprandial Distention Correlates With Meal-Related Symptom Severity. *Gastroenterology*. 2013;145(3):566–73. DOI:10.1053/j.gastro.2013.05.018

Сведения об авторах

Ковалева Александра Леонидовна* — аспирант 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: anawon@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Полужикова Елена Александровна — 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: polouektova@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Information about the authors

Aleksandra L. Kovaleva* — graduate student, Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: anawon@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
<https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 23.12.2019 Принята: 30.02.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 23.12.2019 Accepted: 30.02.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Трансплантация печени у пациента с транспозицией внутренних органов и тромбозом воротной вены (первый опыт в Российской Федерации)

М.С. Новрузбеков, О.Д. Олисов*, В.А. Гуляев, К.Н. Луцык, К.М. Магомедов, Б.И. Казымов

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Транспозиция внутренних органов — редко встречающаяся аномалия ориентации внутренних органов относительно оси срединной линии. Трансплантация печени при данной аномалии представляет серьезные трудности, обусловленные нестандартным анатомическим расположением органов у реципиента.

Цель представления клинического наблюдения: описание клинического наблюдения успешной трансплантации трупной печени у взрослого пациента с транспозицией внутренних органов и тромбозом воротной вены.

Основные положения. Пациентке 32 лет с *situs inversus*, циррозом печени в исходе хронического гепатита В+D и тромбозом воротной вены выполнена трансплантация трупной печени, при которой печеночный трансплантат расположен в брюшной полости путем его ротации на 90° по часовой стрелке относительно срединной линии. Сформирован термино-латеральный кава-кавальный анастомоз между подпеченочным сегментом нижней полой вены донора и основным стволом нижней полой вены реципиента, последовательно сформированы портальный и артериальный анастомозы, выполнена полная реперфузия донорской печени. Билиарная реконструкция осуществлена путем билио-билиарного анастомоза конец в конец. Время операции составило 5 часов 20 минут, объем интраоперационной кровопотери — 2000 мл, продолжительность холодовой ишемии — 4 часа. Больная выписана на 10-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключение: *situs inversus* не является противопоказанием к трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, транспозиция внутренних органов, тромбоз воротной вены, *situs inversus*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Магомедов К.М., Казымов Б.И. Трансплантация печени у пациента с транспозицией внутренних органов и тромбозом воротной вены (первый опыт в Российской Федерации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-60-64>.

Liver Transplantation in *Situs Inversus* and Portal Vein Thrombosis (First Case Report in Russia)

Murad S. Novruzbekov, Oleg D. Olisov*, Vladimir A. Guliaev, Konstantin N. Lutsyk, Kubay M. Magomedov, Bakhtiyar I. Kazymov

Sklifovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Situs inversus is a rare mirror transposition of internal organs relative to the median plane. Liver transplantation in *situs inversus* is a serious medical challenge imposed by an abnormal arrangement of the recipient's organs.

Aim. Clinical description of a successful cadaveric liver transplantation in an adult patient with *situs inversus* and portal vein thrombosis.

Key points. A 32 years-old patient with *situs inversus*, chronic hepatitis B/D-induced liver cirrhosis and portal vein thrombosis had cadaveric liver transplantation, with the transplant reoriented in abdominal cavity 90° clockwise relative to the median plane. End-to-side cavocaval anastomosis was formed between the donor's retrohepatic and the

recipient's main inferior vena cava, with successive portal and arterial anastomoses and complete donor liver reperfusion. A biliary reconstruction was performed with an end-to-end biliobiliary anastomosis. The surgery duration comprised 5 h 20 min, intraoperative blood loss — 2000 mL, cold ischemia time — 4 h. The patient was discharged on the 10th day after surgery in satisfactory condition.

Conclusion. *Situs inversus* is not a contraindication to liver transplantation.

Keywords: liver transplantation, internal organ transposition, portal vein thrombosis, *situs inversus*

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

For citation: Novruzbekov M.S., Olisov O.D., Guliaev V.A., Lutsyk K.N., Magomedov K.M., Kazymov B.I. Liver Transplantation in *Situs Inversus* and Portal Vein Thrombosis (First Case Report in Russia). *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-60-64>.

Транспозиция внутренних органов (*situs inversus*) — аномалия развития, встречающаяся менее чем в 0,1% и характеризующаяся зеркальным расположением внутренних органов относительно срединной линии. Транспозиция в изолированном виде не имеет клинических проявлений, однако нередко это явление сопровождается такими патологическими состояниями, как синдром Ивермарка, синдром Картагенера, билиарная атрезия, аномалии развития сосудов брюшной полости — отсутствие нижней полой вены, преуденальное расположение воротной вены [1].

Трансплантация печени у пациентов с *situs inversus* сопряжена с высоким риском хирургических осложнений и требует нестандартных решений при имплантации донорской печени, полученной от донора со стандартной абдоминальной анатомией. Ключевым фактором риска является несоответствие размеров донорской печени относительно размеров брюшной полости реципиента, что, в свою очередь, создает предпосылки к возникновению сосудистых осложнений, обусловленных компрессией печеночного трансплантата или его смещением относительно оси сформированных сосудистых анастомозов.

В данной работе представлен первый в России опыт успешной трансплантации цельной трупной печени у реципиента с транспозицией внутренних органов.

Описание клинического наблюдения

Женщина 32 лет, с 2014 г. страдает хроническим гепатитом В+D с исходом в цирроз печени, осложненным тромбозом воротной вены. В 2018 г. обследована по программе трансплантации печени и внесена в лист ожидания. Тогда была диагностирована полная транспозиция внутренних органов и декстрокардия без наличия сопутствующих патологических синдромов. 14.04.2020 оперирована в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Донор печени имел стандартную абдоминальную и артериальную анатомию, процедура изъятия донорской печени выполнялась по стандартной методике. Хирургический доступ у реципиента — верхне-срединная лапаротомия с расширением к XII ре-

бру слева. При ревизии установлено, что в правой части верхнего этажа брюшной полости расположены увеличенная до 20,0 см селезенка, желудок. Печень бугристая, ригидная, расположена в левом верхнем этаже брюшной полости, при этом II–III сегменты расположены ближе к срединной линии, V–VIII сегменты — в левом поддиафрагмальном пространстве (рис. 1). В просвете воротной вены пальпируется плотный тромб. Выполнены гепатэктомия с сохранением нижней полой вены реципиента и последующей тромбэктомией из воротной вены в агепатическом периоде (рис. 2). На этапе "back-table" после экстракорпоральной обработки печеночного трансплантата надпеченочный сегмент нижней полой вены ушит обвивным швом наглухо, подпеченочный сегмент не ушивался. Печень извлечена из холодного раствора и помещена в брюшную полость таким образом, что правая доля обращена к левому куполу диафрагмы, а левый латеральный сектор — в сторону левого латерального канала и левой подвздошной ямки. Таким образом, печеночный трансплантат расположен в брюшной полости путем его ротации на 90° по часовой стрелке относительно срединной линии. Сформирован термино-латеральный кава-кавальный анастомоз между подпеченочным сегментом нижней полой вены донора и основным стволом нижней полой вены реципиента. Затем последовательно сформированы порталы и артериальный анастомозы, выполнена полная реперфузия донорской печени. Билиарная реконструкция осуществлена путем билио-билиарного анастомоза конец в конец. Общее время оперативного вмешательства составило 5 часов 20 минут, интраоперационная кровопотеря — 2000 мл, время холодовой ишемии трансплантата печени — 4 часа. Больная экстубирована в тот же день после операции, максимальные показатели цитолиза зафиксированы в первые послеоперационные сутки: АСТ 682 Ед/л и АЛТ 1187 Ед/л. На 7-й день после операции выполнена спиральная компьютерная томография, при которой отмечены удовлетворительные кровотоки по печеночному трансплантату (рис. 3). Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана на 10-е послеоперационные сутки.



Рис. 1. Интраоперационная фотография. Зеркальное расположение внутренних органов, печень реципиента поражена циррозом
Fig. 1. Intraoperative image. Mirror transposition of organs, liver cirrhosis

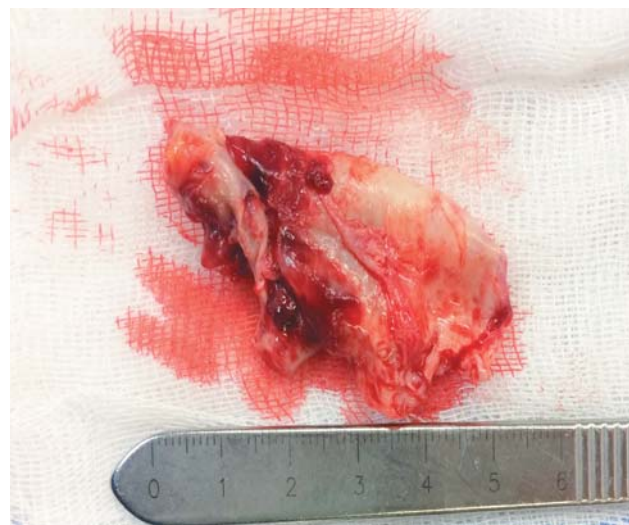


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Удаленный тромб из воротной вены
Fig. 2. Intraoperative image. Removed portal thrombus

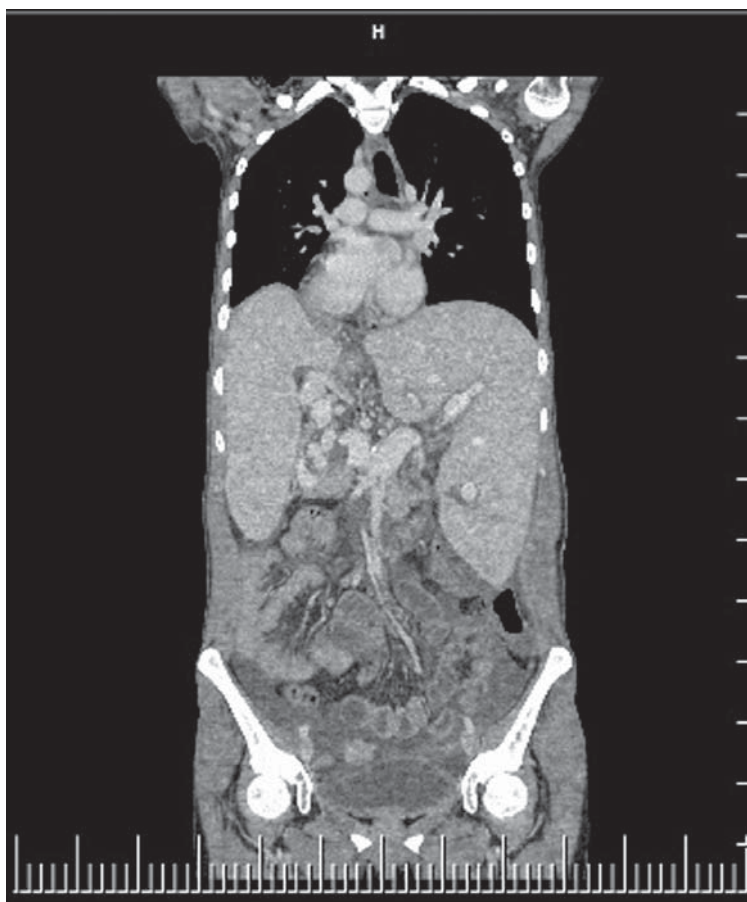


Рис. 3. Компьютерная томограмма с болюсным внутривенным контрастированием (7-й послеоперационный день)
Fig. 3. Computed tomography with bolus intravenous contrast, 7th day after surgery

Обсуждение

По ряду объективных причин трансплантация печени при полном зеркальном расположении органов брюшной полости имеет существенные отличия в сравнении со стандартной процедурой пересадки печени. Первостепенной задачей является выбор безопасного расположения донорского органа в брюшной полости [1]. При имплантации в ортотопическую позицию с высокой вероятностью трансплантат окажется в неблагоприятных условиях в связи с отсутствием достаточного свободного пространства и окажется сдавлен в передне-заднем направлении между передней брюшной стенкой, желудком и позвоночником. В результате возникает реальная угроза компрессии нижней полой вены и тромбоза сосудистых анастомозов. Вторым, не менее значимым вопросом является выбор метода кавальной реконструкции, так как нефизиологичное (с анатомической точки зрения) расположение трансплантата затрудняет формирование кава-кавального анастомоза и создает риски для адекватного дренирования печеночных вен [1].

В силу перечисленных причин транспозиция внутренних органов ранее считалась противопоказанием как к трансплантации, так и к донорству печени. В стремлении решить проблему недостаточного пространства в брюшной полости были осуществлены попытки гетеротопической трансплантации печени, однако опыт был неудачный. Впервые эту проблему удалось решить S. C. Raynor и соавт. [2], которые выполнили в 1986 г. ортотопическую трансплантацию печени у ребенка 4 лет, страдавшего билиарной атрезией. В 1993 г. G. B. Klintmann и соавт. опубликовали оригинальную методику расположения печеночного трансплантата с ротацией его на 90° по часовой стрелке относительно срединной линии [3]. Трансплантат был помещен в брюшную полость таким образом, что его правая доля (VII–VIII сегменты) была ориентирована к левому куполу диафрагмы, а левый латеральный сектор — в сторону левой подвздошной ямки [4]. Мы воспользовались именно этой методикой в своем наблюдении.

Также может быть использована методика ротации трансплантата на 180° (ретроверсионная техника), при которой формирование кава-кавального анастомоза возможно как по методике A. Tzakis, так и по методике J. Belghiti [5]. Следует отметить, что способы имплантации, предложенные G. B. Klintmann и S. C. Rayhill, позволяют трансплантировать печень как реципиентам с *situs inversus*, так реципиентам со стандартной абдоминальной анатомией от доноров с транспозицией внутренних органов [6, 7]. Кроме того, альтернативным методом может служить трансплантация фрагмента печени, к преимуществам которого можно отнести небольшой размер трансплантата, что само по себе должно упростить его размещение

в брюшной полости [1, 8]. Помимо перечисленного, следует отразить еще две важные рекомендации. Первая — при пересадке цельной трупной печени отношение веса донора к весу реципиента не должно превышать 1, а в идеале — быть меньше этого значения. Иными словами, чем меньше по размеру будет донорский орган, тем лучше для реципиента. Вторая рекомендация заключается в том, что к моменту операции в распоряжении хирурга должны иметься сосудистые кондуиты (как венозные, так и артериальные), заблаговременно полученные в процессе изъятия донорской печени [1]. Это позволит расширить возможности реваскуляризации печеночного трансплантата в условиях нестандартной сосудистой анатомии и тем самым снизить риски сосудистых осложнений.

Таким образом, в настоящее время транспозиция внутренних органов не является противопоказанием к трансплантации печени. Согласно данным G. B. Klintmann и R. W. Bussutil, к 2015 г. в мире было выполнено около 90 трансплантаций печени у пациентов с *situs inversus* [1]. В России первая успешная трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора с транспозицией внутренних органов была выполнена профессором С. В. Готье и соавт. в 2014 г. [9]. Насколько нам известно, наше клиническое наблюдение пересадки цельной трупной печени взрослому реципиенту с полной транспозицией внутренних органов является первым в Российской Федерации. Тщательное планирование трансплантации позволяет успешно оперировать таких пациентов и расширяет возможности донорского пула.

Литература / References

1. Busutil R.W., Klintman G.B. (eds.) Transplantation of the Liver. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
2. Raynor S.C., Wood R.P., Spanta A.D., Shaw B.W. Jr. Liver transplantation in patient with abdominal situs inversus. Transplantation. 1988;45(3):661–3. DOI: 10.1097/00007890-198803000-00034
3. Klintmalm G.B., Bell M.S., Husberg B.S. Liver transplant in complete situs inversus: a case report. Surgery. 1993;114(1):102–6.
4. Doria C., Goldstein S., Marino I.R. Orthotopic Liver Transplantation: Surgical Techniques. In: Doria C., eds. Contemporary Liver Transplantation. Organ and Tissue Transplantation. Springer, 2017:68–80.
5. Rayhill S.C., Scott D., Orloff S., Horn J.L., Schwartz J., Zaman A., et al. Orthotopic, but reversed implantation of the liver allograft in situs inversus totalis — a simple new approach to a difficult problem. Am J Transplant. 2009;9(7):1602–6. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02676.x
6. Sankarankutty A.K., Cagnolati D., Kemp R., Souza F.F., Teixeira A.C., Mente E.D., et al. How to do liver transplantation in situs inversus totalis: a simple technique. ANZ J Surg. 2015;85(3):187–8. DOI: 10.1111/ans.12860
7. Pomposelli J.J., DaCosta M.A., McPartland K., Jenkins R.L. Retroversus implantation of a liver graft: a novel approach to the deceased donor with situs inversus totalis. Am. J. Transplant. 2007;7(7):1869–71. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01843.x
8. Kristek J., Kocik M., Chlupac J., Froněk J. Orthotopic liver transplantation with reduced and rotated graft in

adult situs inversus recipient: a case report and a review of reported cases. *Rozhl Chir.* 2018;97(12):568–75.

9. Гоме С.В., Цирульникова О.М., Ахаладзе Д.Г., Монахов А.Р., Хизроев Х.М., Цирульникова И.Е. и др. Трансплантация левой доли печени от Ab0-несовместимого родственного донора с транспозицией внутренних органов (situs inversus). Вестник трансплан-

тологии и искусственных органов. 2014;16(4):106–10. [Gautier S.V., Tsirolnikova O.M., Akhaladze D.G., Monakhov A.R., Khizroev K.M., Tsirolnikova I.E. et al. Left lobe liver transplantation from ab0-incompatible related donor with situs inversus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014;16(4):106–10 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-106-110

Сведения об авторах

Новрузбеков Мурад Сафтарович — доктор медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: N.m.s@bk.ru;
129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Олисов Олег Даниелович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: Dr.Olisov@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>

Гуляев Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>

Луцкы Константин Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Контактная информация: S.urg@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>

Магомедов Кубай Магомедович — врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: Kubay.agul@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>

Казымов Бахтияр Исметович — врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: Kazymovbi@sklif.mos.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-4818>

Information about the authors

Murad S. Novruzbekov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Transplantation Research, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: N.m.s@bk.ru;
129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Oleg D. Olisov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: Dr.Olisov@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>

Vladimir A. Guliaev — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Kidney and Pancreatic Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>

Konstantin N. Lutsyk — Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Unit, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: S.urg@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>

Kubay M. Magomedov — Surgeon, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: Kubay.agul@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>

Bakhtiyar I. Kazymov — Surgeon, Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: Kazymovbi@sklif.mos.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-4818>

Поступила: 09.06.2020 Принята: 07.07.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 09.06.2020 Accepted: 07.07.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Эктопированная поджелудочная железа в стенке двенадцатиперстной кишки как возможная причина желудочно-кишечного кровотечения

О.В. Хлынова^{1,*}, Л.Г. Гирфанова², А.А. Черемин³

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация

² ООО Медицинский центр «Кабинет доктора Гирфановой», Пермь, Российская Федерация

³ ООО «Клиника Эксперт», Сочи, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение эктопированной поджелудочной железы (ПЖ) в стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Основные положения. Аберрантная, или эктопированная, ПЖ — порок развития ПЖ, заключающийся в гетеротопии ее ткани в различные органы без связи с основной ПЖ. Бессимптомное течение эктопированной ПЖ часто обуславливает ее случайную диагностику на фоне развившихся осложнений или при обследовании пациента по поводу других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Пациент 57 лет экстренно госпитализирован в хирургическое отделение с признаками желудочно-кишечного кровотечения. При обследовании, включавшем эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию, компьютерную томографию брюшной полости без внутривенного контрастирования, источник кровотечения не был установлен.

Спустя 2 месяца при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием выявлено дополнительное образование, расположенное с латеральной стороны от нисходящей части ДПК, которое по дольчатым наружным контурам и структуре соответствовало ткани нормальной ПЖ, а также признаки хронического панкреатита, единичной кисты в области тела ПЖ. Заподозрена эктопированная ПЖ в стенке ДПК, которая явилась вероятной причиной желудочно-кишечного кровотечения.

Заключение. Кровотечение из ДПК как манифестация аномалии ПЖ, ранее существовавшей бессимптомно, служит особенностью данного клинического наблюдения. Продемонстрированы возможности МРТ для диагностики эктопированной ПЖ.

Ключевые слова: эктопированная поджелудочная железа, желудочно-кишечное кровотечение, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хлынова О.В., Гирфанова Л.Г., Черемин А.А. Эктопированная поджелудочная железа в стенке двенадцатиперстной кишки как возможная причина желудочно-кишечного кровотечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):65–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-65-69>.

Ectopic Pancreas in Duodenal Wall Putatively Causal for Gastrointestinal Bleeding

Olga V. Khlynova^{1,*}, Liliya G. Girfanova², Artem A. Cheremin³

¹ E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

² “Kabinet doktora Girfanovoy” Medical Centre LLC, Perm, Russian Federation

³ “Klinika Ekspert” LLC, Sochi, Russian Federation

Aim: Clinical description of an ectopic pancreas (EP) in the duodenal wall.

Key points: Aberrant or ectopic pancreas is a congenital abnormality of pancreatic heterotopy into unrelated organs with no connection to the true pancreas. Asymptomatic EP often leads to its casual diagnosis due to background complications or concomitant gastrointestinal disorders. A 57 years-old patient was urgently admitted to a surgery unit with signs of gastrointestinal bleeding. Esophagogastroduodenoscopy (EGD), colonoscopy, abdominal CT without intravenous contrast failed to diagnose the source of bleeding. Following two months, MRI scanning with contrast revealed an atypical lateral formation on descending duodenum with the lobulous contour and structure

corresponding to normal pancreatic tissue, as well as signs of chronic pancreatitis and a solitary cyst in the pancreatic body. EP in duodenal wall was diagnosed as a putative cause of gastric bleeding.

Conclusion. In this clinical observation, duodenal haemorrhage is reported as a manifestation of previously asymptomatic aberrant pancreas. Capacity of MRI in EP diagnosis has been demonstrated.

Keywords: ectopic pancreas, gastrointestinal bleeding, magnetic resonance imaging.

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

For citation: Khlynova O.V., Girfanova L.G., Cheremin A.A. Ectopic Pancreas in Duodenal Wall Putatively Causal for Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):65–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-65-69>.

Pancreas aberrans (heterotopia pancreas, ectopia pancreas) — добавочная (аберрантная) поджелудочная железа (ПЖ) — самый частый порок развития железы, который заключается в гетеротопии ее ткани в стенку желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), кишечника, желчного пузыря, дивертикул Меккеля, печень, селезенку и значительно реже в другие органы без связи с основной ПЖ [1–3]. Наиболее часто добавочная ПЖ локализуется в гастродуоденальной зоне (63–70% всех гетеротопий ПЖ), с расположением в антральном и пилорическом отделах желудка, несколько реже — в ДПК и тощей кишке (9–36 и 0,5–27% соответственно). По данным аутопсий, частота гетеротопии ПЖ в органы пищеварительной системы колеблется в широких пределах и составляет 0,5–13%, при этом при гистологическом исследовании находят все признаки ткани ПЖ: ацинусы, панкреатический проток, клетки Лангерганса [4].

Аберрантная ПЖ по своим клиническим проявлениям неспецифична, в значительной степени симптоматика зависит от локализации, размера и чаще всего появляется при развитии осложнений [1]. Эктопированная ПЖ может осложняться формированием эрозий в слизистой оболочке с последующим кровотечением, формированием язв и перфораций, особенно при расположении в тонкой кишке [5, 6]. Описаны случаи развития острого панкреатита эктопированной ПЖ [6, 7].

Клиническая симптоматика появляется в случае размеров эктопированной ПЖ более 2 см в диаметре [6, 8], а в большинстве случаев диагноз устанавливают случайно, особенно при скрининговом обследовании пациента, что и объясняет временной пик выявления аберрантной ПЖ в возрастном интервале 40–70 лет [1].

Клиническое наблюдение

Пациент К. 1962 года рождения обратился на прием к гастроэнтерологу 30.04.2019 г. с жалобами на выраженную слабость, повышенную утомляемость, одышку при быстрой ходьбе и подъеме на 3-й этаж. Абдоминальной боли, диспепсии, нарушения стула не было.

Anamnesis vitae. Перенесенные заболевания: в 2016 г. был поставлен диагноз сахарного диабета 2-го типа, принимал метформин, но препарат был отменен эндокринологом, и на момент обращения к врачу в 2019 г. сахароснижающая терапия

не проводилась. Более 20 лет страдает гипертонической болезнью, регулярно принимает антигипертензивные препараты. В 2008 г. проведен остеосинтез большеберцовой кости справа по поводу многооскольчатого перелома. В 2018 г. — эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу остеоартроза 4-й степени. Пациент не курит, 3–5 раз в неделю употребляет 200 мл крепкого алкоголя. Наследственный анамнез не отягощен.

Заболел остро 01.02.2019, когда на фоне общего хорошего самочувствия на работе почувствовал выраженную тошноту, рвоту содержимым красного цвета, со слов пациента, типа «малинового варенья». После многократной рвоты пациент почувствовал резкую слабость и отмечал кратковременную потерю сознания. От предложений коллег вызвать бригаду «скорой помощи» отказался, и его отвезли домой. Сохранялась выраженная тошнота, появился стул черного цвета, но свое состояние пациент оценил как пищевое отравление и принимал энтеросорбент. В течение 2-х дней сохранялась выраженная слабость, низкое артериальное давление до 70/40 мм рт. ст., тахикардия до 120 уд./мин, но пациент за медицинской помощью не обращался. Только 03.02.2019 была вызвана бригада «скорой помощи», был госпитализирован в хирургический стационар с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести».

При поступлении в стационар (03.02.2019) по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пищевод свободно проходим, слизистая оболочка бледная, кардия на вдохе не смыкается. В желудке на стенках содержимое типа кофейной гущи и старые сгустки до 200 мл. На видимых участках слизистой оболочки желудка язвенных дефектов обнаружить не удалось. Привратник округлый, смыкается, проходим. В ДПК также содержимое типа кофейной гущи. Заключение: Желудочное кровотечение из неустановленного источника. Повторная ЭГДС (05.02.2019): пищевод свободно проходим, слизистая оболочка розовая, кардия смыкается. В желудке прозрачная слизь. Складки продольные, извитые. Перистальтика прослеживается по всем стенкам. Слизистая оболочка в антральном отделе с яркой линейной гиперемией, в остальных отделах с единичными очагами точечной гиперемии. Привратник округлый, смыкается, проходим. Слизистая оболочка ДПК розовая, блестящая, с единичными очагами точечной

гиперемии. Заключение: Очаговый поверхностный гастрит. Поверхностный дуоденит.

Колоноскопия (08.02.2019): Колоноскоп проведен в купол слепой кишки. Во всех отделах на стенках на отдельных участках наложения каловых масс, слизи, частично отмыты. Слизистая оболочка слепой кишки осмотру недоступна из-за жидких каловых масс. Баугиниевая заслонка губовидной формы, функционирует, слизистая ее осмотру недоступна. Имеется небольшая дополнительная петля сигмовидной кишки. Складки правильной формы, воздухом расправляются. Видимая слизистая розовая, блестящая. Сосудистый рисунок сохранен. Тонус кишки и сфинктеров сохранен. В поперечно-ободочной кишке 3 плоских полипа до 5×2 мм, в сигмовидной кишке полип 4×3 мм. На 15–16 см от ануса по правой полуокружности плоское полиповидное образование до 14 мм в диаметре, высотой до 3–4 мм, основание до 14 мм. На 8 см от ануса полип 5×3 мм. Сделано заключение о наличии долихоосигмы. Из полипов толстой кишки взята биопсия, при гистологическом исследовании верифицированы тубулярные и тубуло-ворсинчатые аденомы толстой кишки с легкой и умеренной дисплазией.

По итогам МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (13.03.2019) без внутривенного контрастного усиления сделано заключение о гепатоспленомегалии, стеатозе печени, косвенных признаках портальной гипертензии.

Таким образом, в отделении хирургии было проведено стандартное обследование для выявления источника кровотечения, но причина оставалась неясной. Пациент получал инфузионную терапию солевыми растворами, препараты железа, ингибиторы протонной помпы. Через 16 дней выписан из хирургической клиники под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями контроля общего и биохимического анализов крови.

На амбулаторном приеме у гастроэнтеролога (30.04.2019) при объективном осмотре: состояние удовлетворительное, питание избыточное, вес 90 кг, рост 176 см. ИМТ — 31 кг/м², объем талии (ОТ) — 96 см. Кожа бледная. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Печень увеличена — на 2 см по среднеключичной линии ниже реберной дуги, край плотноэластичный, закруглен. Со стороны сердечно-сосудистой системы, легких патологических изменений не выявлено. Отеков нет. Диурез, стул без особенностей. Пациент представил результаты лабораторных исследований, в которых обращали на себя внимание гипохромная железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин — 91 г/л, железо сыворотки — 6 мкмоль/л, ферритин — 19,9 нг/мл); незначительный тромбоцитоз — 348×10⁹; лейкоцитоз — 9,4×10⁹; повышение СОЭ — 49 мм/ч; гамма-глутамилтранспептидаза — 5,7 нормы

от верхней границы нормы; уклонение ферментов ПЖ в кровь — липаза до 99 МЕ/л (норма 13–60 МЕ/л) и панкреатическая амилаза 56 Ед/л (норма <53 Ед/л); натощаковая гипергликемия — 8,06 ммоль/л.

Учитывая признаки системного воспаления, гиперферментемию, в круг дифференциального диагноза включено новообразование головки ПЖ, возможно, с прорастанием в стенку желудка и эрозиванием сосуда с последующим кровотечением. Пациент был направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и на исследование онкомаркеров (СА-242, СА-199, РЭА, альфа-фетопротеин), изучение показателей углеводного обмена (С-пептид, гликированный гемоглобин).

На МР-томограммах брюшной полости (10.05.2019), взвешенных по T1 и T2 ВИ, и программы T1-wats, специфичной для железистой ткани, в трех проекциях, выполненных на томографе Philips Intera 1.5T, с толщиной среза 7 мм, было выявлено дополнительное образование, расположенное с латеральной стороны от нисходящей части ДПК, которое по сигнальным характеристикам в режиме T1-wats, по дольчатым наружным контурам и структуре соответствовало ткани нормальной ПЖ. При внутривенном контрастировании ткань образования накапливала контрастное вещество соответственно ткани нормальной ПЖ, без прорастания в прилежащие полые органы, без перифокального отека. По вышеописанным признакам было предположено наличие aberrантной ПЖ (см. рис.). В проекции ПЖ визуализирована единичная киста размером 0,9×0,6 см. Выявлена спленомегалия, селезеночный индекс 890 (при норме до 480), гепатомегалия, портальная и селезеночная вена не расширены. Сделано заключение: МР-картина образования, прилежащего к нисходящей части ДПК со стороны латеральной стенки, что может соответствовать эктопированной ткани ПЖ, гепатоспленомегалии, МР-признаки хронического панкреатита, единичной кисты в области тела ПЖ, билиарный сладж.

По результатам дополнительных лабораторных исследований были выявлены следующие отклонения: повышен уровень С-пептида до 5,81 нг/мл (норма до 4), гликированного гемоглобина — 6,8% (норма до 6,2%), РЭА-5,74 (норма до 3,3). Онкомаркеры (СА-242, СА-199) были в пределах референсных значений.

Учитывая данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований, сформулирован клинический диагноз: Основное сочетанное заболевание: 1. Эктопированная в нисходящую часть ДПК поджелудочная железа. Осложнение: желудочное кровотечение с кровопотерей средней степени тяжести (от 01.02.2019). Постгеморрагическая железодефицитная гипохромная анемия легкой степени. 2. Хронический панкреатит смешанной этиологии (билиарный и алкогольный) с образованием псевдокисты в теле ПЖ. Сопутствующие заболевания:

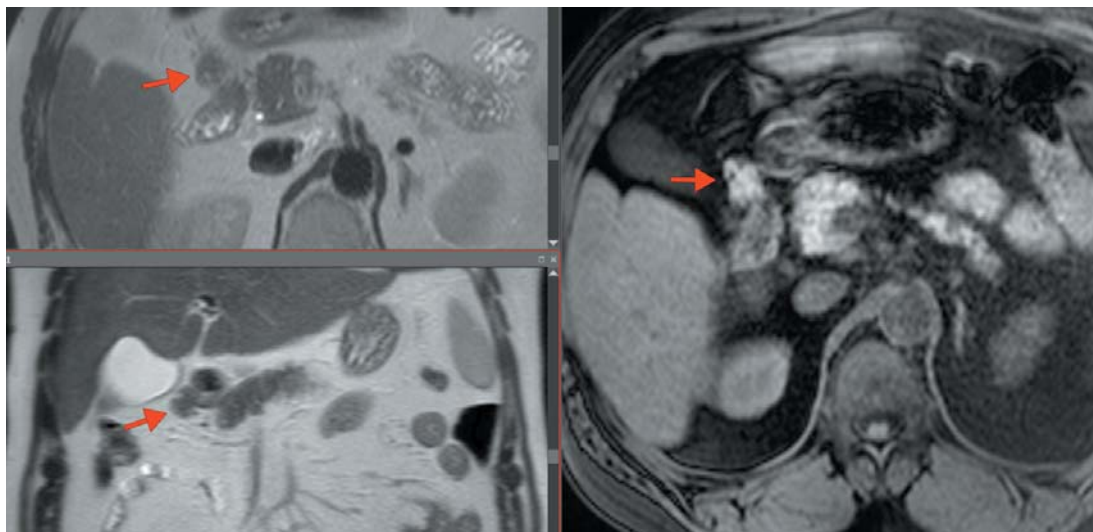


Рис. Слева сверху — T2 аксиальные томограммы, слева внизу — T2 корональные томограммы, справа — специфичная программа T1 wats с жироподавлением. Стрелками показано образование, прилежащее к латеральной стенке нисходящего отдела ДПК, без перифокального отека

Fig. Upper left — T2 axial MRI, below left — T2 coronal MRI, right — T1 WATS MRI with fat suppression. Arrows denote a lateral formation on descending duodenum, no perifocal oedema

Сахарный диабет 2-го типа, некомпенсированный. Ожирение 1-й степени. Тубулярные аденомы толстой кишки с признаками дисплазии.

Пациенту также было предложено проведение эластометрии печени (не исключен фиброз печени) и эндоУЗИ для верификации патологического процесса в стенке ДПК, а также полипэктомия в плановом порядке. От дополнительных обследований пациент категорически отказался.

Обсуждение

Диагностика aberrантной железы при ее локализации в желудке, ДПК и толстой кишке, как правило, не вызывает трудностей, так как при эндоскопическом исследовании врач может выявить островки ткани ПЖ, имеющие вид полипа на широком основании или округлых подслизистых образований, иногда с кратерообразным или пупковидным вдавлением [9]. Однако иногда для уточнения диагноза целесообразно проведение КТ и МРТ органов брюшной полости. По сигнальным характеристикам эктопированная ткань соответствует ткани ПЖ, что лучше всего выявляется на программе T1-wats, специфичной для железистой ткани [6]. Дифференцировать эктопированную железу следует с подслизистыми образованиями: гастроинтестинальной стромальной опухолью, лейомиомой [6].

Учитывая хорошую тканевую дифференцировку, получаемую при МРТ, возможность оценить структуру железы и окружающие ткани, данный метод можно рекомендовать для дальнейшего использования в диагностике аномалий и вариантов развития ПЖ. Кроме того, большей чувствительностью обладает эндоУЗИ, с помощью которого можно определить эхографическую структуру подслизистого

образования, глубину его расположения, наличие признаков злокачественного роста и выполнить биопсию под ультразвуковым контролем [1].

В представленном клиническом наблюдении врач-рентгенолог заподозрил наличие эктопированной ткани ПЖ в дистальном отделе ДПК: сигнальные МР-характеристики выявленного очагового образования были характерны для ткани ПЖ. Для уточнения диагноза пациенту было предложено проведение эндоУЗИ с биопсией и последующим морфологическим исследованием, от чего пациент отказался. Косвенным подтверждением наличия гетеротопии ПЖ у пациента может быть и обострение воспалительного процесса в ортотопической (основной) железе, что подтверждено повышением панкреатоспецифических ферментов в сыворотке крови и характерными МР-признаками хронического панкреатита с образованием псевдокисты в области тела ПЖ.

Возможной причиной желудочно-кишечного кровотечения у данного пациента нам представляется эрозирование стенки ДПК в проекции эктопированной ПЖ с последующим кровотечением. Отсутствие доказанного источника кровотечения при ЭГДС не исключает наше предположение (возможно, не были осмотрены дистальные отделы ДПК). Учитывая высокую точность КТ- или МР-диагностики эктопированной ПЖ, можно говорить о вероятно правильном диагнозе даже при отсутствии его морфологического подтверждения [10].

При отсутствии других доказанных источников именно кровотечение из ДПК как манифестация аномалии ПЖ, ранее существовавшей бессимптомно, служит особенностью данного клинического наблюдения. Не вызывает сомнений и вклад коморбидной патологии у данного пациента в общую кар-

тину заболевания. Выжидательная тактика в плане хирургического вмешательства объясняется отсутствием клинических проявлений в настоящее время, а также определенными сложностями при локализации aberrантной ПЖ в ДПК, так как в этом случае не всегда возможно выполнить экономную резекцию ДПК, а панкреатодуоденальная резекция имеет большие риски потенциальных послеоперационных осложнений и худший прогноз [1].

Заключение

Гетеротопия поджелудочной железы в различные органы может представлять клиническую проблему ведения пациентов, учитывая, что бессимптомность может смениться манифестацией заболевания различными осложнениями (воспаление, кровотечение, непроходимость, малигнизация эктопированной железы и др.). Практикующим специалистам необходимо помнить об этой патологии при составлении плана обследования в сложной клинической ситуации.

Литература / References

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Mayev I.V., Kucheryavyy Y.A. Pancreatic diseases. Practical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.).]
2. Румянцева Г.Н., Минько Т.Н., Трухачев С.В., Бредо Ю.Ф., Светлов В.В., Галахова Д.Г. Диагностика и лечение эктопированной поджелудочной железы у детей. Детская хирургия. 2013;1: 34–6. [Rumyantseva G.N., Minko T.N., Trukhachev S.V. Bredo Y.F., Svetlov V.V., Galakhova D.G. Diagnosis and

treatment of ectopic pancreas in children. Paediatric Surgery. 2013;1:34–36 (In Russ.).]

3. Straatman J., Meester R.J., Grieken N.C., Jacobs M.J., Graaf P.B., Kazemier G., Cuesta M.A. Clinical picture: multiple sites of ectopic pancreatic tissue. 2015;4:293. DOI: 10.1186/s40064-015-1072-x
4. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.: Медицинское информационное агентство; 2011:254–5. [Ilchenko A.A. Gallbladder and bile disorders. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2011:254–5 (In Russ.).]
5. Armstrong C.P., King P.M., Dixon J.M., Macleod I.B. The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. Br J Surg. 1981;68(6):384–7. DOI: 10.1016/S0022-3468(82)80260-1
6. Rezvani M., Menias C., Sandrasegaran K., Olpin J.D., Elsayes K.M., Shaaban A.M. Heterotopic pancreas: histopathologic features, imaging findings, and complications. Radiographics. 2017;37(2):484–99. DOI: 10.1148/rgr.2017160091
7. Rubesin S.E., Furth E.E., Birnbaum B.A., Rowling S.E., Herlinger H. Ectopic pancreas complicated by pancreatitis and pseudocyst formation mimicking jejunal diverticulitis. Br J Radiol. 1997;70:311–3. DOI: 10.1259/bjr.70.831.9166060
8. Betzler A., Mees S.T., Pump J., Schölch S., Zimmermann C., Aust D.E., et al. Clinical impact of duodenal pancreatic heterotopia — is there need for surgical treatment? BMC Surgery 2017;17(1):53. DOI: 10.1186/s12893-017-0250-x
9. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Чепренянец Д.П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. М.: МЕДпресс-информ; 2006. [Chernekhovskaya N.E., Andreev V.G., Cheprentsev D.P., Povalyaev A.V. Endoscopic diagnosis of oesophageal, stomach and small intestine diseases. Moscow: MEDpress-inform; 2006 (In Russ.).]
10. Ванькович А.Н. Диагностика и лечение дуоденальной дистрофии: автореферат дис... канд. мед. наук. М.; 2016. [Vankovich A.N. Diagnosis and treatment of duodenal dystrophy. Dissertation thesis (Cand. Sci. in Med.). Moscow, 2016].

Сведения об авторах

Хлынова Ольга Витальевна* — профессор, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министрства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olgakhlynova@mail.ru; 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Гирфанова Лилия Гумаровна — врач-гастроэнтеролог Медицинского центра «Кабинет доктора Гирфановой»; внештатный преподаватель АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения». Контактная информация: cicuta@list.ru; 614015, г. Пермь, ул. Ленина, 10. <https://orcid.org/0000-0001-7373-0416>

Черемин Артем Анатольевич — врач-рентгенолог ООО «Клиника Эксперт». Контактная информация: artemcheremin@yandex.ru; 354340, г. Сочи, ул. Кирова, д. 50. <https://orcid.org/0000-0002-4137-9243>

Information about the authors

Olga V. Khlynova* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology, E.A. Wagner Perm State Medical University. Contact information: olgakhlynova@mail.ru; 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26. <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Liliya G. Girfanova — Gastroenterologist, “Kabinet doktora Girfanovoy” Medical Centre LLC; Non-staff Lecturer, Perm Institute for Advanced Training in Healthcare. Contact information: cicuta@list.ru; 614015, Perm, Lenina str., 10. <https://orcid.org/0000-0001-7373-0416>

Artem A. Cheremin — Physician (X-ray), “Klinika Ekspert” LLC. Contact information: artemcheremin@yandex.ru; 354340, Sochi, Kirova str., 50. <https://orcid.org/0000-0002-4137-9243>

Поступила: 29.07.2019 Поступила после доработки: 25.05.2020 Принята: 30.06.2020

Опубликована: 30.08.2020

Submitted: 29.07.2020 Revision received: 25.05.2020 Accepted: 30.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов^{1*}, Т.Л. Лапина¹, О.А. Сторонова¹, О.В. Зайратьянц², О.Б. Дронова³, Ю.А. Кучерявый², С.С. Пирогов⁴, Р.Г. Сайфутдинов⁵, Ю.П. Успенский⁶, А.А. Шептулин¹, Д.Н. Андреев², Д.Е. Румянцева¹

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

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

³ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Настоящие рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации разработаны с целью ознакомления практикующих врачей с современными методами диагностики, тактикой лечения и особенностями рациональной фармакотерапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. Распространенность ГЭРБ в Российской Федерации варьирует от 11,3 до 23,6%. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных и результатов инструментального обследования. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) позволяет обнаружить признаки рефлюкс-эзофагита разной степени выраженности, выявить цилиндроклеточную метаплазию эпителия пищевода. Пациентам с рефрактерным течением заболевания (при отсутствии убедительной клинической и эндоскопической ремиссии) в течение 4–8 недель проведения терапии стандартной дозой ИПП) или при наличии стриктур, пищевода Баррета необходимо проведение ЭГДС с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов. По показаниям пациентам должны быть выполнены внутрипищеводная суточная рН-метрия или рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения, позволяющие полно изучить функциональное состояние пищевода и пищеводно-желудочного перехода, прогнозировать варианты течения заболевания и результаты его лечения.

Лечение пациентов ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания, интенсивностью симптомов и направлено на устранение симптомов, заживление эрозий при эрозивном эзофагите, предупреждение осложнений, профилактику прогрессирования пищевода Баррета и развития дисплазии и аденокарциномы пищевода.

Наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ являются ИПП, которые применяются для проведения как основной (4–8 нед), так и поддерживающей терапии. В качестве монотерапии редко возникающей изжоги, которая не сопровождается развитием эзофагита, а также в схемах комплексной терапии ГЭРБ для быстрого устранения симптомов пациентам рекомендованы антациды. Прокинетики могут быть применены в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП, так как они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ.

При осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода) больным показано антирефлюксное хирургическое лечение с предварительным исследованием функциональных показателей пищевода с помощью рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения.

Заключение. Настоящие клинические рекомендации обобщают актуальную информацию о ГЭРБ с позиции доказательной медицины. Соблюдение рекомендаций позволит улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам ГЭРБ, а также проводить своевременную профилактику осложнений.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, неэрозивная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета, манометрия высокого разрешения, рН-импедансометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Storonova O.A., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.

Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov^{1,*}, Tatyana L. Lapina¹, Olga A. Storonova¹, Oleg V. Zayratyants², Olga B. Dronova³, Yury A. Kucheryavy², Sergei S. Pirogov⁴, Rafik G. Sayfutdinov⁵, Yury P. Uspenskiy⁶, Arkady A. Sheptulin¹, Dmitriy N. Andreev², Diana E. Rumyantseva¹

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

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

³ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

⁴ Herzen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

⁶ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Current recommendations of the Russian Gastroenterological Association are developed to acquaint medical practitioners with modern diagnostics, treatment and trends in rational drug therapy for gastroesophageal reflux disease (GERD).

General provisions. Incidence rate of GERD in the Russian Federation varies from 11.3 to 23.6%. GERD is diagnosed with medical history and laboratory examination evidence. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) allows detection of reflux esophagitis of various severity and cylindrical epithelial metaplasia of esophagus. The refractory form of disease (lack of conclusive clinical and endoscopic remission during 4–8 weeks of standard-dose PPI therapy), presence of strictures and Barrett's esophagus require EGDS with esophageal biopsy and bioptic histological examination. Patients should be conclusively performed esophageal 24-hour pH-metry or pH-impedance monitoring, high-resolution manometry to thoroughly examine functionality of esophagus, esophagogastric junction and assess disease prognosis and therapy outcomes.

Treatment of GERD should be personalised accounting for clinical manifestations and severity, as well as aimed at symptom improvement, lesion healing in erosive esophagitis, averting complications, Barrett's esophagus progression, dysplasia and esophageal adenocarcinoma.

Proton pump inhibitors (PPIs) are most effective agents in primary (4–8 weeks) and maintenance anti-GERD therapy. Antacids are recommended in monotherapy for occasional nonerosive heartburn and complex anti-GERD settings for fast symptom improvement. Prokinetics can be used in combination with PPIs for their properties to recover normal functionality of esophagus through affecting pathogenetic mechanisms of GERD.

Complicated patients (repeated bleedings, peptic esophageal strictures) are recommended anti-reflux surgery with prior examination of esophageal functionality using pH-impedance and high-resolution manometry.

Conclusion. Current recommendations provide an up-to-date evidential medical review of GERD and guidelines to advance special medical care and timely preventive measures.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, nonerosive reflux disease, reflux esophagitis, Barrett's esophagus, high-resolution manometry, pH-impedance monitoring.

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., Dronova O.B., Kucheryavy Yu.A., Pirogov S.S., Sayfutdinov R.G., Uspenskiy Yu.P., Sheptulin A.A., Andreev D.N., Rumyantseva D.E. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.

1. Общая информация о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

1.1. Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ее основных форм и пищевода Баррета

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндрической метаплазии [1–3].

Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный эзофагит следует считать двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. НЭРБ — это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут пробы с ингибиторами протонной помпы (ИПП), обнаружение патологического рефлюкса при рН-метрии или выявление специфических эндоскопических признаков эзофагита при проведении высокотехнологичных методов (увеличение с высоким разрешением, узкоспектральная эндоскопия) [4–6]. Лекарственные пробы с применением антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ [7].

Пищевод Баррета — замещение плоского эпителия железистым цилиндрическим метаплазированным в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, выявляемое при эндоскопическом исследовании, подтвержденное наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, и в ряде случаев повышающее риск развития аденокарциномы пищевода (АКП) [8–11].

1.2. Эпидемиология

Истинную распространенность ГЭРБ достаточно трудно оценить, поскольку лишь около четверти больных ГЭРБ обращаются за помощью к врачу [12, 13]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность заболевания варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах

мира [14, 15]. Наиболее высокие показатели распространенности регистрируются в Европе и Северной Америке, а низкие — в странах Азии [15, 16]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2018 году, общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% ДИ: 12,0–14,6%) [17]. При этом частота заболевания выше у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,54), курильщиков (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,04–1,52), а также у лиц, страдающих ожирением (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,46–2,06) [17]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6%, а описанные факторы риска характерны и для мировой популяции [18, 19]. В общей популяции распространенность эзофагита оценивается в 5–6%; при этом у 65–90% больных отмечается незначительно выраженный и умеренный эзофагит, у 10–35% — тяжелый эзофагит [20–24]. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность пищевода Баррета среди лиц с эзофагитом приближается к 8% с колебаниями в диапазоне от 5 до 30%.

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости АКП, которая развивается на фоне прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. АКП и дисплазия высокой степени развивается у 0,4–0,6% больных с пищеводом Баррета с кишечной метаплазией в год. АКП развивается у 0,5% больных при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год — при дисплазии высокой степени и менее чем у 0,1% — без дисплазии [1, 8, 9, 11].

1.3. Этиология и патогенез

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Патологический рефлюкс при этом возникает вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то есть ГЭРБ — заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 25–28].

Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Целостность слизистой оболочки пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью слизистой оболочки противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР). Нарушение этого равновесия у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН дистальной части пищевода после каждого эпизода

рефлюкса. Нарушение клиренса пищевода развивается вследствие комбинации нескольких факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слюны и муцина [29]. Первым барьером, оказывающим цитопротективный эффект, является слой слизи, покрывающий эпителий пищевода и содержащий муцин [30]. Слизистый слой является одним из ключевых составляющих химического клиренса пищевода и восстановления pH в пищеводе до нормальных показателей, нарушение которого способствует ухудшению очищения пищевода от попавшего в него кислого, слабокислого или слабощелочного содержимого. Установлено, что секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита, что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР. Поэтому дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с кислото-супрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ [31–33] (**УУР В, УДД — 3**).

Значительное увеличение секреции соляной кислоты желудка существенно повышает риск возникновения ГЭРБ.

У подавляющего большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС). Во время ПРНПС антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 секунд вне связи с актом глотания [22].

ПРНПС как принципиальный механизм рефлюкса осуществляется через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва (*nucleus dorsalis* и *nucleus ambiguus*), которые опосредуют перистальтику пищевода и расслабление НПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на повышение давления внутри органа и посылают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В центрах заднего мозга, воспринимающих данные сигналы, формируются моторные программы ПРНПС, по нисходящим путям достигающие НПС. Эфферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота (NO) является постганглионарным нейротрансмиттером. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром в стволе мозга и ядром диафрагмального нерва. Повышение внутрибрюшного давления при совпадении с ПРНПС существенно увеличивает вероятность рефлюкса.

В настоящее время в понимании механизма ГЭР следует руководствоваться парадигмой взаимного влияния ПРНПС и последствий деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. Слабость ножек диафрагмы приводит либо к задержке времени начала действия, либо к существенной деградации собственно компрессионного

эффекта сокращения диафрагмы на НПС. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, в зависимости от ее размеров и строения, оказывает механическое воздействие на НПС: ухудшает антирефлюксную функцию во время ПРНПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера. Наиболее важным следствием деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения оказывается заброс из желудка в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого в период ПРНПС [22, 34].

У значительного количества больных эпизоды ГЭР развиваются при нормальных показателях давления НПС. Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части пациентов это нарушение эвакуации содержимого, у другой части — высокое внутрибрюшное давление. В этих случаях ГЭР развивается вследствие неспособности запирательных механизмов противодействовать высокому градиенту давления в желудке [35, 36]. Действительно, у половины больных с ГЭРБ обнаруживают симптомы функциональной диспепсии (ФД) и у 40–52% пациентов с ФД выявляют сопутствующую ГЭРБ [37]. Высокая частота сочетания ГЭРБ и ФД объясняется тем, что нарушения аккомодации фундального отдела желудка и замедление его опорожнения способствуют увеличению частоты эпизодов ПРНПС [38].

Результаты проведенных в последние годы исследований свидетельствуют об изменении микробиоты пищевода и желудка у пациентов с ГЭРБ, пищеводом Баррета и АКП. Потенциальными медиаторами воспаления и канцерогенеза выступают толл-подобные рецепторы, цитокины, ядерный фактор κ B, циклооксигеназа-2, экспрессия которых может модифицироваться в зависимости от состава микробиоты. В настоящее время убедительных данных о влиянии тех или иных изменений бактериального состава на функциональное и структурное состояние пищевода и желудка мало, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [39–41].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ — это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

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

K21 — Гастроэзофагеальный рефлюкс

K21.0 — Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом

K21.9 — Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

K22.1 — Язва пищевода

1.5. Классификация и клиническая картина

Пищеводные проявления

Наиболее широко применяемой в мире классификацией клинических проявлений ГЭРБ является Монреальская [42]. Она подразделяет клинические проявления ГЭРБ на две большие группы: пищеводные проявления и внепищеводные проявления. В свою очередь, пищеводные проявления включают такие клинические синдромы, как типичный симптомокомплекс рефлюкса и некардиальную боль в грудной клетке, а также синдромы, при которых кроме жалоб имеются эндоскопические проявления заболевания (эзофагит, пищевод Баррета, стриктуры и др.).

Типичный симптомокомплекс рефлюкса включает изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, которые являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются на их работоспособности. Особенно значительно снижается качество жизни больных ГЭРБ, у которых клинические симптомы заболевания наблюдаются в ночное время [1, 3, 23].

Изжога представляет собой наиболее характерный симптом, встречается у 83% больных и возникает вследствие длительного контакта желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Типичным для данного симптома считается усиление при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении [43, 44].

Отрыжка как один из ведущих симптомов ГЭРБ встречается достаточно часто и обнаруживается у 52% больных. Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков. Срыгивание, наблюдаемое у некоторых больных ГЭРБ, усиливается при физическом напряжении и при положении тела, способствующем регургитации.

Дисфагия и одинофагия наблюдаются у 19% пациентов с ГЭРБ. В основе возникновения проходящих эпизодов дисфагии лежит гипермоторная дискинезия пищевода, а причиной одинофагии может быть эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стеноза пищевода как доброкачественного, так и злокачественного характера.

Некардиальные боли в грудной клетке, по ходу пищевода (за грудиной), похожи на коронарную боль. Эти боли купируются нитратами, но в отличие от стенокардии не связаны с физической нагрузкой, а возникают вследствие гипермоторной дискинезии пищевода, причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиттера — оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно боли служит патологический желудочно-пищеводный рефлюкс.

Внепищеводные проявления

Внепищеводные проявления ГЭРБ представляют собой многообразные симптомы и синдромы, которые подразделяются на две группы: те, связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [42].

Многочисленные исследования показали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ. ГЭР выявляется у 30–90% больных бронхиальной астмой, предрасполагая к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются ваго-вагальный рефлекс и микроаспирация. Включение в таких случаях в комплексную терапию ИПП повышает эффективность лечения бронхиальной астмы [45].

Першение в горле, осиплость или даже потеря голоса, сухой кашель могут быть результатом заброса желудочного содержимого в гортань (отоларингологический синдром). Методом, верифицирующим связь подобных симптомов с ГЭР, является 24-часовая внутрипищеводная рН-импедансометрия. Данный метод позволяет установить наличие корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома > 50%). Дополнительным методом диагностики может быть определение пепсина в слюне [46].

Стоматологический синдром проявляется поражением зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным желудочным содержимым. У больных ГЭРБ возможен кариес, развитие дентальных эрозий. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает в себя простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Эрозивный эзофагит может быть различной степени тяжести — с А по D по Лос-Анджелесской классификации в зависимости от площади поражения [21, 26].

Осложнения

К осложнениям ГЭРБ относят язвы пищевода, кровотечения, пептическую стриктуру и пищевод Баррета.

Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут наблюдаться как при наличии варикозно-расширенных вен пищевода, так и в их отсутствие.

Пептические стриктуры пищевода требуют в дальнейшем проведения дорогостоящих хирургических и эндоскопических (причем нередко по-

вторных) процедур (бужирование, оперативное лечение и т.д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как результат неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур.

Грозное осложнение ГЭРБ — пищевод Баррета — представляет собой развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития АКП. Примерно 95% случаев АКП диагностируется у больных с пищеводом Баррета. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение пищевода Баррета [8–11, 47]. Длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии.

Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, частота его рецидивов, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), ожирение, наличие ночных рефлюксов.

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указывать на развитие АКП, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностики рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Баррета.

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

Критерии установления диагноза ГЭРБ

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы, выявление ГЭРБ прежде);
- 2) инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического желудочно-пищеводного рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансометрии).

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ГЭРБ жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.5.

2.2. Инструментальные диагностические исследования

• Пациентам с подозрением на ГЭРБ, при отсутствии противопоказаний, с целью подтверждения диагноза и проведения дифференциального диагноза рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии (УУР С, УДД — 5).

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки ГЭРБ различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода, эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести — с А по D степень — в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, наложений фибрина или признаков кровотечения [44, 48].

Лос-Анджелесская классификация предусматривает четыре степени рефлюкс-эзофагита на основании распространенности процесса. Осложнения ГЭРБ: стриктуры, язвы, пищевод Баррета — рассматриваются отдельно и могут быть при любой степени.

Степень А — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером до 5 мм, который не захватывает слизистую оболочку между складками (расположен на вершине складки).

Степень В — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером более 5 мм, который не захватывает слизистую оболочку между складками (расположен на вершине складки).

Степень С — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки, который распространяется на слизистую оболочку между двумя или более складками, но вовлекает менее 75% окружности пищевода.

Степень D — один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки, который вовлекает более 75% окружности пищевода.

Помимо этого могут отмечаться пролапс желудочной слизистой оболочки в пищевод, особенно при рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс желудочного или дуоденального содержимого в пищевод. Оценить замыкательную функцию кардии при эзофагогастроскопии сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлексорно в ответ на введение эндоскопа и инсuffляцию воздуха.

• Всем пациентам ГЭРБ перед проведением зондовых методов (ЭГДС, рН / рН-импедансометрия) необходимо исследовать анализы крови на гепатиты В и С (антитела к HCV, HBsAg), ВИЧ, сифилис (**УУР С, УДД — 5**).

• Пациентам с рефрактерным течением заболевания (отсутствии убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 недель проведения терапии стандартной дозой ИПП), а также пациентам с наличием осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения эозинфильного эзофагита, а также пищевода Баррета и аденокарциномы (**УУР В, УДД — 3**).

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ выявляет сочетание выраженных в разной степени

дистрофических, некротических, острых и хронических воспалительных, а также репаративных и компенсаторных изменений. При НЭРБ изменения выражены минимально и представлены межклеточным отеком неороговевающего многослойного плоского эпителия и дистрофическими изменениями эпителиоцитов. Изменения эпителия сопровождаются микроциркуляторными нарушениями с гиперемией сосудов собственной пластинки слизистой оболочки. Характерны увеличение числа, изменение длины сосудисто-стромальных сосочков и гиперсекреция субэпителиальных кардиальных и эзофагеальных желез (простой, катаральный рефлюкс-эзофагит). В части наблюдений обнаруживают атрофию многослойного плоского эпителия, причем в сочетании с относительно специфичной для ГЭРБ очаговой гиперплазией его базального слоя, занимающего до 10–15% толщины эпителиального пласта. Гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой оболочки демонстрируют признаки дистрофии или атрофии, а в редких случаях подвергаются коагуляционному некрозу. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса связано с некрозом различных по площади и глубине участков многослойного плоского эпителия с формированием эрозий (эрозивный рефлюкс-эзофагит), а при более глубоких поражениях, вплоть до мышечной оболочки и глубже — язв (язвенный рефлюкс-эзофагит).

Во многих наблюдениях при НЭРБ признаки активно текущего воспаления в слизистой оболочке не обнаруживаются. В других случаях, и особенно при эрозивно-язвенных формах рефлюкс-эзофагита, в толще эпителия и в субэпителиальном слое выявляются очаговые (как правило, периваскулярные и перифокальные к язвенным дефектам), а местами диффузные лимфо-плазмноклеточные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов и единичных эозинофилов. Воспалительные, некротические или гиперпластические изменения могут распространяться и на пищеводные железы. Появление интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов и накопление их в воспалительном инфильтрате в сосудисто-стромальных сосочках и в собственной пластинке слизистой оболочки свидетельствует об обострении и прогрессировании воспалительного процесса.

Существенное увеличение количества эозинофильных лейкоцитов плотностью ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в 1 мм^2), тем более интраэпителиальные эозинофильноклеточные микроабсцессы в сочетании с субэпителиальным склерозом собственной пластинки слизистой оболочки, служат критериями диагноза эозинофильного эзофагита [49–53].

При длительном анамнезе ГЭРБ в слизистой оболочке пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединитель-

ной ткани (склероз), как и в дне персистирующих эрозий и язв. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев не изменена, но со временем также развиваются ее склероз и гиалиноз.

При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода с появлением на его месте цилиндрического (железистого) эпителия с железами кардиального или фундального (желудочного) типов. Слизистая оболочка кардиального типа обычно имеет ворсинчатую поверхность, часто отличается короткими ямочными углублениями без правильно сформированных желез (фовеолярный тип), хотя последние могут быть полностью сформированы (железистый тип), но всегда представлены только слизистыми клетками, не содержит париетальных, главных или бокаловидных клеток. При появлении в ней единичных париетальных или главных клеток ее принято называть «слизистой оболочкой кардиального кислотопродуцирующего типа». Слизистая оболочка фундального (желудочного) типа отличается наличием в железах большого числа кислотопродуцирующих париетальных, а также главных клеток, а покровный эпителий формирует иногда типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием. При цилиндроклеточной метаплазии, особенно кардиального типа, железы нередко расположены не регулярно, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфо-плазмноклеточным, с примесью нейтрофильных лейкоцитов инфильтратом.

Принято считать, что при метаплазии слизистой оболочки пищевода кардиального, кардиального кислотопродуцирующего или фундального типов риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если проксимальнее 1 см от пищеводно-желудочного соединения метаплазия приводит к появлению т. н. «специализированного» эпителия, как в зарубежной литературе часто называют железистый эпителий кишечного типа, то ее расценивают как кишечную метаплазию (КМ) — предраковый патологический процесс, который, в соответствии с большинством рекомендаций, называют пищеводом Баррета. Главным критерием гистологической диагностики КМ является выявление истинных бокаловидных клеток (хотя бы одной такой клетки в пределах биоптата, т. к. изменения слизистой оболочки отличаются мозаичным характером и очаги КМ обычно локализуются среди слизистой оболочки кардиального типа). Для выявления бокаловидных клеток не рекомендуется применять такие гистохимические методы, как, например, ШИК-реакцию и другие, так как, в отличие от метаплазированной слизистой оболочки желудка, в пищеводе они затрудняют дифференциальную диагностику с псевдобокаловидными клетками. Целесообразность использования иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов

для диагностики КМ не доказана, в частности, из-за отсутствия общепринятой трактовки результатов их применения. Варианты КМ — полный или неполный, прогностического значения не имеют. Своевременность выявления КМ, а тем более интраэпителиальной неоплазии (облигатного предракового процесса), во многом зависит от соблюдения протоколов и точности взятия, а также количества биоптатов слизистой оболочки. Точность диагностики интраэпителиальной неоплазии существенно повышают иммуногистохимический, молекулярно-биологические и генетические методы исследования [11, 54, 55].

В результате регенераторных гиперпластических процессов новообразованный пласт многослойного плоского эпителия может покрывать сверху и «замуровывать» участки метаплазии, в том числе и КМ, что при последней не снижает риска развития аденокарциномы пищевода.

• Пациентам с рефрактерным течением заболевания (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 недель проведения терапии стандартной дозой ИПП), а также пациентам с наличием осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) может быть рекомендовано проведение:

- внутрипищеводной суточной рН-метрии или рН-импедансометрии;
- пищеводной манометрии высокого разрешения;
- рентгенологического исследования пищевода и желудка;
- комплексного ультразвукового исследования органов брюшной полости;
- регистрации электрокардиограммы и другие специальные методы (**УУР С, УДД — 5**).

Рентгенологическое исследование пищевода не применяется с целью непосредственной диагностики ГЭРБ, но позволяет обнаружить грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода и подозрение на короткий пищевод у тех пациентов, которым предполагается хирургическое лечение [56].

• Пациентам с характерными симптомами ГЭРБ, купируемыми приемом ИПП, перед планируемым хирургическим лечением рекомендуется проведение суточной рН-метрии для подтверждения воздействия кислоты на слизистую пищевода и оценки взаимосвязи симптома с кислым рефлюксом [57] (**УУР А, УДД — 1**).

В рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении результатов лапароскопического антирефлюксного лечения и терапии ингибиторами протонной помпы в течение 5-летнего наблюдения была достигнута ремиссия у 85% пациентов после оперативного лечения в условиях тщательного подбора группы (эндоскопически подтвержденный эзофагит, повышение % времени $\text{pH} < 4$ и симптоматический ответ на терапию ИПП) [58, 59]. При диагностике ГЭР результаты рН-метрии оценивают по общему времени, в течение

которого рН имеет значение менее 4-х единиц, общему числу рефлюксов за сутки, числу рефлюксов продолжительностью более 5 минут, длительности наиболее продолжительного рефлюкса. Процент времени $\text{pH} < 4$ менее 4% и число ГЭР < 40 за период суточного мониторинга следует расценивать как вариант физиологической нормы, а более 6% и 80 эпизодов соответственно свидетельствует в пользу диагноза ГЭРБ, при этом промежуточные значения показателей не служат достаточным критерием для постановки диагноза. Для оценки взаимосвязи симптома с рефлюксом применяют индекс симптома (ИС) и вероятность ассоциации симптома (ВАС), показатели более 50 и 95% соответственно считают положительными [60, 61].

• При подборе минимально эффективной дозы лекарственных препаратов и контроле эффективности проводимого консервативного лечения больным ГЭРБ может быть выполнена суточная рН-метрия [62] (**УУР В, УДД — 3**).

Суточная рН-метрия имеет высокую чувствительность (88–95%) в диагностике ГЭРБ и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе лекарственных препаратов: определяет эффективность проводимой антисекреторной терапии, лечения антацидами [63–65].

• Пациентам с рефрактерной ГЭРБ для оценки эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ без отмены препарата рекомендовано проведение рН-импедансометрии [57, 66–68] (**УУР А, УДД — 1**).

Импедансометрия пищевода — метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода. Это метод диагностики эпизодов рефлюкса в пищевод независимо от значения рН рефлюктата, физического состояния (газ, жидкость), а также определения клиренса болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса. Кислотность рефлюктата (кислый, слабокислый, слабощелочной) определяется рН-датчиками.

Пациентам с установленным ранее диагнозом ГЭРБ с сохраняющимися типичными симптомами и/или отсутствием заживления эрозий на фоне полного курса терапии ИПП в стандартной дозе, в том числе при гипо- и анацидных состояниях (резекция желудка, атрофический гастрит), рекомендуется проведение рН-импедансометрии с целью определения связи симптома с рефлюксом (ИС, ВАС), индивидуального подбора антисекреторных препаратов, а также коррекции их дозировки и времени приема. Возможно проведение исследования на фоне приема двойной дозы ИПП. У 30% пациентов на фоне однократного приема препарата сохраняются жалобы на изжогу, а при повышении дозы до 2 раз в сутки — только у 7% [57, 69].

• Пациентам с атипичными формами и внепищеводными проявлениями ГЭРБ (боль в грудной

клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, ларингит, выраженная отрыжка) рекомендуется проведение консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, кардиолога (**УУР С, УДД — 5**).

• Пациентам с подозрением на внепищеводные проявления ГЭРБ (боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, ларингит, выраженная отрыжка) рекомендовано проведение рН-импедансометрии [57, 65, 67] (**УУР А, УДД — 1**).

В течение 5-летнего проспективного мультицентрового открытого когортного исследования ProGERD, включавшего 6215 больных, данные о наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ были получены в 32,8% случаев, причем распространенность достоверно выше наблюдалась в группе больных эрозивной формой заболевания (30,5% НЭРБ против 34,9% ЭРБ, $p = 0,0002$, ОШ = 1,22 (1,09; 1,35)). Ларингеальные симптомы выявлялись у 10,4% больных, и также чаще наблюдались в группе ЭРБ ($p = 0,0234$, ОШ = 1,21 (1,03; 1,42)) [70]. Внепищеводные симптомы ГЭРБ обусловлены ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) [71]. Симптомы у больных с ЛФР в большей степени обусловлены персистенцией слабых кислотных и слабощелочных, нежели сильных кислотных рефлюксов [67, 72].

Для диагностики ЛФР рекомендуется применение комбинированного рН-импедансометрического зонда с расположением одного рН-датчика в желудке и двух в пищеводе, а также измерительных импедансных (Z) сегментов в пищеводе. Именно наличие проксимального рН-датчика в пищеводе в комбинации с Z-датчиками в области верхнего пищеводного сфинктера обуславливает диагностическую ценность исследования в отношении ЛФР [73, 74]. Требуется дальнейшая стандартизация интерпретации полученных результатов [60].

Супрагастральная отрыжка может быть самостоятельным функциональным заболеванием (синдром чрезмерной отрыжки), а может быть проявлением основного заболевания (ГЭРБ, функциональной диспепсии и др.) [75]. Так, среди пациентов с диагностированной супрагастральной отрыжкой до 95% предъявляют жалобы на изжогу, а повышение % времени $pH < 4$ при проведении рН-импедансометрии выявляется у 41% больных [76].

• Пациентам с типичными клиническими проявлениями (изжога) без выраженных эндоскопических изменений и с нормальной морфологической картиной СО пищевода может быть рекомендовано проведение рН-импедансометрии [77] (**УУР А, УДД — 1**).

У пациентов с типичными проявлениями, характерными для ГЭРБ, исследование позволяет провести дифференциальный диагноз между

НЭРБ, функциональной изжогой, гиперсенситивным рефлюксным синдромом (или гиперсенситивным пищеводом), а в случае с подтвержденной ранее ГЭРБ исключить их сочетание [78, 79].

• Пациентам перед планируемым оперативным лечением ГЭРБ рекомендовано проведение рН-импедансометрии [67] (**УУР А, УДД — 1**).

Мониторирование показано с целью выявления не только сильных, но и слабых, слабощелочных ГЭР и подтверждения их связи с возникновением симптомов. Показаниями для проведения хирургического лечения служат наличие симптомов, связь которых доказана при проведении рН-импедансометрии с ГЭР, причем лучший результат достигается у пациентов, отвечающих на терапию ИПП [80]. Пациентам с симптомами ГЭРБ и нормальными показателями рН-импедансометрии от проведения оперативного лечения следует воздержаться [81].

• Пациентам после антирефлюксных операций для оценки эффективности хирургического лечения при сохраняющихся симптомах заболевания может быть рекомендовано проведение рН-импедансометрии [67] (**УУР А, УДД — 1**).

Большинство пациентов, прошедших тщательное предоперационное обследование [81], после проведенной фундопликации имеют высокое качество жизни. Тем не менее есть доля больных с сохраняющимися симптомами. Существует слабая корреляция между симптомами, характерными для ГЭР, и фактически диагностируемым рефлюксом: 68% пациентов, принимавших по поводу изжоги после оперативного лечения препараты, снижающие кислотность, имели нормальный % времени $pH < 4$ по данным рН-метрии [82]. Пациентам с симптомами после антирефлюксного хирургического лечения должна проводиться рН-импедансометрия, что позволяет объективно исключить сильный ГЭР, а также другие причины симптомов, такие как не сильный рефлюкс или супрагастральную отрыжку. Фундопликация изменяет численное соотношение типов отрыжки, уменьшая частоту физиологической гастральной отрыжки. Это побуждает пациентов воспроизводить супрагастральную отрыжку в попытке освободить желудок от воздуха [83].

• Пациентам с сохраняющимися симптомами рекомендуется проведение рН-импедансометрии как на фоне приема антисекреторных препаратов, так и с их отменой [61] (**УУР А, УДД — 1**).

Пациентам с сохраняющимися типичными симптомами с доказанной ранее ГЭРБ по данным эндоскопического исследования (эзофагитом степени С–Д, пищеводом Баррета или пептической стриктурой) и рН-метрии рекомендуется проведение рН-импедансометрии на фоне терапии ИПП, поскольку это позволяет установить эффективность действия антисекреторного препарата, оценить связь симптома с наличием сильного, слабокислого или слабощелочного рефлюкса. Количественный

анализ данных рН-импедансометрии позволяет исключить сочетание ГЭРБ с функциональной изжогой и гиперсенситивным рефлюксным синдромом [77, 84]. Если у пациента ранее не доказано наличие ГЭРБ или данные неубедительны, то суточный мониторинг проводится с отменой препарата с целью определения патологического воздействия кислоты на слизистую оболочку пищевода (% времени $\text{pH} < 4$), числа ГЭР, их химических и физических характеристик, высоты распространения и связи симптомов с ГЭР [57, 60, 61, 85].

При анализе импедансометрии следует рассчитывать дополнительные новые параметры: средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пост-рефлюксной глоток индуцированной перистальтической волны (ПГПВ), позволяющие оценить клиренс пищевода, особенности поражения его слизистой оболочки (снижение ее резистентности) и эффективность перистальтики [61]. Новые параметры служат дополнительными критериями, повышающими диагностическую ценность импедансометрии в постановке диагноза и определении формы ГЭРБ. Снижение уровня данных показателей у пациентов отражает вероятность более тяжелого течения заболевания [86].

СНБИ — параметр, определяющий средний уровень базального импеданса СО, снижение которого отражает рефлюкс-индуцированное нарушение структурной целостности СО пищевода и снижение ее тканевой резистентности даже при отсутствии макроскопических повреждений, в том числе на фоне нарушения двигательной функции стенки пищевода [87]. Индекс ПГПВ — параметр оценки химического пищеводного клиренса и эффективности двигательной функции пищевода. Может рассматриваться как дополнительный критерий дифференциальной диагностики между эрозивной и неэрозивной формами заболевания [88].

- Пациентам с ГЭРБ для исследования двигательной функции пищевода может быть рекомендовано проведение манометрии высокого разрешения (МВР) [89, 90] (**УУР А, УДД — 1**).

Совместное применение с импедансометрией расширяет диагностические возможности манометрии [57, 91]. Комбинированная импеданс-манометрия позволяет визуализировать транзит болюса по пищеводу и эффективность перистальтики, выявлять тип отрыжки (гастральная, супрагастральная), определять, является ли она проявлением основного заболевания или самостоятельным синдромом, что дает возможность назначать патогенетическую терапию [75].

При обследовании пациентов с ГЭРБ методом МВР рекомендуется придерживаться единой классификации нарушений двигательной функции пищевода. В основе трехступенчатой классификации лежит 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 отсутствия. При выявлении нарушенной перистальтики рекомендуется проведение дополнительных тестов для оценки сократительной способности пищевода, в том числе теста быстрых глотков [92].

При анализе результатов, полученных методом МВР, следует пользоваться Чикагской классификацией нарушений моторики пищевода [27, 90, 93–96].

- Пациентам с ГЭРБ для определения наличия показаний к проведению хирургического лечения, установления патогенеза развития симптомов ГЭРБ может быть рекомендовано изучение морфологии пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) с помощью МВР (**УУР С, УДД — 5**).

Согласно принятым положениям выделяют три типа ПЖП, из которых I тип составляет физиологическую норму, II тип — переходное состояние (начальный этап сепарации НПС и ножек диафрагмы), а III тип соответствует диагнозу ГПОД. Доказано, что при II и III морфологических типах ПЖП у больных ГЭРБ рефлюкс регистрируется достоверно чаще. При выявлении деструктуризации ПЖП не менее 2 см, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении в условиях специализированного стационара при отсутствии противопоказаний [81, 92, 93, 97].

- Пациентам с ГЭРБ для прогнозирования тяжести течения и возникновения осложнений заболевания рекомендуется диагностика эффективности перистальтической активности грудного отдела пищевода с помощью МВР (**УУР С, УДД — 5**).

У больных ГЭРБ чаще, чем в популяции, диагностируют гипомоторные дискинезии пищевода: неэффективную, фрагментированную перистальтику или ее полное отсутствие. Доказано, что только тяжелая 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, а по данным ЭГДС диагностируются более тяжелые формы эзофагита, пищевод Баррета [98, 99].

Отсутствие перистальтики — самая тяжелая форма гипомоторной дискинезии пищевода и сопряжена с наиболее тяжелым течением ГЭРБ. Диагностируется у 3,2% пациентов, направленных на хирургическое лечение [92, 99].

- Всем пациентам с ГЭРБ перед планируемым хирургическим антирефлюксным лечением рекомендуется проведение манометрии пищевода высокого разрешения [81] (**УУР А, УДД — 1**).

Проведение МВР, в том числе в комбинации с импедансометрией, позволяет исключить

состояния, симптоматически имитирующие ГЭРБ, например ахалазию кардии, синдром руминации, отрыжку [81, 92].

Пациентам с гиперконтрактивным пищеводом, функциональной болью в грудной клетке, ГЭРБ с нормальной функцией ПЖП хирургическое лечение не показано. Более того, наличие в дооперационном периоде гипермоторной дискинезии может быть предиктором развития боли в грудной клетке после фундопликации [81].

При выявлении неэффективной перистальтики пищевода необходимо проведение исследования резерва сократительной способности пищевода (тест быстрых глотков) с целью оценки риска развития возникновения осложнений в постоперационном периоде после антирефлюксного хирургического лечения, в частности прогрессирования ослабления перистальтики и развития дисфагии [92, 93].

Определение резерва сократительной способности пищевода методом теста быстрых глотков рекомендуется проводить в дополнение к основному протоколу МВР, в том числе перед оперативным лечением [100]. Отсутствие резерва сократительной активности пищевода, особенно у пациентов с неэффективной перистальтикой, может служить предиктором увеличения времени пищеводно-го клиренса и % времени с $\text{pH} < 4$, нарушения транзита болюса, в постоперационном периоде развития обструкции ПЖП и прогрессирования ослабления перистальтики [62, 64, 65, 68]. При диагностике 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 [81, 101].

Отсутствие перистальтики пищевода можно рассматривать как относительное противопоказание для проведения хирургического антирефлюксного лечения [102].

- Пациентам с ГЭРБ после антирефлюксной хирургии для оценки эффективности хирургического лечения (определение состоятельности фундопликационной манжеты, исключение рецидива ГПОД) и возможных осложнений (при жалобах на дисфагию) может быть рекомендовано проведение манометрии пищевода [90] (**УУР С, УДД — 3**).

При сохранении жалоб или их рецидиве после проведенного оперативного лечения следует проверить функционирование фундопликационной манжеты для исключения необходимости повторного вмешательства вследствие ее несостоятельности, а также выявления других причин персистенции симптомов. Предложены нормативные значения для постоперационной оценки проходимости ПЖП [103].

- Пациентам с ГЭРБ для определения уровня расположения НПС перед установкой зонда для pH/pH -импедансометрии рекомендуется

проведение манометрии пищевода [57] (**УУР А, УДД — 1**).

Следует устанавливать pH -датчик на уровне 5 см выше края НПС, что минимизирует его смещение в желудок во время глотков. Манометрия пищевода является предпочтительным методом, с помощью которого локализуется уровень верхнего края НПС. При контрольной флюороскопии точность установки pH -датчика подтверждается в 95% случаев [104].

2.3. Иные диагностические исследования

В диагностике ГЭРБ может быть использован такой метод, как импедансная планиметрия [105–107].

Внедрение методов эндоскопии высокого разрешения (HD), узкоспектральной эндоскопии (NBI), увеличительной эндоскопии, в том числе — в сочетании с NBI, помогает обнаружить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода с целью прицельного взятия биопсии для гистологического исследования [108–110]. При выявлении метаплазированного эпителия в пищеводе все большее значение приобретает метод эндоскопии — осмотра окрашенной 1%-ным раствором метиленового синего с увеличением $\times 520$, позволяющий верифицировать диагноз пищевода Баррета и дисплазии эпителия без выполнения биопсии [111–113]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода (эндосонография) служит основной методикой, позволяющей выявлять эндодиффитно растущие опухоли и признаки ахалазии (**УУР С, УДД — 5**).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию

Лечение пациентов ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и интенсивностью симптомов. Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений. У пациентов с пищеводом Баррета целью является профилактика прогрессирования и развития дисплазии и АКП [114].

Лечение должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводно-го клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развился в течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90–98%. Из этого следует обязательная необходимость поддерживающего лечения [115, 116].

Лечение ГЭРБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку пищевода и снижающих барьерную функцию пищеводно-желудочного перехода, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Пациенты с неосложненным течением ГЭРБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при развитии осложнений, необходимости дообследования с целью верификации диагноза (например, при рефрактерном течении), тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

3.1. Диетотерапия и изменение образа жизни

• Всем пациентам с ГЭРБ рекомендуется изменение образа жизни (снижение массы тела при ее избытке, прекращение курения, избегание ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление) и диетотерапия (**УУР С, УДД — 5**).

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь необходимо снизить массу тела, если она избыточна [117], и прекратить курение [118, 119]. Пациентам следует избегать переедания; они должны прекратить прием пищи за два часа до сна [120]. В то же время не следует увеличивать число приемов пищи: необходимо соблюдать трех-, четырехразовое питание и тщательно избегать так называемых «перекусов». Рекомендации по частому дробному питанию не обоснованы.

Важно максимально избегать ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление (ношения тугих поясов, корсетов и бандажей, поднятия тяжестей более 8–10 кг на обе руки, работ, сопряженных с наклоном туловища вперед, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса). Поднятие изголовья кровати необходимо для пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении [121, 122].

Диетические рекомендации должны быть строго индивидуальны с учетом тщательного анализа анамнеза пациента. Целесообразно избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жирной пищи, шоколада, кофе. Необходимо максимально ограничить употребление алкоголя, очень горячей или холодной еды и газированных напитков [118].

Больных нужно предупредить о побочном действии препаратов, которые снижают тонус НПС (нитраты, антагонисты кальция группы нифедипина, теofilлин, прогестерон, антидепрессанты),

а также могут сами явиться причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин) [123].

3.2. Консервативное лечение

Антациды и алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны в быстром устранении симптомов [124, 125] (**УУР А, УДД — 1**).

Антацидные средства — алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — магалдрат 400 или 800 мг и симетикон 20 или 40 мг, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг применяют в лечении умеренно выраженных и нечасто возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни [124, 126–128].

Комбинированный препарат, содержащий магалдрат и симетикон, способен быстро нейтрализовать соляную кислоту и длительно поддерживать стабильный уровень pH, очень активно связывать соли желчных кислот [125]. При его применении наблюдается исчезновение симптомов у большинства пациентов с ГЭРБ [129] (**УУР А, УДД — 1**).

Алгинаты, создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, способны уменьшать количество гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [130]. Доказана фармакологическая совместимость данных средств с антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ [130–132] (**УУР А, УДД — 1**).

Антациды и алгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, затем «по требованию». Данных, свидетельствующих о возможности их постоянного применения, недостаточно [133, 134] (**УУР В, УДД — 2**).

Эзофагопротекторы — новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки. Комбинация натрия гиалуроната и хондроитина сульфата натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе компонента Полосамер 407, обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса гиалуроновая кислота — хондроитина сульфат с поверхностью стенки пищевода, способствуя ее защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода, в том числе при комбинированном применении

с ИПП. Следует принимать по 1 пакетику (10 мл) после еды и на ночь. В клинических исследованиях доказана эффективность при применении в течение 4–5 недель [135–140] (**УУР А, УДД — 1**).

Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обладает свойством адгезии за счет поверхностно-активного компонента Полоксамера 407 [141]. Показано сродство низкомолекулярной гиалуроновой кислоты к рецепторам клеточной стенки CD44, HMMR и молекулам межклеточной адгезии [142]. Благодаря адгезии и фиксации на слизистой оболочке пищевода данное медицинское изделие оказывает механическую защиту, защитное и заживляющее действие на поврежденную слизистую. Доказано ингибирующее действие хондроитина сульфата на протеолитическую активность пепсина [143]. Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата способствует заживлению эрозий пищевода [144], в том числе в сочетании с ИПП [135, 136]. При такой комбинации полное купирование симптоматики наблюдается достоверно чаще, чем при монотерапии ИПП [135, 136].

Прокинетики. Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания. Они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, уменьшая количество ПРНПС, улучшая пищеводный клиренс за счет стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики повышают тонус НПС и ускоряют эвакуацию из желудка. Наибольший эффект они оказывают при сочетании ГЭРБ и ФД [145].

- Прокинетики могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП [146–152] (**УУР А, УДД — 1**).

Важную роль в патогенезе ГЭРБ играют нарушения моторики пищевода и желудка: увеличение числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, снижение пищеводного клиренса, повышение внутрижелудочного давления. Эти факторы, а также наблюдающийся в ряде случаев неокислотный характер рефлюктата, оправдывают применение прокинетиков в лечении данного заболевания [145]. Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков при ГЭРБ и включавших 2403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИПП способствовало более существенному уменьшению выраженности клинических симптомов и числа эпизодов рефлюкса [147].

Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшает количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного

сфинктера [148–151]. При использовании итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно усиливает сократительную активность НПС и моторику желудка, ускоряет желудочную эвакуацию, восстанавливает гастродуоденальную координацию [149, 153] и оказывает достоверное влияние на купирование изжоги [154]. Итоприд в комбинации с рабепразолом доказано улучшает клиническое течение хронического кашля, обусловленного ГЭРБ [155].

Препарат тримебутин в дозе 100–200 мг 3 раза в день применяется для купирования изжоги и отрыжки при лечении неэрозивной рефлюксной болезни. Он нормализует скорость опорожнения желудка у пациентов с его замедленным опорожнением: время от момента поступления пищи в желудок до начала эвакуации пищи из желудка существенно уменьшается [156, 157]. Тримебутин способствует более выраженному купированию эзофагита и симптоматики ГЭРБ в сочетании с ИПП, чем при монотерапии ИПП. При такой комбинации полное купирование симптоматики наблюдается достоверно чаще [158]. Также отмечено более выраженное действие комбинации тримебутина и ИПП по сравнению с монотерапией ИПП, в отношении нормализации показателей качества жизни и суточного мониторингирования pH в пищеводе [159, 160].

- При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ эффективно назначение ингибиторов протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [133, 134] (**УУР А, УДД — 1**). Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. При наличии единичных эрозий пищевода (А степень) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае, может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол в дозе 20 мг в день [161–163] (**УУР А, УДД — 1**), или эзомепразол 40 мг в день [111, 164] (**УУР А, УДД — 1**), или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, или декслансопразол в дозе 60 мг [165–168] (**УУР А, УДД — 1**), или пантопразол 40 мг в день) желателен с проведением контрольного эндоскопического исследования. При выявлении множественных эрозий пищевода (В–D степени эзофагита), а также осложнений ГЭРБ, курс лечения любым препаратом из груп-

пы ИПП должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности терапии можно добиться 90–95 % эффективности. При необоснованном сокращении курса лечения множественных эрозий пищевода до 4-х недель частота их заживления оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений [115, 116]. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, может быть рекомендован прием ИПП дважды в день. При этом следует учитывать, что данная дозировка не утверждена в инструкциях по применению данных препаратов. Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить, как минимум, в течение 16–24 недель. При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы также в полной дозе [169–171] (**УУР А, УДД — 1**).

ИПП эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается, и они исчезают у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и неэрозивной рефлюксной болезнью. В отсутствие эрозий пищевода для лечения НЭРБ возможно назначение половинной дозы ИПП: в том числе, рабепразола в дозе 10 мг один раз в день при курсовом лечении, а также при приеме по требованию, что является фармакоэкономически оправданным [172–174] (**УУР А, УДД — 1**), а также декслансопразола 30 мг один раз в день [175, 176] (**УУР А, УДД — 1**).

Рекомендуется применять индивидуальный подход к назначению антисекреторной терапии и выбору препарата при лечении больных ГЭРБ, основанный на тщательном анализе клинической картины и данных эзофагогастродуоденоскопии. В первую очередь, анализируются жалобы больного, в частности изжога (кроме изжоги могут приниматься во внимание и другие доказанные симптомы ГЭРБ). Критериями оценки жалоб служат: частота их возникновения: редко (1–2 р/нед.) и часто (>2 р/нед.), а также длительность существования: небольшая (<6 месяцев) и значительная (>6 месяцев). При оценке статуса пациента и анамнеза учитываются мужской пол и возраст старше 50 лет как факторы риска развития рецидива, указания на наличие эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС в прошлом, причем существенное значение имеет степень существовавшего ранее эрозивного эзофагита. При оценке статуса больного также следует обратить внимание на наличие избыточной массы тела (ИМТ > 25) и ожирения (ИМТ > 30) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Необходимо исключить наличие симптомов тревоги: дисфагии, похудания, анемии.

Следует учитывать особенности отдельных антисекреторных препаратов. Блокаторы H₂ рецепторов не должны использоваться в качестве терапии первой линии в связи с гораздо меньшей эффективностью по сравнению с ИПП [177].

Благодаря высокой константе диссоциации pK_a, рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [178–182]. Фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии [183, 184], высокую частоту заживления эрозий пищевода [172] и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при приеме по требованию [163, 183, 184] (**УУР А, УДД — 1**).

Эзомепразол благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 обладает большой биодоступностью и предсказуемым контролем секреции соляной кислоты [185], длительно поддерживая уровень pH > 4, что обеспечивает эффективность терапии НЭРБ и эрозивного эзофагита [164, 186–191]. Лекарственная форма таблетки эзомепразола MUPS (мультипартикулярная система доставки), покрытой кислотоустойчивой оболочкой, обеспечивает быстрое и предсказуемое всасывание независимо от приема еды. Возможность растворения в воде таблетки MUPS может быть удобна пациентам с дисфагией и при использовании через назогастральный зонд [192, 193].

Декслансопразол — единственный ИПП с модифицированным высвобождением активного вещества. Его капсула включает два типа гранул, высвобождающих активное вещество в зависимости от pH в разных областях тонкой кишки через 1–2 часа и через 4–5 часов после приема препарата [194–197]. Двойное отсроченное высвобождение активного вещества позволяет пролонгировать его действие и способствует снижению секреции соляной кислоты в течение продолжительного времени. Пролонгирование эффекта декслансопразола способствует эффективному контролю ночных симптомов ГЭРБ [198, 199] (**УУР А, УДД — 1**).

В целом ИПП демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (<2%), среди которых могут наблюдаться диарея, головная боль, тошнота [200, 201]. При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует также учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз (хотя применение ИПП не должно рассматриваться как самостоятельный и независимый фактор риска развития остеопороза [202, 203]), избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония среди пациентов

из групп риска, в первую очередь старше 65 лет [204–206]. При длительном лечении ИПП возможно назначать по требованию и прерывистыми курсами [207, 208]. Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ и об ее отмене должно приниматься индивидуально с учетом стадии эзофагита, имеющихся осложнений, возраста пациента, прогноза заболевания, а также стоимости и безопасности лечения ИПП. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома 450 [161, 173, 209], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у полиморбидных пациентов, минимизируя риск межлекарственного взаимодействия, что важно при необходимости длительных курсов (пищевод Баррета, эрозивный эзофагит C/D) [210–212] (**УУР А, УДД — 1**).

Нет необходимости определения инфекции *H. pylori* и, тем более, ее эрадикации при ГЭРБ. Однако следует определить наличие инфекции *H. pylori* и провести ее эрадикацию при назначении терапии ИПП на длительный срок [213].

Необходимо особо подчеркнуть то, что симптоматическое улучшение при терапии ИПП может иметь место и при других заболеваниях, в том числе злокачественном новообразовании желудка, поэтому необходимо исключить такие заболевания.

При осложненных формах ГЭРБ возможно применение коротких курсов внутривенных форм ИПП, преимуществами которых является быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови.

Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 недель) лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [214, 215].

Наиболее распространенной причиной, приводящей к уменьшению эффекта от проводимой терапии, является недостаточная приверженность больных к лечению, то есть несоблюдение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни и правилам приема ИПП. На соблюдение (или несоблюдение) предписанных врачом рекомендаций влияет, прежде всего, наличие симптомов и их тяжесть, знание основ патогенеза заболевания, сопутствующая терапия, побочные эффекты, возраст, социально-экономический статус, мотивация больного. Безусловно, выполнение рекомендаций врача, в том числе по режиму питания, нормализации массы тела, следует считать фундаментом успешного лечения. Неэффективность терапии нередко наблюдается также при неправильном назначении и несоблюдении дозировки ИПП и сроков терапии [216].

Фактором развития рефрактерной ГЭРБ является генетический полиморфизм CYP2C19. Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами. В настоящее время выделен еще один тип метаболизаторов по изоферменту CYP2C19, названный «ультрабыстрым», который может встречаться в европейской популяции. В отдельных случаях такие больные нуждаются в применении высоких доз антисекреторных препаратов, что должно быть верифицировано с помощью 24-часовой pH-метрии [217, 218].

Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [31–33], что является дополнительным фактором, predisposing к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося гастроэзофагеального рефлюкса. Двойной механизм действия рабепразола — кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами: стимуляция секреции муцинов и повышение их концентрации в слизи пищевода, обеспечивает его дополнительные терапевтические преимущества [219, 220] (**УУР С, УДД — 4**).

Действие ребамипида, заключающееся в регуляции синтеза простагландинов через ЦОГ-2 опосредованные механизмы, влиянии на ЭФР, повышении экспрессии белков плотных межклеточных контактов в эпителиальных клетках СО, снижении уровня ИЛ-8 и свободных радикалов кислорода, направлено на защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и восстановление ее естественных барьерных свойств. Согласно данным ряда клинических исследований, эффективность комбинации ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. В настоящее время проводится активное изучение и выработка рекомендаций по методике применения ребамипида у пациентов с ГЭРБ, что оправдано ввиду наличия у этого препарата уникального механизма действия, направленного на устранение основных этапов патогенеза заболевания, существенно увеличивающего эффективность лечения ГЭРБ [221].

Причиной неэффективности ингибиторов секреции соляной кислоты может быть наличие слабokислого рефлюкса, а также преобладание в рефлюктате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой, когда изжога и другие симптомы ГЭРБ возникают в результате действия на слизистую оболочку пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов. Рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50% больных ГЭРБ, кислый — с желчным компонентом имеет место в 39,7% случаев, и 10,3% больных имеют желчный рефлюкс [68]. Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие слизистую оболочку пищевода, представлены

желчными кислотами, лизолецитином и трипсином. Из них наиболее хорошо изучена роль желчных кислот, которым, по-видимому, принадлежит основная роль в патогенезе повреждения пищевода при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе (ДГЭР).

При смешанном рефлюксе (кислый с желчным компонентом) ИПП оказывают клинический эффект не только вследствие подавления собственно кислотопродукции, но и за счет уменьшения общего объема желудочного секрета, что ведет к уменьшению объема рефлюктата. Однако повышение доз ИПП с целью купирования симптоматики в таком случае не показано.

В случае ДГЭР могут быть назначены в различных комбинациях (в комбинации с ИПП) следующие препараты: антациды, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота, ребамипид (**УУР С, УДД — 4**).

При неэффективности лечения пациентов с ГЭРБ в течение 4 недель следует провести подтверждение наличия гастроэзофагеального рефлюкса с помощью объективного метода исследования 24-часовой рН-импедансометрии [43, 222].

Пациенты с сохраняющимися симптомами, у которых при проведении рН-импедансометрии не обнаруживаются патологические рефлюксы и отсутствует корреляция рефлюксов с возникновением симптомов, скорее всего, страдают не ГЭРБ, а так называемой «функциональной изжогой» [223].

3.3. Хирургическое лечение

Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Баррета с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при неосложненном течении. Хирургическое лечение ГЭРБ может быть более эффективным у тех пациентов ГЭРБ, у которых имеются типичные проявления ГЭРБ и их лечение с помощью ИПП тоже эффективно [59, 224]. При неэффективности ИПП, а также при внепищеводных проявлениях хирургическое лечение также будет менее эффективным.

Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно лишь совместно с опытным в данной области хирургом, если выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни, доказано (с помощью рН-импедансометрии) наличие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса, а с помощью манометрии пищевода отсутствие больших дефектов перистальтики грудного отдела пищевода.

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

- Диспансерное наблюдение пациентов с эзофагитом без пищевода Баррета рекомендуется проводить 1 раз в 6 месяцев в течение 3 лет с момента последнего обострения (Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 г. № 1344 н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»)) (**УУР С, УДД — 5**).

- Пациентам с пищеводом Баррета рекомендуется диспансерное наблюдение для предупреждения АКП и ранней диагностики дисплазии эпителия, сроки которого определяются наличием и степенью дисплазии.

Пациентам с верифицированным диагнозом пищевода Баррета при выявлении дисплазии низкой степени необходимо назначить ИПП с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный прием полной дозы ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, необходимо назначить двойную дозу ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного. Более подробные алгоритмы ведения больных с пищеводом Баррета изложены в специальных клинических рекомендациях [47].

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

5.1. Особенности лечения ГЭРБ при беременности

Лечение ГЭРБ у беременных представляет непростую задачу и требует индивидуального подбора терапии с учетом потенциального вреда лекарственных средств. Универсальными можно считать рекомендации по изменению образа жизни, а также приему алгинатов при необходимости и после консультации с врачом. Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности во всех trimestрах беременности, эти препараты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных [225–227] (**УУР А, УДД — 1**). Поскольку алгинаты почти не имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но и кормящим женщинам.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. (ред.) Болезни пищевода. М.: Трида-Х; 2000. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. (eds). Oesophageal disorders. Moscow: Triada-X; 2000 (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шентулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. М., 2013. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Gastroesophageal reflux disease. Guidelines in diagnosis and treatment. Moscow; 2013 (In Russ.).]
- Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология и Гепатология: новости, мнения, обучение. 2013;1:2–9. [Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. Further guidelines in therapy of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology and Hepatology: news, opinions, training. 2013;1:2–9 (In Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2003;5(2):43. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease in medical practice: a current approach. Russian Medical Journal. Digestive diseases. 2003;5(2):43 (In Russ.).]
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Антоненко О.М., Щербенков И.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (учебно-методическое пособие). М.: ВУНЦМЗ РФ, 2000. [Mayev I.V., Vyyuchnova Ye.S., Lebedeva Ye.G., Dicheva D.T., Antonenko O.M., Shcherbenkov I.M. Gastroesophageal reflux disease. A teaching course. Moscow: VUNTCMZ, Russian Federation; 2000 (In Russ.).]
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., M Quigley E., N J Tytgat G., et al. Nonerosive reflux disease — defining the entity and delineating the management. Digestion. 2008;78(1):1–5. DOI: 10.1159/000151248
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum. 2013;15(8):30–4. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to aspects in therapy. Consilium medicum. 2013;15(8):30–4 (In Russ.).]
- Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Баррета. Архив патологии. 2011;73(3):21–6. [Zayratyants O.V., Mayev I.V., Smolyannikova V.A., Movtaye-va P.R. Morbid anatomy of Barret's esophagus. Archive of Pathology. Arkh pat. 2011;73(3):21–6 (In Russ.).]
- Зайратьянц О.В., Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.Р. Проблемы современной гастроэнтерологии: пищевод Баррета. Клиническая и экспериментальная морфология. 2012;2:9–16. [Zayratyants O.V., Zayratyants G.O., Movtayeva P.R. Current gastroenterology: Barret's esophagus. Clinical and Experimental Morphology. Klin i eksper morfol. 2012;2:9–16 (In Russ.).]
- Chandrasoma P.T., DeMeester T.R. GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Burlington: Academic Press; 2006.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. М.: Шико; 2011. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Pishchevod Barreta [Barrett's esophagus]. Moscow: Shiko; 2011 (In Russ.).]
- Richter J.E., Friedenber F.K. Gastroesophageal Reflux Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed., 2015.
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Mayev I.V., Yurenev G.L., Vyyuchnova Ye.S., Andreyev D.N., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. Gastroesophageal reflux disease. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.).]
- Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. Dis Mon. 2020;66(1):100848. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63(6):871–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
- Savarino E., Marabotto E., Bodini G., Pellegatta G., Coppo C., Giambruno E., et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2017;63(3):175–83. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхаков РА, и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Iu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). Therapeutic Archive. Ter Arkh. 2011;83(1):45–50 (In Russ.).]
- Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. Dis Esophagus. 2016;29(2):159–65. DOI: 10.1111/dote.12310
- Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М., 1999. 273 с. [Gallinger Yu.I., Godzhello E.A. Surgical esophageal endoscopy. Moscow; 1999. 273 p. (In Russ.).]
- Дронова О.Б., Казан И.И., Третьяков А.А., Мищенко А.Н. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оренбург; 2008. 90 с. [Dronova O.B., Kagan I.I., Tretyakov A.A., Mishchenko A.N. Diagnostics of gastroesophageal reflux disease. Orenburg; 2008. 90 p (In Russ.).]
- 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 ideas about the role of disorders of the motor function of the esophagus in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2010;27(2):13–9 (In Russ.).]
- Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты. РМЖ. 2002;10(4):200–5. [Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T. Clinical pharmacology of gastroesophageal reflux disease. RMJ. 2002;10(4):200–5. (In Russ.).]
- Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol. 1999;231:20–8.
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Терапевтический архив. 2019;91(8):127–34. [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. Therapeutic Archive. 2019;91(8):127–34 (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000390

26. Дронова О.Б., Мирончев О.А. Анатомо-эндоскопические особенности пищевода-желудочного перехода и их клиническое значение. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2007;3–4:40–2. [Dronova O.B., Mironchev O.A. Anatomy and endoscopy of esophagogastric junction: a clinical assessment. Reconstructive and Plastic Surgery. Vopr rekonstrukt i plastich khir. 2007;3–4:40–2 (In Russ.)].
27. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2013;23(5):4–14. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. The clinical role of gastro-intestinal motor function investigation: the past, present and future. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2013;23(5):4–14 (In Russ.)].
28. Трухманов А.С. Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2012;9:80–3. [Trukhmanov A.S. Impact of dopamine receptor antagonists on gastrointestinal motor function. Practicing Physician. Lech vrach. 2012;(9):80–3 (In Russ.)].
29. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2012;21(2):14–21. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzakhaya N.L., Ivashkin V.T. Esophageal clearance disorders at gastroesophageal reflux disease and their treatment options. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2012; 21(2):14–21 (In Russ.)].
30. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;(5):37–42. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. The role of protective factors of esophageal mucosa in gastroesophageal reflux disease treatment. Klin perspekt gastroenterol gepatol. 2014; (5):37–42 (In Russ.)].
31. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M., Edmunds M.C., McCallum R.W. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. Dig. Dis. Sci. 1994;39:2523–9. DOI: 10.1007/BF02087685
32. Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. Gastroenterol. Hepatol. 2011;9(1):55–9. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.211
33. Van Roon A.H., Mayne G.C., Wijnhoven B.P.L., Watson D.I., Leong M.P., Neijmanet G.E. et al. Impact of gastro-esophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa. J. Gastrointest. Surg. 2008;12:1331–40. DOI: 10.1007/s11605-008-0522-y
34. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(1):91–102. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x
35. Tsoukali E., Sifrim D. Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease Ann Gastroenterol. 2013;26:1–6.
36. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Digestion. 2007;132(3):883–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.032
37. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприта гидрохлорида) в ее лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 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.)].
38. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305
39. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии болезней пищевода. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2016;26(3):11–6. [Yevsyutina Y.V., Ivashkin V.T. Microbiome in development of esophageal diseases. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(3):11–6 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-11-16
40. Румянцев Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А. и др. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(4):36–46. [Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., et al. Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(4):36–46 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46
41. Румянцев Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(1):78–88. [Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(1):78–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88
42. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of GERD. Am J Gastroenterol. 2006;101:1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
43. Tytgat G.N., McColl K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:249–56. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x
44. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308–12. DOI: 10.1038/ajg.2012.444
45. Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002. [Roschina T.V. Gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma. Dissertation thesis (Cand. Sci., Med.). Moscow; 2002 (In Russ.)].
46. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E., Kang J-Y., Woodcock A., Dettmar P., et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro oesophageal reflux disease. Gut. 2015;64:373–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
48. Shaheen N.J., Weinberg D.S., Deaberg T.D., Chou R., Qaseem A., Shekelle P., et al. Upper endoscopy for gas-

- troesophageal reflux disease: Best practice advice from the clinical guidelines of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;157:803–16. DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008
49. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Yaoita T., Nishise S., Ueno Y. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(2):87–102. DOI: 10.1007/s12328-017-0725-4
 50. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias A., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
 51. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I., Furuta G.T., Liacouras C.A., Katzka D.A., et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679–92. DOI: 10.1038/ajg.2013.71
 52. Dellon E.S., Speck O., Woodward K., Covey S., Rusin S., Shaheen N.J., et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol.* 2015;28:383–90. DOI: 10.1038/modpathol.2014.110
 53. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(6):84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(6):84–98 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
 54. Заиратьянц О.В., Кононов А.В. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Zayratyants O.V., Kononov A.V. Barrett's esophagus. Clinical recommendations of the Russian Society of Pathologists. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.)]. <http://www.patolog.ru>
 55. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Kang J., Watson P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
 56. Saleh C.M.G., Smout J.P.M., Bredenoord A.J. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:195–200.
 57. 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;66:1–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115
 58. O'Boyle C.J., Watson D.I., DeBeaux A.C., Jamieson G.G. Preoperative prediction of long-term outcome following laparoscopic fundoplication. *ANZ J Surg.* 2002;72:471–5. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2002.02455.x
 59. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. *JAMA.* 2011;305:1969–77. doi: 10.1001/jama.2011.626.
 60. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., 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
 61. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13067. DOI: 10.1111/nmo.13067
 62. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;6:55–68. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. The clinical significance of 24-hour pH-metry in diagnosis and treatment efficacy estimation at esophageal and gastric diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(6):55–68 (In Russ.)].
 63. Джахая Н.Л., Трухманов А.С., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Возможности 24-часового мониторингирования рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2012;1:23–30. [Dzhakhaya N.L., Trukhmanov A.S., Kon'kov M.Yu., Sklyanskaya O.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Potential of 24-hour esophageal pH monitoring in diagnosis and evaluation of treatment efficacy in GERD. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2012;(1):23–30 (In Russ.)].
 64. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии: пособие для врачей. 2-е изд. М.; 2015. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. Long-term intragastric pH-metry for practitioner: manual for doctors. 2nd ed. Moscow; 2012. 16 p. (In Russ.)].
 65. Hirano I., Richter J.E., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:668–85. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00936.x
 66. Villa N., Vela M.F. Impedance-pH testing. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42:17–26. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.11.003
 67. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40:161–6. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023
 68. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутриводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2013;(2):4–12. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2013;(2):4–12 (In Russ.)].
 69. Charbel S., Khandwala F., Vaezi M.F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:283–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41210.x
 70. Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al. Prevalence of extraoesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
 71. Lechien J.R., Akst L.M., Hamdan A.L., Schindler A., Karkos P.D., Barillari M.R., et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762–82. DOI: 10.1177/0194599819827488
 72. Lee J.S., Jung A.R., Park J.M., Park M.J., Lee Y.C., Eun Y.G. Comparison of characteristics according to reflux type in patients with laryngopharyngeal reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11:141–5. DOI: 10.21053/ceo.2017.00577
 73. Wang A.J., Liang M.J., Jiang A.Y., Lin J.K., Xiao Y.L., Peng S., et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux detected by 24-hour combined impedance and pH monitoring in healthy Chinese volunteers. *J Dig Dis.* 2011;12:173–80. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x
 74. Patterson N., Mainie I., Rafferty G., McGarvey L., Heaney L., Tutuian R., et al. Nonacid reflux episodes

- reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:414–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3
75. Шенгулин А.А., Сторонова О.А. Чрезмерная отрыжка — самостоятельный синдром или дополнительный симптом функциональной диспепсии? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(3):55–60. [Sheptulin A.A., Storonova O.A. Excessive Belching: a Separate Syndrome or Another Symptom of Functional Dyspepsia? *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(3):55–60 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-55-60
 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. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
 78. Patel A., Sayuk G.S., Kushnir V.M., Chan W.W., Gyawali C.P. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcome on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):513–21. DOI: 10.1111/nmo.12745
 79. 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., Zaborovsky 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
 80. Francis D.O., Goutte M., Slaughter J.C., Garrett C.G., Hagaman D., Holzman M.D., et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2011;121(9):1902–9. DOI: 10.1002/lary.21897
 81. Pauwels A., Boeckstaens 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
 82. Galvani C., Fisichella P.M., Gorodner M.V., Perretta S., Patti M.G. Symptoms are a poor indicator of reflux status after fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg.* 2003;138:514–9. DOI: 10.1001/archsurg.138.5.514
 83. Broeders J.A., Bredenoord A.J., Hazebroek E.J., Broeders I.A.M.J., Gooszen H.G., Smout A.J.P.M. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut.* 2011;60:435–41. DOI: 10.1136/gut.2010.224824
 84. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей. М.: Медпрактика; 2018. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. 24-hour pH-impedance. Differential diagnosis of functional esophageal disorders. A physician's manual. Moscow: Medpraktika; 2018 (In Russ.)].
 85. Hemmink G.J., Bredenoord A.J., Weusten B.L., Monkelbaan J.F., Timmer R., Smout A.J. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2446–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02033.x
 86. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2019;29(2):35–44. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. New Parameters for Impedance-pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Predicting its Severity. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(2):35–44 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
 87. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Furnari M., Martinucci I., et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29(11): 10.1111/nmo.13116. DOI: 10.1111/nmo.13116.
 88. Frazzoni M., Manta R., Mirante V.G., Mirante V.G., Conigliaro R., Frazzoni L., Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastroesophageal reflux disease — A 24 h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):399–406, e295. DOI: 10.1111/nmo.12080
 89. 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
 90. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(3):61–88 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
 91. 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
 92. 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): 10.1111/nmo.13104. DOI: 10.1111/nmo.13104.
 93. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., et al. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477
 94. 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., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Therapeutic Archive.* 2018;90(5):93–100 (In Russ.)].
 95. 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., Ovsepyan 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. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(4):23–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-23-35

96. *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
97. *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;102:1056–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01138.x
98. *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/nmo13584
99. *Reddy CA, Patel A, Gyawali CP.* Impact of symptom burden and health-related quality of life (HRQOL) on esophageal motor diagnoses. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):10.1111/nmo.12970. DOI:10.1111/nmo.12970
100. *Min Y.W., Shin I., Son H.J., Rhee P.* 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
101. *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
102. *Smout A., Fox M.* Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(1):40–7. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01831.x
103. *Weijenborg 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
104. *Monés J., Clavé P., Mearin F.* Esophageal pH monitoring: are you sure that the electrode is properly placed? *Am J Gastroenterol.* 2001;96:975–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03680.x
105. *Smeets F.G., Keszhelyi D., Bouvy N.D., Masclee A.A.M., Conchillo J.M.* Does measurement of esophagogastric junction distensibility by EndoFLIP predict therapy-responsiveness to endoluminal fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:255–64. DOI: 10.5056/jnm14111
106. *Kwiatek M.A., Pandolfino J.E., Hirano I., Kahrilas P.J.* Esophagogastric junction distensibility assessed with an endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP). *Gastrointest Endosc.* 2010;72:272–8. DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.069
107. *Hirano I., Pandolfino J.E., Boeckxstaens G.E.* Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):325–34. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.022
108. *Hoffman A., Basting N., Goetz M., Tresch A., Mudter J., Biesterfeld S., et al.* High-definition endoscopy with i-Scan and lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. *Endoscopy.* 2009;41:103–12. DOI: 10.1055/s-0028-1119469
109. *Sharma P., Wani S., Bansal A., Hall S., Puli S., Mathur S., et al.* A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133:454–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.006
110. *Swager A., Curvers W.L., Bergman J.J.* Diagnosis by endoscopy and advanced imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:97–111. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.11.011
111. *Thekkekk N., Anandasabapathy S., Richards-Kortum R.* Optical Molecular Imaging for Detection of Barrett's-associated Neoplasia. *World J Gastroenterol.* 2011;17(1):53–62. DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.53
112. *Singh R., Yeap S.P.* Endoscopic Imaging in Barrett's Esophagus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(4):475–85. DOI: 10.1586/17474124.2015.983080
113. *Pirogov S., Sokolov V., Kaprin A., Volchenko N.N., Karpova E.S., Pavlov P.V., et al.* Endocytoscopy – novel endoscopic diagnostics approach: principles and procedure. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(4):12–21.
114. *Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F., Hiltz S.W., Black E., Modlin I.M., et al.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1383–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045
115. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1473–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x
116. *Schindlbeck N.E., Klauser A.G., Berghammer G., Londong W., Müller-Lissner S.A.* Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 1992;33:1016–9. DOI: 10.1136/gut.33.8.1016
117. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A. Jr.* Body-mass index and symptoms of gastro esophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006;354:2340–8. DOI: 10.1056/NEJMoa054391
118. *Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B.* Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166:965–71. DOI: 10.1001/archinte.166.9.965
119. *Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., Lagergren J.* Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):175–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.176
120. *Piesman M., Hwang I., Maydonovitch C., Wong R.K.H.* Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2128–34. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01348.x
121. *Stanciu C., Bennett J.R.* Effects of posture on gastroesophageal reflux. *Digestion.* 1977;15:104–9. DOI: 10.1159/000197991
122. *Hamilton J.W., Boisen R.J., Yamamoto D.T., Wagner J.L., Reichelderfer M.* Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci.* 1988;33:518–22. DOI: 10.1007/BF01798350
123. *Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):135–40. [Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Osadchuk M.A. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Terapevticheskie arkhiv.* 2019;91(8):135–40 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000228
124. *Sulz M.C., Manz M., Grob P., Meier R., Drewe J., Beglinger C.* Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity – a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial. *Digestion.* 2007;75(2–3):69–73. DOI: 10.1159/000102627
125. *McCafferty D.F., Woolfson A.D.* A Comparative Assessment of a New Antacid Formulation Based on Magaldrate. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.*

- 1983;8(4):349–55. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb01058.x
126. *Трухманов А.С., Громова О.А.* Магалдрат — уникальный антацид нового поколения. Обоснование целесообразности использования антацидов в клинической практике: гастроэнтеролог и фармаколог. Эффективная фармакотерапия. 2018;16:52–4. [Trukhmanov A.S., Gromova O.A. Magaldrat, a unique new generation antacid. Validation of antacids in clinical practice: a gastroenterologist's and pharmacologist's view. Effective Drug Therapy. 2018;16:52–4 (In Russ.)].
 127. *Vatier J., Célice-Pingaud C., Farinotti R.* Interests of the 'artificial stomach' techniques to study antacid formulations: comparison with in vivo evaluation. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12(6):573–83. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00989.x
 128. *Simoneau G.* Absence of rebound effect with calcium carbonate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1996;21(4):351–7. DOI: 10.1007/BF03189738
 129. *Giannini E.G., Zentilin P., Dulbecco P., Iiritano E., Bilardi C., Savarino E., et al.* A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Digestive diseases and sciences.* 2006;51(11):1904–9. DOI: 10.1007/s10620-006-9284-0
 130. *Kwiatk M.A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J.* An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:59–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x
 131. *Thomas E., Wade A., Crawford G., Jenner B., Levinson N., Wilkinson J.* Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) — a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:595–602. DOI: 10.1111/apt.12640
 132. *Dettmar P.W., Hampson F.C., Taubel J., Lorch U., Johnstone L.M., Sykes J., et al.* The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. *Int J Clin Pract.* 2007;61(10):1654–62. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01524.x
 133. *Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C., Moayyedi P.* Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;18(2):CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2
 134. *Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B.* Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:143–53. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x
 135. *Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A.* Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:3272–8.
 136. *Savarino V., Pace F., Scarpignato C., Esoxx Study Group.* Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease — efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):631–42. DOI: 10.1111/apt.13914
 137. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И.* Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. Терапевтический архив. 2019;91(8):4–11. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Shaburov R.I. Current achievements in gastroesophageal reflux disease therapy: protecting oesophagus. Therapeutic Archive. 2019;91(8):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387
 138. *Di Simone M.P., Baldi F., Vasina V., Scorrano F., Bacci M.L., Ferrieri A., et al.* Barrier effect of Esoxx on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:103–7. DOI: 10.2147/CEG.S31404
 139. *Carrasco E., López-Campos F., Sastre-Gallego S., Barriónuevo P., Martín M., Vallejo C., et al.* How Efficacious is Ziverel® for Symptomatic Relief of Acute Radiation-Induced Esophagitis? Retrospective Study of Patients Receiving Oncologic Treatment. *Canc Therapy & Oncol Int J.* 2017;7(5):555724. DOI: 10.19080/CTOIJ.2017.07.555724
 140. *Iannitti T., Morales-Medina J.C., Merighi A., Boarino V., Laurino C., Vadalà M., et al.* A hyaluronic acid and chondroitin sulfate-based medical device improves gastritis pain, discomfort, and endoscopic features. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2018;8:994–9. DOI: 10.1007/s13346-018-0531-7
 141. *Бариев Э.А.* Разработка состава и технологии производства лекарственной формы налоксона гидрохлорида в виде спрея: дис. ... канд. фарм. наук. М.: 2017. [Bariev E.A. Development of the composition and production technology of the dosage form of naloxone hydrochloride in the form of a spray. Author's abstract. MD degree thesis. Moscow; 2017 (In Russ.)].
 142. *Guelfi G., Stefanetti V., Zampini D., Oommen O.P., Brecchia G., Dall'Aglia C., et al.* Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating. *Scientific reports.* 2017;7:10355. DOI: 10.1038/s41598-017-09872-0
 143. *Трапков В.А.* Исследование биофизических механизмов противоязвенного действия хондроитина сульфата: дис. ... канд. биол. наук. Купавна; 1984. [Trapkov V.A. Biophysical mechanisms of chondroitin sulfate antulcer effect. Dissertation thesis (Cand. Sci., Med.).. Kupavna; 1984 (In Russ.)].
 144. *Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D.* Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med.* 2009;9(4):241–7.
 145. *Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А.* Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(1):71–7 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77
 146. *Champion M.C.* Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol.* 1997;11:55B–65B.
 147. *Ren L., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2412–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412
 148. *Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210–4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210
 149. *Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A.* Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(4):350–6.
 150. *Chun B.J., Lee D.S.* The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1385–90. DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8
 151. *Федорченко Ю.Л.* Сравнительная характеристика прокинетики при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;5:42–8. [Fedorchenko Yu.L. Comparative assessment of prokinetic therapy for gastroesophageal reflux disease in patients

- with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. Eksp i klin gastroenterol. 2013;5:42–8 (In Russ.).]
152. *Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Абдулхаков С.Р., Агафонова Н.А. и др.* Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2019;29(6):7–14. [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkova V.A., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A., et al. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(6):7–14 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14
 153. *Babu S.* Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. *Indian Practitioner.* 2003;56(12):827–30.
 154. *Минушкин О.Н., Лошчина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008;3:20–4. [Minushkin O.N., Loschinina Yu.N. Efficacy of Ganaton in GERD therapy. *Effective Drug Therapy in Gastroenterology.* 2008;3:20–4 (In Russ.).]
 155. *Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y., Hijikata H., Fukumitsu K., Asano T., et al.* Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *Journal of Asthma.* 2019;15:1–9. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204
 156. *Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С. и др.* Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(5):67–76. [Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov C.S., et al. Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the “TREND” Observational Study. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(5):67–76 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76
 157. *Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Mentese T.* The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Annals of nuclear medicine.* 1999;13(4):231–4. DOI: 10.1007/BF03164897
 158. *Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A.* Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepato-gastroenterology.* 2002;49(43):193–7.
 159. *Шапорова Н.Л., Пиджимян В.П., Дудина О.В., Яблонская В.Н., Саркисян С.Р.* Применение тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016;1:67–71. [Shapорова N.L., Pidjmyan V.P., Dudina O.V., Yablonskaya V.N., Sarkisyan S.R. Application of trimebutine in treatment of gastroesophageal reflux disease in smoking patients. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2016;1:67–71 (In Russ.).]
 160. *Gosselin A.* Effect of Debridat on gastroesophageal reflux as measured by prolonged pH metry. *Gaz Med France.* 1982;89:22.
 161. *Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L., FAST Trial Investigators.* Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:445–54. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x
 162. *Caos A., Moskovitz M., Dayal Y., Perdomo C., Nieces-tro R., Barth J.* Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic Relapse of erosive or ulcerative Gastroesophageal Reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology.* 2000;95(11):3081–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03179.x
 163. *Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Hahne W.* Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-esophageal reflux disease. *Eur Journ of Gastroenterology and Hepatology.* 2000;12:889–97. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00008
 164. *Трухманов А.С., Румянцева Д.Е.* Тактика ведения пациентов с разными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия.* Consilium Medicum. 2019;1:7–12. [Trukhmanov A.S., Rumiantseva D.E. Management of patients with various type gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology. Surgery. Intensive Care.* Consilium Medicum. 2019;1:7–12 (In Russ.).] DOI: 10.26442/26583739.2019.1.190242
 165. *Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O’Neil J., Perez M.C.* Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(3):247–53. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.021
 166. *Howden C.W., Larsen L.M., Perez M.C., Palmer R., Atkinson S.N.* Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(9):895–907. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04119.x
 167. *Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O’Neil J., Atkinson S.N.* Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(7):742–54. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03954.x
 168. *Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N., et al.* Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(7):731–41. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03933.x
 169. *Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M.* Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: A double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:50–6. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00860-8
 170. *Vigneri S., Termini R., Leandro G., Badalamenti S., Pantalena M., Savarino V., et al.* A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 1995;333:1106–10. DOI: 10.1056/NEJM199510263331703
 171. *Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B., Kuo B., Castell D.O.* Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40mg daily. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1235–40. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00426.x
 172. *Miner P., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S.* Rabeprazole in Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *The American Journal Of Gastroenterology.* 2002; 97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x
 173. *Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D., Trial Investigators.* Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:181–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01999.x
 174. *Hughes D., Bodger K., Bytzer P., de Herdt D., Dubois D.* Economic Analysis of On-Demand Maintenance Therapy with Proton Pump Inhibitors in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(10):1031–41. DOI: 10.2165/00019053-200523100-00006

175. Fass R., Chey W.D., Zakko S.F., Andhivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C., et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1261–72. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04013.x
176. Peura D., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1303–11. DOI: 10.1111/apt.12504
177. Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A., Lau J., Numans M.E. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub5
178. Robinson M., Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drug.* 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004
179. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J. Biol Chem.* 1997;272:22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
180. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. cokinetic profiles of PPIs can influence their safety Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001;234:3–11. DOI: 10.1080/003655201753265389
181. Kromer W., Kruger U., Huber R., Hartmann M., Steini-jans V.W. Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and control over acid secretion and onset of symptom biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998;56:57–70. DOI: 10.1159/000028183
182. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum A.L. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
183. Horn J. Review article: understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors — focus on pKa and metabolism. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Symposium Series.* 2006;2:340–50. DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.00065.x
184. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x
185. Scott J.L., Dunn C.J., Mallarkey G., Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 2002;62(10):1503–38. DOI: 10.2165/00003495-200262100-00006
186. Miner P. Jr, Katz P.O., Chen Y., Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way cross-over study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2616–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08783.x
187. Miner P. Jr, Katz P.O., Chen Y., Sostek M. Reanalysis of intragastric pH results based on updated correction factors for Slimline® and Zinetics™ 24 single-use pH catheters. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):404–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00401_3.x
188. Lind T., Rydberg L., Kyleback A., Jonsson A., Andersson T., Hasselgren G., et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:861–7. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00813.x
189. Li M.J., Li Q., Sun M., Liu L. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8120. DOI: 10.1097/MD.00000000000008120
190. Kahrlas P.J., Falk G.W., Johnson D.A., Schmitt C., Collins D.W., Whipple J., et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(10):1249–58. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00856.x
191. Richter J.E., Kahrlas P.J., Johanson J., Maton P., Breiter J.R., Hwang C., et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):656–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x
192. Bhad M.E., Abdul S., Jaiswal S., Chandewar A.V. MUPS Tablets — A Brief Review. *International Journal of PharmTech Research.* 2010;2(1):847–55.
193. Шиндина Т.С., Максимов М.Л., Кропова О.Е. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний. *РМЖ.* 2014;22(20):1459–63. [Shindina T.S., Maksimov M.L., Kropova O.E. Proton pump inhibitors in therapy for acid-base disorders. *RMJ.* 2014;22(20):1459–63 (In Russ.)].
194. Kulkula M., Wu J., Perez M.C. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in adolescents with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):41–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31822a323a
195. Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S.N., Darcy M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):627–38. DOI: 10.1185/03007990802693883
196. Zhang W., Wu J., Atkinson S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;132(52):487A.
197. Behm B.W., Peura D.A. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:439–45. DOI: 10.1586/egh.11.37
198. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:25–35. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25
199. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N., et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):421–31. DOI: 10.1038/ajg.2010.458
200. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
201. Moayyedi P., Delaney B., Forman D. Gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Evid.* 2005;14:567–81.
202. Targownik L.E., Lix L.M., Leung S., Leslie W.D. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896–904. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.014
203. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., Dentino A., Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1209–18. DOI: 10.1038/ajg.2011.113
204. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1269–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x

205. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., Cho E., Park S.M., Lee K. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310–9. DOI: 10.1503/cmaj.092129
206. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1165–77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x
207. Lind T., Havelund T., Lundell L., Glise H., Lauritsen K., Pedersen S.A., et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis — a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:907–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x
208. Pace F., Tonini M., Pallotta S., Molteni P., Porro G.B. Systematic review: Maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand”. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:195–204. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03381.x
209. Ogawa R., Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):509–33. DOI: 10.2165/11531320-000000000-00000
210. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5
211. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Alim Pharmacol Ther*. 2005;22:193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x
212. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(3):18–26. [Zaborovskiy A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(3):18–26 (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26
213. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю. и др. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(3):26–32. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. *Helicobacter pylori* infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases (Literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):26–32 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32
214. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4–12. [V.T. Ivashkin, I.V. Maev, A.S. Trukhmanov, D.E. Rumyantseva. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):4–12. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12
215. Roman S., Mion F. Refractory GERD, Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. DOI: 10.1016/j.coph.2018.09.001
216. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;28:1682–3. [Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Management of refractory GERD patients. *RMJ*. 2015;28:1682–3 (In Russ.)].
217. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31:716–26. DOI: 10.1111/jgh.13233
218. Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A., et al. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:165–84. DOI: 10.1007/s40291-013-0028-5
219. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S., et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig. Dis. Sci*. 2009;54:2137–42. DOI: 10.1007/s10620-008-0589-z
220. Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshiba S. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: *Proc. 10* World Congress of Gastroenterol*. Los Angeles, 1994.
221. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568. [Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S., Gonik M.I. Rebamipide in gastroesophageal reflux disease therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 92(4):98–104 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568
222. Pandolfino J.E., Vela M.F. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:917–30. DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.022
223. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблемы ноцицепции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и лечение раздраженного пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):118–24. [Sablin O.A., Ilchishina T.A. Nociception in gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment of irritable oesophagus. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):118–24 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh2018908118-124
224. Wileman S.M., McCann S., Grant A.M., Krukowski Z.H., Bruce J. Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17(3):CD003243. DOI: 10.1002/14651858.CD003243.pub2
225. Strugala V., Bassin J., Swales V.S., Lindow S.W., Dettmar P.W., Thomas E.C.M. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *International Scholarly Research Network Obstetrics and Gynecology*. 2012(9):481870. DOI: 10.5402/2012/481870
226. Lindow S.W., Regnell P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;57(3):175–9.
227. Mandel K.G., Daggy B. P., Brodie D. A., Jacoby H. I. Review article: alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000;14:669–90. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x

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) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 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) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: troukh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Лапина 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) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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>

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ovzair@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair 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 Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander S. Trukhmanov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair 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>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair 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>

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>

Oleg V. Zayratyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Pathology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: ovzair@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Дронова Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультета последипломной подготовки специалистов ДПО ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mdc2005@yandex.ru; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ 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>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pirogov@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Сайфутдинов Рафик Глимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии КГМА филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

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.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 191014, г. Санкт Петербург, Литейный проспект, д. 56.
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) 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>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8(a)mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Olga B. Dronova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery, Orenburg State Medical University.
Contact information: mdc2005@yandex.ru; 460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6.

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Research in 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>

Sergei S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center.
Contact information: pirogov@mail.ru; 125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy Proezd, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Rafik G. Sayfutdinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital and Outpatient Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbancorp@mail.ru; 420012, Kazan, Mushtari str., 11.

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru; 191014, St. Petersburg, Liteyniy prospekt, 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair 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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Dmitriy N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Research in Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8(a)mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Поступила: 25.05.2020 Принята: 29.06.2020 Опубликовано: 30.08.2020

Submitted: 25.05.2020 Accepted: 29.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

[illegible]

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



Совместный прием ИПП и Гевискон®
Двойное Действие способствует
улучшению качества жизни пациентов³
с первых дней терапии.⁴

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года.

¹ По данным с официального сайта ГРЛС grls.rusminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

² Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Мец, Г. В. Фальк, 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 Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // Врач. – 2014. - № 10. С. 22-26.

⁴ Ивашкин В.Т., Маев В.И., Труханов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75-95.

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 4х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4х 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, молочнокислотной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001587; ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенклизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** май 2020 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенклизер Хэлскэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕРАПИИ, ДАЖЕ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ¹

Результат

Максимальное повышение pH с 1 дня терапии по сравнению с другими ИПП^{2,3}

Защита

Низкий риск лекарственных взаимодействий¹



1. Пахомова И.Г. Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере. Медицинский совет 2019, №4.

2. Ивашкин В.Т., Немытин Ю.В., Макаров Ю.С. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью//Клин. персп. гастр., гепатол.-2002.-№5.-с.19-22

3. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing; comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol. 17. № 12. - P. 1507-1514

4. Стоимость терапии 16 рублей в день при ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с H.pylori. Средняя взвешенная цена по данным IQVIA, февраль 2020



16
рублей
в день⁴