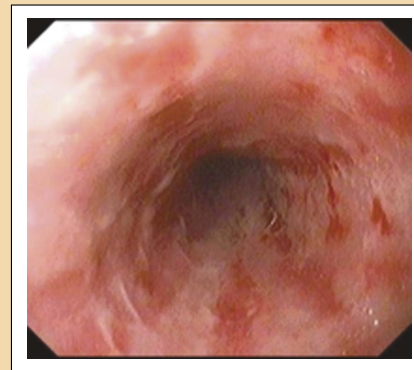
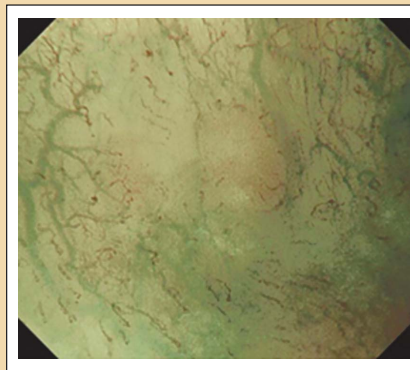
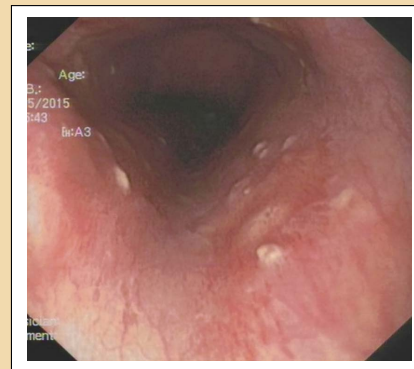
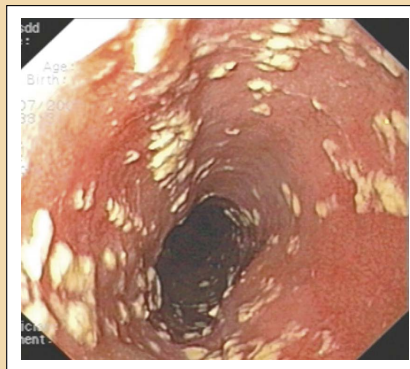




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Инфекционный эзофагит. Пояснения на с. 63–83
Infectious esophagitis. See pp. 63–83

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 метеоризма; 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)

№ 5 • 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: 25.10.2020

«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: 25.10.2020

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

К.В. Ивашкин, Е.А. Изатуллаев, В.Р. Корнеева

Желудочная цитопротекция как основа защиты и восстановления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии7

Оригинальные исследования

О.П. Алексеева, С.В. Криштопенко, А.А. Алексеева

Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника18

О.А. Сваткова, А.А. Шептулин

Причины ошибок в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника в общей врачебной практике26

Ю.П. Успенский, О.С. Мирзоев, Ю.А. Фоминых, А.А. Гнутов, С.В. Полюшкин

Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования30

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой

Роль микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени42

Клинические наблюдения

Н.Б. Губергриц, Э.Л. Бондарь, Е.А. Дядык, Э.В. Бережная, Ю.Э. Чирков, Н.В. Беляева, Г.М. Лукашевич, Т.Л. Можина

Синдром Абернети в сочетании с синдромом Жильбера49

П.С. Андреев, С.Е. Каторкин, О.Е. Давыдова

Беременность и благополучный исход родов у пациентки 37 лет с дивертикулярной болезнью ободочной кишки58

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук, И.В. Маев, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, А.Н. Макушина, С.С. Пирогов, О.В. Зайратьянц, О.П. Алексеева, Д.Н. Андреев, Т.Л. Лапина, А.В. Ткачев, Ю.П. Успенский, А.А. Шептулин

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита63

Информация

А.А. Шептулин

Информация о 26-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе и заседании Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации84

Исправления

Исправление к статье: Маевская М.В. и др., «Влияние урсodeзоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ»88

Contents

Reviews

- Konstantin V. Ivashkin, Eldos A. Izatullaev, Vasilisa R. Korneeva*
Gastric Cytoprotection as Basis of Gastrointestinal Mucosa Protection and Repair
in Erosive Ulcerative Lesions of Various Aetiologies7

Original articles

- Olga P. Alekseeva, Sergey V. Krishtopenko, Anastasia A. Alekseeva*
Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage
in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases18
- Olga A. Svatkova, Arkadiy A. Sheptulin*
Sources of Bias in Common Diagnosis of Chronic Inflammatory Bowel Diseases26
- Yuriy P. Uspenskiy, Olimbek S. Mirzoev, Yuliya A. Fominykh, Alexander A. Gnutov, Sergey V. Polyushkin*
Efficacy of Kolofort in Combined Functional Gastroenterological Pathology: an Open Study30

National college of gastroenterology, hepatology

- Tatyana S. Krolevets, Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoy*
The Role of the Microbiome and Intestinal Mucosal Barrier in the Development
and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease42

Clinical cases

- Natalia B. Gubergrits, Eleonora L. Bondar, Elena A. Dyadyk, Elina V. Berezhnaya, Yuri E. Chirkov,
Nadezhda V. Byelyayeva, Galina M. Lukashevich, Tatiana L. Mozhyna*
Abernethy Malformation in Combination with Gilbert's Syndrome49
- Pavel S. Andreev, Sergey E. Katorkin, Olga E. Davydova*
Pregnancy and Healthy Childbirth in a 37 Year-Old Patient with Diverticular Disease58

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Nikolay D. Yuschuk, Igor V. Maev, Alexander S. Trukhmanov, Olga A. Storonova,
Anastasia N. Makushina, Sergey S. Pirogov, Oleg V. Zayratyants, Olga P. Alekseeva, Dmitriy N. Andreyev,
Tatyana L. Lapina, Alexander V. Tkachev, Yuriy P. Uspenskiy, Arkadiy A. Sheptulin*
Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association
on Diagnosis and Treatment of Infectious Esophagitis63

Information

- Arkady A. Sheptulin*
Information about the 25th Anniversary of the United Russian Gastroenterology Week and the Meeting
of the Special Committee by the RF Ministry of Health on the Gastroenterology Speciality84

Erratum

- Erratum: Mayevskaya M.V. et al., "An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation,
Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients
with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study"88



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА НА 2021 ГОД

МЕРОПРИЯТИЕ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО И ФОРМА ПРОВЕДЕНИЯ
 Образовательная программа «Вебинары РГА»	Два раза в неделю: вторник и четверг, 15.00 мск	Онлайн
XXXVIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Желудок 2021. Метаболическая организация функций желудка»	4 февраля	Онлайн
119 Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	23–25 апреля	Онлайн (возможно проведение в очном формате)
XXXIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы»	3 июня	Москва, гостиница «Холидей Инн Сокольники»
Конгресс Европейского общества нейрога- строэнтерологии и моторики «NeuroGASTRO 2021»	2-4 сентября	Бухарест, Румыния
XL Всероссийская научно-практическая моно- тематическая конференция «Пищевод 2021»	16 сентября	Москва
Объединенная Европейская гастроэнтероло- гическая неделя	2–6 октября	Вена, Австрия
XXVII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	18–20 октября	Москва
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь–ноябрь (дата проведения будет уточнена)	Москва
XLI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2021»	2 декабря	Москва

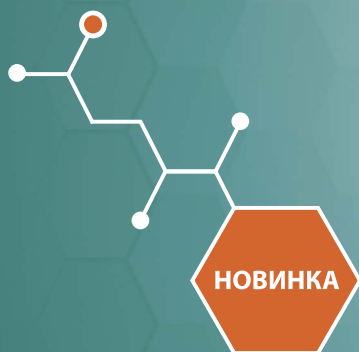
www.gastro.ru

GASTRAREX® ГАСТРАРЕКС®

СТРАТЕГИЯ МЯГКОЙ ЗАЩИТЫ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНΙΑ
ХЛОРИД СПОСОБСТВУЕТ:

- **Защите и регенерации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки¹⁻³**
- **Улучшению секреторной функции¹⁻³**
- **Нормализации кислотности³**



НОВИНКА



1. Asha D. Patel and N. K. Prajapati. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. /Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012, 4 (1): 209-215.

2. А.П. Нестерова, Н.С. Тайц. «Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни». Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973, с.53-60

3. В.Е. Анисимов и соавт. «Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.» Витамин U (S – Метилметионин) Природа, свойства, применение. Издательство «Наука», Москва, 1973, с. 64-71.



RU.77.99.11.003.E.005122.11.18 от 20.11.2018

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Желудочная цитопротекция как основа защиты и восстановления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии

К.В. Ивашкин^{1,*}, Е.А. Изатуллаев², В.Р. Корнеева¹

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

² Казахстанский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Центр гастроэнтерологии и эндоскопической диагностики, Астана, Республика Казахстан

Цель: проанализировать механизм действия и эффективность защиты слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в рамках актуальных схем лечения на примере метилметионинсульфония (витамина U) и представить возможности его применения при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии.

Основные положения. Понятие «гастропротекция» включает в себя не только предотвращение повреждения при воздействии агрессивных агентов, но и ускорение процессов заживления в условиях сохраненной секреции соляной кислоты. Простагландины (ПГ) и SH-антиоксиданты служат ключевыми медиаторами «гастропротекции» при остром и хроническом повреждении. SH-содержащие эндогенные субстанции (L-цистеин, D,L-метионин, GSH) и экзогенные молекулы (метилметионинсульфония хлорид (MMSC), N-ацетилцистеин) предотвращают повреждение благодаря своей способности поглощать/нейтрализовывать свободные радикалы, образующиеся при клеточном повреждении под воздействием ксенобиотиков, ингибировать экспрессию TNF-α, уменьшать аспирин-индуцированную адгезию лейкоцитов к эндотелию, стимулировать высвобождение муцина. В эксперименте MMSC предотвращал этанол-индуцированное повреждение СО ЖКТ, стимулировал высвобождение муцина и перераспределение его на поверхность СО, в клинических исследованиях MMSC успешно поддерживал ремиссию дуоденальной язвы.

Заключение: для усиления основных схем лечения и поддержания ремиссии при эрозивно-язвенном поражении верхних отделов ЖКТ в качестве вспомогательного средства могут выступать препараты, оказывающие защитное воздействие на гастродуоденальную слизистую оболочку, в частности метилметионинсульфония хлорид (витамин U).

Ключевые слова: желудочная цитопротекция, витамин U, метилметионинсульфония хлорид, простагландины, SH-антиоксиданты

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке ООО «Юнифарм».

Для цитирования: Ивашкин К.В., Изатуллаев Е.А., Корнеева В.Р. Желудочная цитопротекция как основа защиты и восстановления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-1>

Gastric Cytoprotection as Basis of Gastrointestinal Mucosa Protection and Repair in Erosive Ulcerative Lesions of Various Aetiologies

Konstantin V. Ivashkin^{1,*}, Eldos A. Izatullaev², Vasilisa R. Korneeva¹

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

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Astana, Kazakhstan

Aim. Assessment of efficacy and the mechanism of action of gastrointestinal mucosa (GM) protection in current treatment settings with methylmethionine-sulfonium chloride (vitamin U) to illustrate its applicability in erosive ulcerative lesions of various aetiologies.

Key points. Aside to damage prevention in exposure to aggressive agents, gastroprotection implies healing promotion under the preserved level of hydrochloric acid secretion. Prostaglandins (PG) and SH-antioxidants are key mediators of gastroprotection in acute and chronic damage. SH-containing endogenous substances (L-cysteine, D,L-methionine, GSH) and exogenous molecules (methylmethionine-sulfonium chloride (MMSC), N-acetylcysteine) prevent damage due to the ability to absorb/neutralise free radicals released in xenobiotic-triggered cell damage, inhibit TNF- α expression, reduce the aspirin-induced leukocyte-endothelium adhesion and stimulate mucin release. In experiment, MMSC prevented the ethanol-induced GM damage, stimulated mucin release and its redistribution on the GM surface; in clinical trials, MMSC effectively facilitated remission in duodenal ulcer.

Conclusion. Preparations exerting a protective effect on gastroduodenal mucosa, such as methylmethionine-sulfonium chloride (vitamin U), may improve basic treatment settings and facilitate remission in erosive ulcerative lesions of upper gastrointestinal tract.

Keywords: gastric cytoprotection, vitamin U, methylmethionine-sulfonium chloride, prostaglandins, SH-antioxidants

Conflict of interest: the work was supported by "Unifarm" LLC.

For citation: Ivashkin K.V., Izatullaev E.A., Korneeva V.R. Gastric Cytoprotection as Basis of Gastrointestinal Mucosa Protection and Repair in Erosive Ulcerative Lesions of Various Aetiologies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-1>

Частота выявления инфекции *Helicobacter pylori* в различных регионах РФ достигает 65–92 % в соответствии в актуальными на сегодняшний день «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» [1]. Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» [2] сообщают о том, что в 2016 г. в РФ было зарегистрировано 19,2 млн людей с заболеваниями костно-мышечной системы, большинство из которых в составе базовой терапии принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а в 2019 г. объем продаж этих лекарственных средств (ЛС) составил более 530 млн упаковок (по данным IQVIA (IMS Health and Quintiles), 2019). Таким образом, наиболее значимыми этиологическими факторами развития поражения слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются инфекция *H. pylori* (с ней ассоциированы хронический гастрит, язвенная болезнь и другие заболевания) и НПВП (НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия и др.). Несмотря на высокую эффективность разработанных схем эрадикационной терапии *H. pylori*, включающих пути преодоления резистентности к антибиотикам, не все задачи возможно решить при их помощи. Стабилизация патологического процесса, предотвращение прогрессирования морфологических изменений СО, стимуляция процессов регенерации и метаболизма, а также восстановление функционального состояния желудка и его поддержание на должном уровне в период ремиссии требуют дополнительных мер по защите слизистой ЖКТ. Все вышеперечисленное способствует повышению колонизационной резистентности желудка и препятствует повторному инфицированию [3]. Рассматривая проблему НПВП-гастропатии, стоит отметить, что не менее чем в 40–50 % случаев кровотечения из верхних отделов ЖКТ, потребовавшие эндоскопического

гемостаза, обусловлены приемом НПВП [4, 5]. Несмотря на широкое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) для профилактики кровотечений, этот подход не является универсальным: по данным E. Washio и соавт., применение ИПП повышает риск развития НПВП-энтеропатии [6]. В таких обстоятельствах в арсенале специалистов должны присутствовать дополнительные препараты для защиты СО ЖКТ с различными механизмами действия, направленными на повышение устойчивости СО к неблагоприятным воздействиям. Все это укладывается в рамки современной концепции 4P-медицины (predictive, preventive, personalized, participatory), где приоритетным является индивидуальный, учитывающий особенности каждого пациента подход к лечению [7].

Данный обзор преследует **цель** проанализировать механизм действия и эффективность защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в рамках актуальных схем лечения на примере метилметионинсульфония (витамина U) и представить возможность его применения при эрозивно-язвенном поражении различной этиологии.

Эволюция представлений о желудочной цитопротекции

Для формирования полноценной картины стоит рассмотреть историю желудочной цитопротекции с момента первого описания этого явления А. Роберт в конце 1970-х. Интересно, что первоначальной задачей ученого было продемонстрировать клиническую значимость препарата простагландина (ПГ) как нового антисекреторного ЛС, выпущенного на рынок фармацевтической компанией Upjohn [8, 9]. А. Роберт и его коллеги практически случайно обнаружили, что малые дозы ПГ предотвращают развитие не только аспирина-индуцированных эрозий, но и алкоголь-индуцированного геморрагического поражения СО желудка на животной модели, причем этот эффект реализовался в условиях сохраненной кислотопродукции. Результаты этих

открытий были описаны в ряде работ [8, 9, 11], где этому феномену дано определение «*желудочная цитопротекция*», подразумевающее предотвращение повреждения желудка, индуцированного химическими (этанол, кислоты, основания, гипертонические растворы) или физическими агентами (высокие температуры), при применении субтерапевтических доз ПГ [10, 11]. Эти важные выводы привлекли внимание научных сообществ разных стран и послужили стимулом для дальнейших исследований. Р.Н. Guth и соавт. первыми показали, что «*цитопротективными*» свойствами обладают не только ПГ, но и некоторые другие препараты (циметидин, пропантелин в дозах, не угнетающих желудочную секрецию) [12]. Этот факт натолкнул S. Szabo и соавт. на закономерное предположение:

если вещества с разной химической структурой выступают в роли «*цитопротекторов*», то в основе может лежать единый эндогенный механизм действия (гормональная регуляция / антиоксидантные свойства сульфгидрильной группы SH). Немногим позже в серии экспериментов на крысах было доказано, что желудочная цитопротекция, вызванная ПГ и циметидином, была обусловлена эндогенным синтезом глюкокортикоидов, поскольку после адреналэктомии (но не после тиреоидэктомии и овариоэктомии) эффект цитопротекции исчезал, а затем восстанавливался при введении глюкокортикоидов (но не минералокортикоидов) [13, 14]. За этим последовало и еще одно важное открытие: гастротоксические препараты/яды истощают запас глутатиона (GSH, ключевого антиоксидантного фактора),

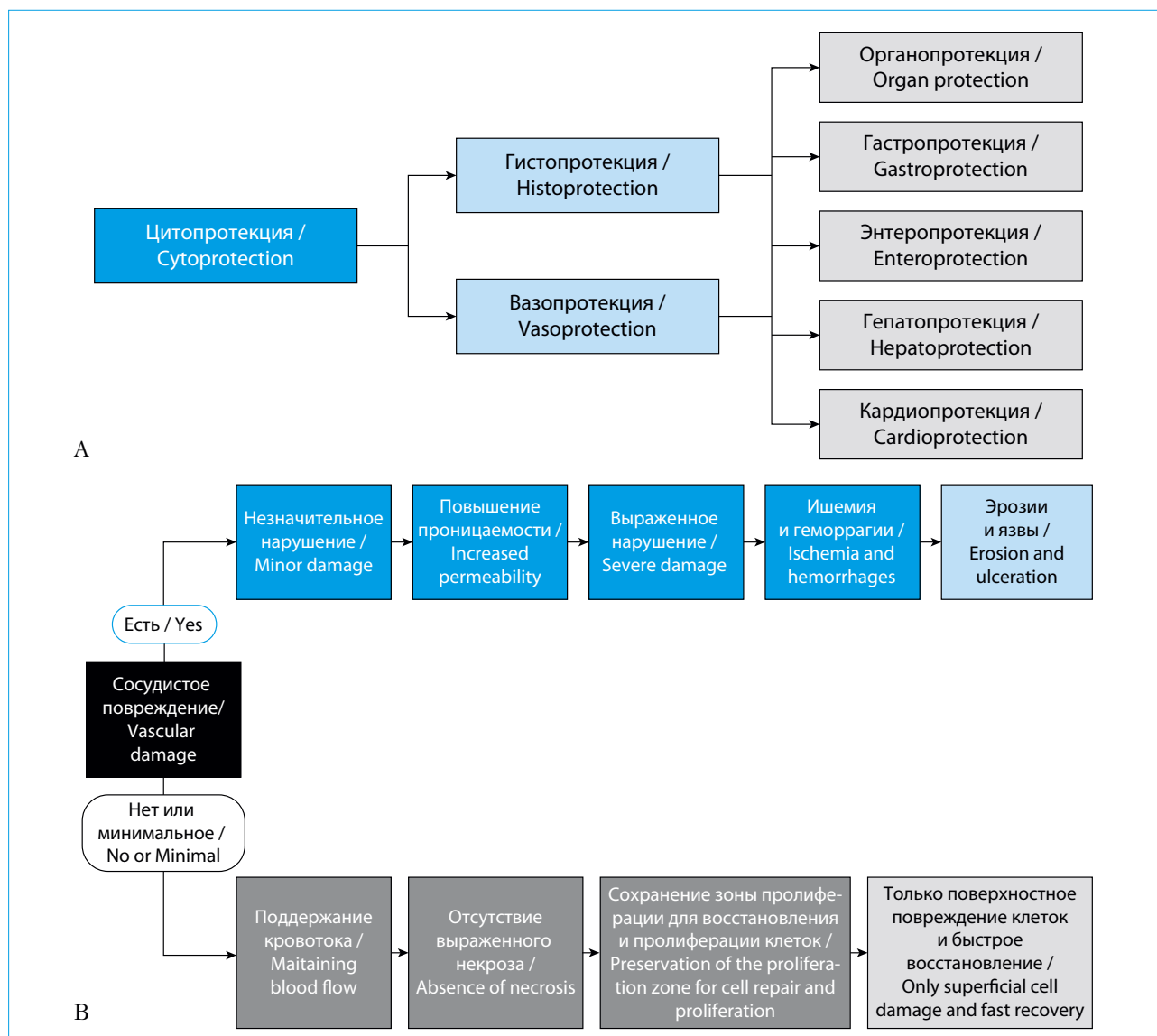


Рис. 1. Основа для эволюции понятия «желудочная цитопротекция»: последовательность сосудистых изменений и связанных с ними нарушений слизистой оболочки с гастропротекторной предварительной обработкой (А) или без нее (В)

Fig. 1. Rationale of “gastric cytoprotection”: sequence of vascular changes and associated mucosal lesions with (A) and without (B) gastroprotective pre-treatment

содержащегося в слизистой оболочке желудка крыс, а введение SH-содержащих препаратов (L-цистеин, N-ацетилцистеин, цистеамин, метионин), в свою очередь, предотвращало этанол- и кислот-индуцированное повреждение СО ЖКТ у крыс [14, 15]. Дальнейшая работа в области «желудочной цитопротекции» в 1980-х годах преподнесла «большой сюрприз», так как стало известно, что предотвращение повреждения СО ЖКТ не только реализуется опосредованно (т.е. через эндогенные модуляторы — глюкокортикоиды и SH-антиоксиданты), но и морфологически ограничено макроскопическим уровнем. А. Robert и соавт. рассматривали только макроскопические препараты СО ЖКТ через 1 час после введения ПГ. Какова была картина на микроскопическом уровне? Ответы на этот вопрос содержатся в работах E.R. Lacy и S. Ito [16, 17], а также S. Szabo и соавт. [18, 19]: каждый из коллективов авторов, изучавших разные агенты, независимо друг от друга пришел к выводу, что SH-антиоксиданты [18, 19] и ПГ [16, 17] предотвращали только возникновение геморрагий и некроза, но не повреждение покровного эпителия. Дальнейшие гистологические исследования выявили, что при премедикации практически любым известным на то время «цитопротектором» (циметидином, ПГ, SH-антиоксидантами) повреждения, индуцированные этанолом, были минимизированы за счет того, что патологические процессы не захватывали эндотелий субэпителиально расположенных сосудов, а сохранившиеся шеечные клетки из ямок

в течение часа мигрировали на поверхность СО, тем самым закрывали ее поверхностные дефекты [16, 17]. Из этого следует, что «цитопротекторы» предотвращают острое сосудистое повреждение и последующее кровотечение, а не неизбежную гибель клеток желудочного эпителия [18]. Исследования с применением световой и электронной микроскопии также подтверждали данный факт [18, 19]. Таким образом, было предложено считать термин «цитопротекция» некорректным, так как клетки желудочного эпителия неминуемо гибнут под воздействием агрессивных факторов, одновременно при этом происходит быстрая репарация, что обеспечивается сохраняющимся адекватным кровоснабжением СО ЖКТ. Обеспечение же нормального кровотока в капиллярах является основной функцией «протекторов». Результатом этих взаимодействий служит сохранение нормальной гистологической структуры и функции желудка, то есть «гастропротекция» [14].

В настоящее время общепринятой считается концепция о том, что местные защитные факторы СО ЖКТ представляют собой единую систему и включают три уровня: предэпителиальный (слизисто-бикарбонатный слой), эпителиальный (покровный эпителий, гистологический барьер) и субэпителиальный (микроциркуляторное русло) [20]. Более развернутая характеристика уровней представлена в таблице 1 [21]. Не стоит упускать из внимания наличие и центрального звена регуляции защиты СО ЖКТ, открытого в первой половине 1980-х годов (рис. 2).

Таблица 1. Защитные факторы слизистой оболочки желудка

Table 1. Gastric mucosa protective factors

Уровень Level	Характеристика Character
Предэпителиальный Pre-epithelial	Компоненты желудочного сока (HCl, IgA) Components of gastric acid (HCl, IgA)
	Непрерывный слой слизи, муцин и фосфолипиды Unstirred mucus layer, mucin and phospholipids
	Бикарбонаты, механизм ощелачивания при приеме пищи Bicarbonate, alkaline tide
	ПГ, стимулирующие синтез слизи и бикарбонатов PGs inducing mucus and bicarbonate production
Эпителиальный Epithelial	Непрерывный слой эпителиальных клеток, треоидные пептиды, белки иннантного иммунитета Continuous layer of surface epithelial cells, trefoil peptides, innate immunity peptides
	Постоянное быстрое обновление желудочного эпителия, факторы роста, ингибиторы апоптоза (сурвивин) Continuous epithelium renewal, growth factors, apoptosis inhibitors (survivin)
	Стимуляция заживления эпителия ПГ PG-induced epithelium repair
Субэпителиальный Subepithelial	Микроциркуляторное русло Mucosal microcirculation
	Клетки эндотелия, вазодилататоры (NO, ПГ ₂) Endothelial cells, vasodilators (NO, PGI ₂)
	Стимуляторы ангиогенеза (PDGF, dFGF) Angiogenesis stimulators (PDGF, dFGF)

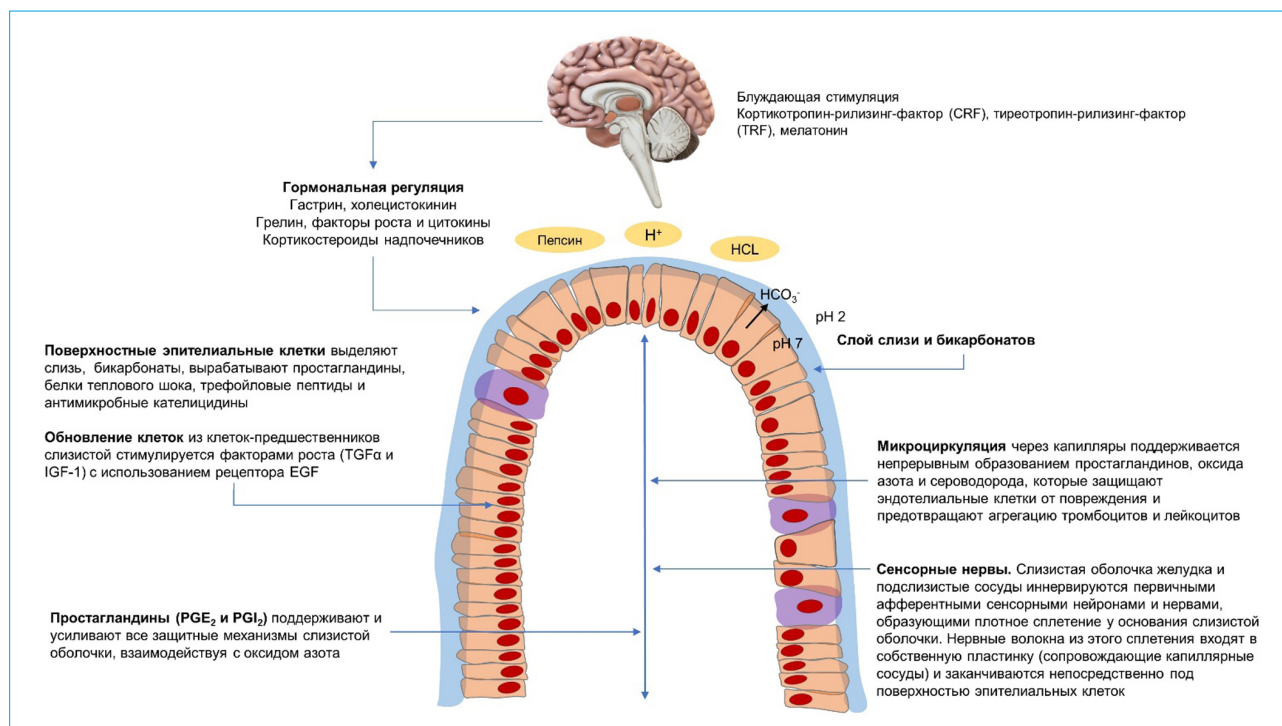


Рис. 2. Распределение защитного слоя слизи
Fig. 2. Protective mucus allocation

Таким образом исследования, некоторые из которых представлены выше, и накопленные за 40 лет данные и опыт свидетельствуют о том, что механизмы защиты СО ЖКТ представляют из себя многогранную, сложную динамическую систему. Тем не менее, рассматривая отдельные ее компоненты, зачастую непросто разобраться, один ли универсальный механизм лежит в основе работы всей системы или несколько. Какой механизм можно считать ведущим? С помощью каких механизмов некоторые «гастропротекторы» оказывают свои эффекты при остром и хроническом повреждении? Все эти вопросы важны для практической медицины, задачей которой является поиск путей эффективной помощи для всех и каждого конкретного пациента.

Механизмы «гастропротекции» при остром повреждении

S. Szabo и соавт. [12, 15, 18, 22, 23] подчеркивают особую роль двух эндогенных субстанций — ПГ и SH-антиоксидантов, считая их ключевыми медиаторами «гастропротекции» при остром повреждении. Еще в 1983 г. на животной модели было проведено исследование [17, 23], которое включало оценку результатов посредством световой микроскопии. В результате проведенного опыта было установлено, что премедикация крыс раствором ПГ не предотвратила непосредственную гибель клеток эпителия СО ЖКТ, но способствовала более эффективному восстановлению ее исходного состояния, поскольку повреждение

не распространялось глубже, чем на 1/5 толщины СО, и не захватывало капилляры. В то же время макропрепараты СО ЖКТ не демонстрировали никаких видимых изменений. Аналогичными были и результаты исследования с применением SH-антиоксидантов [12].

Происхождение этот феномена раскрыто в работах P. Guth и соавт. [23, 24]: при воздействии химических агентов на СО ЖКТ капиллярный кровоток сначала замедляется, а затем через 1–2 мин и вовсе останавливается, в противовес этому предварительное применение ПГ- и SH-содержащих препаратов способствует поддержанию кровотока на физиологическом уровне, без чего энергозависимый процесс миграции шеечных клеток на поверхность слизистой оболочки и последующая репарация невозможны [18, 19]. В свою очередь, обеспечение кровотока прямо зависит от сохранности функции эндотелия (синтезируемые интактным эндотелием NO и ПП₂ предотвращают агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов и, следовательно, тромбозы, а также обладают вазодилатирующей функцией) [25]. Поэтому раннее повреждение эндотелия, индуцированное этанолом и другими химическими агентами, определяет возникновение эрозивно-язвенных дефектов СО ЖКТ. Последовательность событий при остром повреждении слизистой оболочки раскрыта S. Szabo и соавт. [22]: спустя 1–3 минуты после интрагастральной инсталляции 75%-го раствора этанола происходит повреждение эндотелия и увеличивается проницаемость сосудов, а поверхностные геморрагические повреждения появляются

только на 5–10-й минуте. Аналогичные данные, подтвержденные электронной микроскопией, были получены А. Tarnawski и соавт. [26] в ходе экспериментов на биоптатах СО желудка здоровых волонтеров. Получается, что если подобное повреждение развивается по законам эволюционно сложившегося патофизиологического процесса острого воспаления с фазами сосудистой (повышенная проницаемость, приводящая к транссудации плазмы и местному отеку) и клеточной реакции (лейкоцитарная инфильтрация, которая вносит вклад в тромбообразование) [27], то ПГ, которые по своей сути относятся к медиаторам воспаления, в этом процессе выполняют множество функций: противодействие вазоконстрикторам (LTC_4 , TXA_2 , эндотелин), предотвращение агрегации и адгезии к эндотелию тромбоцитов и лейкоцитов, подавляют активацию тучных клеток [21]. Безусловно, это неполный перечень функций, однако актуальный в рамках механизма поддержания кровотока.

По данным G. Mozsik и соавт. [28], а также В.М. Peskar [29], расширение капилляров, увеличение проницаемости сосудистой стенки, приводящее к локальному периваскулярному отеку, увеличению кровотока (что на макроскопическом уровне выглядит как гиперемия), регулируется в том числе и работой капсаицин-чувствительных нейронов. Нервные волокна плотной сетью охватывают *lamina propria* СО, где сопровождают сосуды, и достигают субэпителиальной области. Поэтому стимуляция нервных окончаний повреждающими агентами (в т. ч. соляной кислотой и капсаицином — алкалоидом перца) приводит к активации кислоточувствительных ионных каналов нервных окончаний и непосредственному влиянию на тонус артериол через нейротрансмиттерный каскад (высвобождение CGRP — вазодилатация) [21, 30]. ПГ не принимают участия в защите, инициированной системой капсаицин-чувствительных нейронов [29]. Стоит отметить, что этот механизм реализуется при воздействии умеренного количества стимуляторов-ирритантов, тогда как хроническое и/или высокодозное введение повреждающих агентов (капсаицина в том числе) приводит к «химической абляции» афферентного звена нейронов и уменьшает резистентность к повреждению [29, 31, 32]. Таким образом, несмотря на то что выраженное увеличение проницаемости сосудов и отек при воспалении, сопровождающие любое повреждение, являются реакциями патологическими, сами по себе приводящими к ишемии ткани, аналогичные явления, но выраженные умеренно, направлены на протекцию. Это механистическое объяснение созвучно с описанным в свое время феноменом «адаптивной цитопротекции» [33, 34].

Нельзя оставить без внимания еще один важный механизм защиты — синтез муцина и бикарбонатов. Слизь, покрывающая эпителий желудка, выполняет важную физиологическую функцию: формирование плотного стабильного слоя, где

происходит нейтрализация кислоты и pH у непосредственной поверхности эпителия поддерживается на практически нейтральном уровне [35]. Обязательным условием является достаточное количество HPO_3 , а муцин, в свою очередь, необходим для формирования геля как его ключевая структурная единица. Если рассмотреть молекулярную структуру мультимера муцина, обращает на себя внимание факт, что области между субъединицами муцина богаты цистеином и дисульфидными связями / SH-группами (дисульфидные мостики). В желудке преобладают MUC5AC и MUC6 подтипы муцина, а в двенадцатиперстной кишке — MUC2 и MUC6 [36]. Особенности строения слизи позволяют ей быть очень эффективной линией защиты: экспозиция в условиях pH 1–8 в гипертоническом растворе и желчи не приводит к диспергированию геля и потере реологических свойств, однако при наличии *H. pylori* и язвенной болезни процент мультимеров муцина снижается в пристеночном слое слизи, что указывает на уменьшение стабильности геля и ослабление защитных свойств [37]. Все вышеописанное складывается в концепцию о функциональном барьере между просветом желудка и капиллярами подслизистого слоя, основной задачей которого является «разбавлять» повреждающие агенты, замедлять их абсорбцию и тем самым сохранять эндотелий интактным. Главным образом умеренный периваскулярный отек и слизисто-бикарбонатный слой и служат этой цели. В иностранной литературе используется термин «гистодилуционный барьер» (“histodilutional barrier”) [23] (рис. 3).

Какую роль в работе этого барьера играют ПГ и SH-антиоксиданты? ПГ, помимо указанных выше свойств вазодилатации и поддержания эндотелиальной функции, стимулируют секрецию бикарбонатов, фосфолипидов клеточных мембран, увеличивают текучесть и толщину слоя слизи [35], в относительно больших концентрациях подавляют секрецию HCl. Несостоятельность теории о прямых цитопротективных свойствах ПГ была продемонстрирована в экспериментах А. Terano и соавт., А. Tarnawski и соавт., в ходе которых эффекты ПГ в культуре эпителиальных клеток в условиях *in vitro* не реализовывались [38, 39]. Более того, «гастропротекция» присуща ПГ (малые дозы) всех классов, включая F-группу, которые не обладают свойством снижения секреции HCl [23]. SH-содержащие эндогенные субстанции (L-цистеин, D,L-метионин, глутатион (GSH)) и экзогенные молекулы (MMSC, N-ацетилцистеин) предотвращают повреждение благодаря своей способности поглощать/нейтрализовать свободные радикалы, образующиеся в избытке при клеточном повреждении под воздействием ксенобиотиков [15, 23]. SH-соединениям присущи и другие свойства: ингибирование экспрессии TNF- α , уменьшение аспирин-индуцированной адгезии лейкоцитов к эндотелию (что привело к попыткам создания

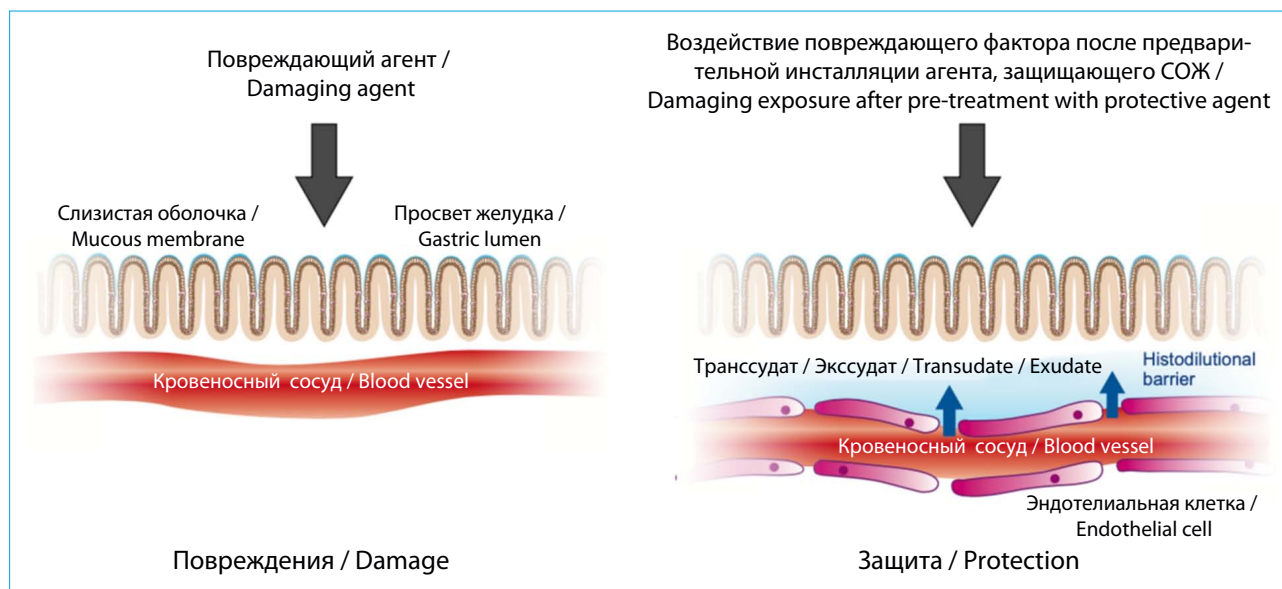


Рис. 3. «Гистодилуционный барьер» (“histodilutional barrier”) как механизм защиты слизистой желудка
Fig. 3. Histodilutional barrier as a mechanism of gastric mucosa protection

НПВП-SH препаратов) [40], NO-подобное действие (вазодилатация, усиление эффектов NO) [41, 42], стимуляция высвобождения муцина [43].

Хроническое повреждение

Понятие «гастропротекция» включает в себя не только предотвращение повреждения при воздействии агрессивных агентов, но и ускорение процессов заживления в условиях сохраненной секреции соляной кислоты. Этот феномен был открыт еще на заре изучения «цитопротекции» и шел вразрез с существующей догмой «Нет кислоты — нет язвы» Карла Шварца [44]. Факторы роста принимают участие и в процессе ранозаживления, и в процессе язвозаживления. Наиболее значимыми при репарации язвенного дефекта признаны фактор роста тромбоцитов (PDGF) и основной фактор роста фибробластов b (bFGF), которые участвуют в ангиогенезе и вследствие этого стимулируют образование грануляционной ткани с пролиферирующими фибробластами. Результатом их синтетической активности является коллаген, который служит своеобразными «рельсами» для клеток эпителия, мигрирующих из краев раны для закрытия язвы [45]. Точками приложения PDGF и bFGF в первую очередь являются клетки эпителия и фибробласты, однако эти факторы роста обладают разным по выраженности ангиогенным действием: bFGF превосходит по выраженности эффект PDGF [23, 45]. *In vivo* фактор роста bFGF связывается с гепарином, концентрируясь в области язвенного дефекта, что необходимо для реализации его эффектов. Веществом, которое по химической структуре схоже с гепарином, оказался сукральфат и его производные, а его способность связываться с bFGF была доказана как *in vitro*, так и *in vivo* (на животной модели) [46]. Еще одной

интересной находкой является тот факт, что введение сукральфата повышает содержание GSH (эндогенного источника SH-группы) в тканях желудка [46]. Что касается других SH-соединений, на животной модели продемонстрировано, что цистеин и MMSC способствовали более быстрому заживлению язв у лабораторных животных, индуцированных резерпином (вызывает вазоконстрикцию и ишемию тканей желудка): эффект был зависим от дозы и продолжительности воздействия, но его механизм не был раскрыт [47]. К сожалению, исследований влияния ПГ и SH-соединений на заживление язвенных дефектов СО ЖКТ при хроническом повреждении не так много.

Свойства MMSC

В настоящее время прослеживается возрождение интереса к MMSC (метилметионинсульфония хлорид), который впервые был описан в 1949 году как витамин U (U — от латинского *ulcus*) [48]. Витамин U по номенклатуре относится к витаминоподобным веществам и входит в состав свежих овощей. Капуста наиболее богата MMSC, отчего в недалеком прошлом ее сок широко применяли в качестве основного компонента диетотерапии при язвенной болезни [49, 50]. Попытки объяснить механизмы действия этого вещества были воплощены в виде целого ряда исследований. Наибольшее внимания заслуживает работа T. Watanabe и соавт. [51], в ходе которой на животной модели было продемонстрировано, что и цистеин, и MMSC предотвращали этанол-индуцированное повреждение СО ЖКТ, их эффект был полностью нивелирован применением N-этилмалеимида (связывает SH-группу и не усиливает повреждение от этанола), а также стимулировали высвобождение муцина и перераспределение его на поверхность СО. В результате

был сделан вывод о том, что MMSC, как и цистеин, является донатором SH-группы, однако, в отличие от первого, латентным, так как сульфгидрильная группа становится доступной в цепи превращения в метионин, а затем и в цистеин *in vivo* [51, 52]. Исследование Т. Ichikawa и соавт. [53], также проведенное на животной модели, показало, что фамотидин при длительном приеме (7 дней в эксперименте) ингибирует секрецию муцина, которая восстанавливается после приема MMSC. Под воздействием последнего, как и в первом исследовании, происходило перераспределение муцина на поверхность СО ЖКТ как в группе приема MMSC, так и в группе комбинированного приема MMSC + фамотидин. Результаты этого исследования послужили свидетельством того, что MMSC может быть вспомогательным средством в комбинированных схемах лечения хронических язвенных повреждений.

И тем не менее свойства MMSC выходят за рамки только донатора SH-групп, что было доказано в целом ряде исследований: основные данные и выводы по ним обобщены в таблице 2.

Принимая во внимание накопленные данные, к вопросу терапии патологических изменений

гастроудоденальной зоны следует подходить с разных сторон и использовать разные комбинации препаратов. В связи с этим витамин U представляется довольно интересным и, учитывая его плейотропные эффекты, потенциально ценным средством терапии структурных нарушений гастродуоденальной зоны.

Сегодня на российском рынке витамин U представлен единственным препаратом — *Гастрарекс*[®], содержащим 300 мг кристаллического MMSC, во много раз превосходящим по эффективности своего «прародителя» — капустный сок. Следует напомнить, что капуста и термически не обработанные овощи исключены из списка разрешенных продуктов в рамках диетотерапии («Стол № 1» по Певзнеру), широко рекомендованной при заболеваниях гастродуоденальной области.

Гастрарекс за счет входящего в его состав метилметионинсульфония хлорида (витамина U) обладает гастропротекторным действием, способствуя защите и укреплению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; обладает антиоксидантной активностью. Благодаря способности отдавать свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза, и влияния на холиновый

Таблица 2. Исследования, посвященные MMSC (витамину U)

Table 2. Research on MMSC (vitamin U)

Исследования (автор, год) Research (authors, year)	Основные тезисы General points
Salim A.S., 1993 [61]	Сульфгидрилсодержащие препараты значительно снижают частоту рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки Sulphydryl-containing agents essentially minimise duodenal ulcer relapse rate
Patel A.D. and Prajapati N.K., 2012 [54]	Витамин U метилирует гистамин, тем самым инактивируя его, в результате снижается секреция HCl Vitamin U methylates histamine, hence inactivating it and leading to reduced HCl secretion
Nakamura N. et al., 1981 [55] Lee N.Y. et al., 2012 [56]	MMSC обладает липотропным действием: снижает уровень общего холестерина и ЛПНП в крови. Стабилизирует проницаемость клеточных мембран, препятствуя жировой инфильтрации печени MMSC exerts lipotropic effect: lowers total blood cholesterol and LDL. Stabilises cell membrane permeability, prevents fatty liver infiltration Влияет на жировой обмен посредством ингибирования дифференцировки адипоцитов и стимуляции активности АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) Affects lipid metabolism via adipocyte differentiation inhibition and AMPK (AMP-activated protein kinase) activation
Tunali S. et al., 2014 [57] Sokmen B.B. et al., 2012 [58]	Выступает в роли антиоксиданта при клеточном повреждении не только в желудочном эпителии: витамин U эффективно устранял индуцированный вальпроевой кислотой оксидативный стресс, лежащий в основе повреждения хрусталика глаза [57] (осложнение противосудорожной терапии) и паренхимы печени [58] Acts as antioxidant in cell damage, also outside gastric epithelium: vitamin U effectively reduces valproic acid-induced oxidative stress exerting eye lens [57] (in complication of antiepileptic therapy) and hepatic parenchyma lesions [58]
Kim et al., 2010 [59] Kim et al., 2015 [60]	Местное нанесение витамина U стимулировало ускорение процесса ранозаживления посредством активации фибробластов Topical application of vitamin U promotes wound-healing via fibroblast activation Фотопротективное свойство: MMSC уменьшал UV-индуцированное повреждение кожи Photoprotectivity: MMSC reduces UV-induced skin damage

обмен, Гастрарекс стимулирует выработку муцина клетками слизистой оболочки ЖКТ, что способствует повышению ее защитной функции от агрессивных факторов внутренней и внешней среды и активизирует процессы восстановления клеток гастродуоденальной слизистой оболочки за счет непосредственной регенерации эпителиоцитов желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гастрарекс безопасен в применении, случаев передозировки не было зарегистрировано, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве дополнения к современным схемам терапии эрозивно-язвенного повреждения СО ЖКТ и НПВП-гастропатии. Дальнейшие исследования необходимы в данной области.

На сегодняшний день Гастрарекс проходит клинические испытания на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) с целью изучения его эффективности у пациентов с хроническим гастритом, в том числе с эрозивным. Все пациенты получают основную терапию и препарат Гастрарекс (300 мг S-метилметионинсульфония хлорид) по 1 капсуле 1 раз в день. До начала исследования и после курса терапии проведена ЭГДС. При каждом визите к врачу пациенты заполняли

опросник боли, свидетельствующий об изменении симптоматики заболевания. Результаты исследования мы планируем опубликовать после статистической обработки.

Заключение

Таким образом, накопленные экспериментальные данные за последние 40 лет прямо свидетельствуют о том, что препараты, чьей точкой приложения являются разные уровни защиты СО желудка и двенадцатиперстной кишки, не перестают быть объектом интереса практической медицины. Это обусловлено постоянным поиском новых подходов к совершенствованию и адаптации схем терапии к пациентам с особенностями течения различных гастродуоденальных заболеваний и коморбидным статусом. Психосоциальный стресс, вызванный осложнениями и побочными эффектами от лечения фармпрепаратами, недоверие и предубеждения относительно проводимой терапии могут приводить к снижению комплаенса пациентов, отказу от соблюдения предписаний врача, ухудшению качества ремиссии. Все перечисленное говорит об актуальности «гастропротекторов», одним из которых выступает MMSC (витамин U). Витамин U является биологически активным веществом, и его роль ограничена рамками вспомогательного средства, сопровождающего основные схемы лечения.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(1):55–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice. 2018;56:1–29. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Назаров В.Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;26(3):4–12. [Nazarov V.E. Failures of eradication therapy unrelated to *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and routes to their solution. RMJ. Medical Review. 2018. 26(3):4–12. (In Russ.)].
- Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. РМЖ. 2006;15:1099–107. [Evseev M.A. NSAID-induced bleeding-complicated gastroduodenal ulcers. RMJ. 2006;15:1099–107. (In Russ.)].
- Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.П. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 2003;5:70–4. [Shostak N.A., Ryabkova A.A., Savelyev V.S., and Malyarova L.P. Gastrointestinal bleeding as complication of NSAID-associated gastropathies. Terapevticheskiy archiv. 2003;5:70–4. (In Russ.)].
- Washio E., Esaki M., Maehata Y., Miyazaki M., Kobayashi H., Ishikawa H., et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016;14(6):809–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022
- Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: How systems medicine will transform the healthcare sector and society. Personalized Medicine. 2013;10(6):565–76. DOI: 10.2217/pme.13.57
- Robert A. Antisecretory and antiulcer properties of prostaglandins. Compr Ther. 1978;4(7):3–10.
- Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C. Duodenal ulcers produced in rats by propionitrile: factors inhibiting and aggravating such ulcers. Toxicol Appl Pharmacol. 1975;31(2):201–7. DOI: 10.1016/0041-008x(75)90156-8
- Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C., Hancher A.J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology. 1979;77(3):433–43. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90002-7
- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology. 1979;77(4):761–7. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90235-X
- Guth P.H., Aures D., Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. Gastroenterology. 1979;76(1):88–93. DOI: 10.1016/S0016-5085(79)80133-X
- Szabo S., Gallagher G.T., Horner H.C., Frankel P.W., Underwood R.H., Konturek S.J., et al. Role of the

- Adrenal Cortex in Gastric Mucosal Protection by Prostaglandins, Sulfhydryls, and Cimetidine in the Rat. *Gastroenterology*. 1983;85(6):1384–90. DOI: 10.1016/S0016-5085(83)80022-5
14. Szabo S., Tache Y., Tarnawski A. The 'gastric cytoprotection' concept of Andre Robert and the origins of a new series of international symposia. *Cell/Tissue Inj Cytoprot Gastrointest Tract Mech Prev Treat*. 2012;30:1–23. DOI: 10.1159/000338742
 15. Szabo S., Trier J.S., Frankel P.W. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. *Science*. 1981;214(4571):200–2. DOI: 10.1126/science.7280691
 16. Lacy E.R., Ito S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology*. 1982;83:619–25. DOI: 10.1016/S0016-5085(82)80198-4
 17. Lacy E.R., Ito S. Rapid epithelial restitution of the rat gastric mucosa after ethanol injury. *Lab Invest*. 1984;51(5):573–83.
 18. Szabo S., Trier J.S., Brown A., Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology*. 1985;88(1):228–36. DOI: 10.1016/s0016-5085(85)80176-1
 19. Szabo S., Szelenyi I. 'Cytoprotection' in gastrointestinal pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Current Trends. 1987;8(4):149–54. DOI: 10.1016/0165-6147(87)90185-4
 20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лопина Т.Л. и др. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (Резолюция Экспертного совета 12–13 марта 2016). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):115–6. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Ivashkin K.V., Korochanskaya N.V., Lopina O.D., Lapina T.L. et al. Protection factor disorders in acid-related diseases (Expert Council Resolution of 12–13 March, 2016). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(3):115–6 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-115-116
 21. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1):41–60. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.030
 22. Trier J.S., Szabo S., Allan C.H. Ethanol-induced damage to mucosal capillaries of rat stomach. Ultrastructural features and effects of prostaglandin F₂β and cysteamine. *Gastroenterology*. 1987;92(1):13–22. DOI: 10.1016/0016-5085(87)90834-1
 23. Szabo S. 'Gastric cytoprotection' is still relevant. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;29(S4):124–32. DOI: 10.1111/jgh.12735
 24. Leung F.W., Robert A., Guth P.H. Gastric mucosal blood flow in rats after administration of 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ at a cytoprotective dose. *Gastroenterology*. 1985;88(6):1948–53. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90024-1
 25. Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Андреев Н.Г., Щербак ова Н.А. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопротекции. *Справочник поликлинического врача*. 2018;6:40–8. [Samsonov A.A., Golubev N.N., Andreev N.G., Shcherbakova N.A. Gastric mucosa protective barrier and prospects of drug cytoprotection. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2018;6:40–8 (In Russ.)].
 26. Tarnawski A., Stachura J., Gergely H., Hollander D. Microvascular endothelium-a major target for alcohol injury of the human gastric mucosa. *Histochemical and ultrastructural study*. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(Suppl 1):53–64.
 27. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Professional Edition: Expert Consult-Online. 2009.
 28. Mozsik G., Szabo I.L., Czimmer J. Approaches to Gastrointestinal Cytoprotection: From Isolated Cells, Via Animal Experiments to Healthy Human Subjects and Patients with Different Gastrointestinal Disorders. *Curr Pharm Des*. 2011;17(16):1556–72. DOI: 10.2174/138161211796197016
 29. Peskar B.M. Neural aspects of prostaglandin involvement in gastric mucosal defense. *J Physiol Pharmacol*. 2001;52(4):555–68. PMID: 11787758
 30. Kang J.Y., Teng C.H., Chen F.C., Wee A. Role of capsaicin sensitive nerves in epidermal growth factor effects on gastric mucosal injury and blood flow. *Gut*. 1998;42(3):344–50. DOI: 10.1136/gut.42.3.344
 31. Holzer P. Neural regulation of gastrointestinal blood flow. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 4th Edition. New York: Academic Press. 2006:817–39.
 32. Holzer P. Role of visceral afferent neurons in mucosal inflammation and defense. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007;7(6):563–9. DOI: 10.1016/j.coph.2007.09.004
 33. Robert A. *Cytoprotection and adapted cytoprotection. Peptic Ulcer Disease: Basic and Clinical Aspects*. Springer Netherlands. 1985:297–316.
 34. Kokoska E.R., Smith G.S., Deshpande Y., Rieckenberg C.L., Miller T.A. Adaptive cytoprotection induced by ethanol in human intestinal cells: Role of prostaglandins and calcium homeostasis. *Ann Surg*. 1988;228(1):123–30. DOI: 10.1097/00006538-199807000-00018
 35. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: Protection against acid and pepsin. *Am J Physiol – Cell Physiol*. 2005;288(1):57–61. DOI: 10.1152/ajpcell.00102.2004
 36. Ribeiro A.R.S., Valença J.D.N., Santos J.S., Boeing Th., Silva L.M., Andrade S.F., et al. The effects of baicalin on gastric mucosal ulcerations in mice: Protective pathways and anti-secretory mechanisms. *Chem Biol Interact*. 2016;260:33–41. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.10.016
 37. Celli J.P., Turner B.S., Afzal N.H., Keates S., Ghirani I., Kelly C.P., et al. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(34):14321–6. DOI: 10.1073/pnas.0903438106
 38. Terano A., Mach T., Stachura J., Tarnawski A., Ivey K.J. Effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E₂ on aspirin induced damage to rat gastric epithelial cells in tissue culture. *Gut*. 1984;25(1):19–25. DOI: 10.1136/gut.25.1.19
 39. Tarnawski A., Brzozowski T., Sarfeh I.J., Krause W.J., Ulich T.R., Gergely H., et al. Prostaglandin protection of human isolated gastric glands against indomethacin and ethanol injury. Evidence for direct cellular action of prostaglandin. *J Clin Invest*. 1988;81(4):1081. DOI: 10.1172/JCI113420
 40. Ham M., Kaunitz J.D. Gastroduodenal defense. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(6):607–16. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282f02607
 41. Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E., Rizzo G., Men-carelli A., Orlandi S., et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology*. 2005;129(4):1210–24. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.07.060
 42. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L. The Emerging Roles of Hydrogen Sulfide in the Gastrointestinal Tract and Liver. *Gastroenterology*. 2006;131(1):259–71. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.033
 43. Lamont J.T., Ventola A.S., Maull E.A., Szabo S. Cysteamine and prostaglandin F₂ beta stimulate rat gastric mucin release. *Gastroenterology*. 1983;84(2):306–13.
 44. Gustafson J., Welling D. 'No Acid, No Ulcer' – 100 Years Later: A Review of the History of Peptic Ulcer Disease. *J Am Coll Surg*. 2010; 210(1):110–6. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.08.014
 45. Szabo S., Vincze A. Growth factors in ulcer healing: lessons from recent studies. *J. Physiol. Paris*. 2000;94(2):77–81. DOI: 10.1016/s0928-4257(00)00146-7
 46. Sandor Z., Nagata M., Kusstatscher S., Szabo S. Stimulation of mucosal glutathione and angiogenesis: New mechanisms of gastroprotection and ulcer healing by sucralfate. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(S210):19–21. DOI: 10.3109/00365529509090263
 47. Salim A.S. Role of sulfhydryl-containing agents in the healing of erosive gastritis and chronic gastric ulceration

- in the rat. *J Pharm Sci.* 1992;81(1):70–3. DOI: 10.1002/jps.2600810114
48. *Cheney G.* Anti-peptic ulcer dietary factor (vitamin 'U') in the treatment of peptic ulcer. *J Am Diet Assoc.* 1950;26(9):668–72.
 49. *Нестерова А.П., Тайц Н.С.* Опыт применения витамина U в комплексном лечении язвенной болезни. Институт питания АМН СССР. Витамин U (S-Метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:53–60. [*Nesterova A.P., Tayts N.S.* Application of vitamin U in complex peptic ulcer therapy. Institute of Nutrition, USSR Academy of Medical Sciences. Vitamin U (S-methylmethionine). Nature, properties and application. Moscow: Nauka, 1973:53–60 (In Russ.)].
 50. *Самсон Е.И., Луканев Г.Д.* Терапевтическая эффективность применения витамина U при язвенной болезни. Институт питания АМН СССР Витамин U (S-Метилметионин). Природа, свойства, применение. М.: Наука, 1973:96–101. [*Samson E.I., Lukanev G.D.* Therapeutic efficacy of vitamin U in peptic ulcer. Institute of Nutrition, USSR Academy of Medical Sciences. Vitamin U (S-methylmethionine). Nature, properties and application. Moscow: Nauka, 1973:96–101 (In Russ.)].
 51. *Watanabe T., Ohara S., Miyazawa S., Saigenji K., Hotta K.* Augmentative effects of L-cysteine and methylmethionine sulfonium chloride on mucin secretion in rabbit gastric mucous cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(1):45–52. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02037.x
 52. *Watanabe T., Ohara S., Ichikawa T., Saigenji K., Hotta K.* Mechanisms for cytoprotection by vitamin U from ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci.* 1996;41(1):49–54. DOI: 10.1007/BF02208583
 53. *Ichikawa T., Ito Y., Saegusa Y., Iwai T., Goso Y., Ikezawa T., et al.* Effects of combination treatment with famotidine and methylmethionine sulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(3):488–92. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05667.x
 54. *Patel A.D., Prajapati N.K.* Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *J Chem Pharm Res.* 2012;1:209–15.
 55. *Nakamura N., Uzawa H., Kanazawa K., Tamai Y., Tashiro Y., Koide M.* Hypolipidemic effect of L-form S-methylmethionine sulfonium chloride in man. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 1981;31(4):725–9. PMID: 7195721
 56. *Lee N.Y., Park K.Y., Min H.J., Song K.Y.* Inhibitory effect of vitamin U (S-methylmethionine sulfonium chloride) on differentiation in 3T3-L1 pre-adipocyte cell lines. *Ann Dermatol.* 2012;24(1):39–44. DOI: 10.5021/ad.2012.24.1.39
 57. *Tunali S., Kahraman S., Yanardag R.* Vitamin U, a novel free radical scavenger, prevents lens injury in rats administered with valproic acid. *Hum Exp Toxicol.* 2015;34(9):904–10. DOI: 10.1177/0960327114561665
 58. *Sokmen B.B., Tunali S., Yanardag R.* Effects of vitamin U (S-methyl methionine sulphonium chloride) on valproic acid induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(10):3562–6. DOI: 10.1016/j.fct.2012.07.056
 59. *Kim W.S., Yang Y.J., Min H.G., Song M.G., Lee J.S., Park K.Y., et al.* Accelerated Wound Healing by S-Methylmethionine Sulfonium: Evidence of Dermal Fibroblast Activation via the ERK1/2 Pathway. *Pharmacology.* 2010;85(2):68–76. DOI: 10.1159/000276495
 60. *Kim W.S., Seo H.M., Kim W.K., Choi J.S., Kim I., Sung J.H.* The photoprotective effect of S-methylmethionine sulfonium in skin. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17088–100. DOI: 10.3390/ijms160817088
 61. *Salim A.S.* Sulphydryl-containing agents and the prevention of duodenal ulcer relapse. *Pharmacology.* 1993;46(5):281–8. DOI: 10.1159/000139056

Сведения об авторах

Ивашкин Константин Владимирович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 2135833@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Изатуллаев Ельдос Абдыкаликович — доктор медицинских наук, профессор, академик АКФМ, Объединенная клиника Казахстанского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова на базе Образовательно-клинического центра, руководитель Центра гастроэнтерологии и эндоскопической диагностики.

Контактная информация: iza2la@mail.ru;
480072, Казахстан, Алматы, ул. Муратбаева, д. 211.

Корнеева Василиса Романовна — ординатор 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: k.vasilis@mail.ru;
119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Information about the authors

Konstantin V. Ivashkin* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: 2135833@mail.ru;
119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Eldos A. Izatullaev — Academician of the ACFM, Dr. Sci. (Med.), Prof., United clinic of S.D. Asfendiyarov Kazakhstan National Medical University based in Educational clinical Centre. Head of gastroenterology and endoscopic diagnostic Centre.

Contact information: iza2la@mail.ru;
480072, Kazakhstan, Almaty, Muratbaeva str., 211.

Vasilisa R. Korneeva — Clinical Intern, Department of Internal Disease Propaedeutics, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: k.vasilis@mail.ru;
119435, Russian Federation, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Поступила: 07.08.2020 Принята: 07.09.2020 Online first: 05.10.2020 Опубликовано: 30.10.2020
Submitted: 07.08.2020 Accepted: 07.09.2020 Online first: 05.10.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника

О.П. Алексеева^{1*}, С.В. Криштопенко², А.А. Алексеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель исследования. Определение оптимальных доз кортикостероидов (КС) (преднизолона) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) на основе построения зависимости «доза — эффект» при проведении первого и повторного курсов терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 86 больных с активным заболеванием средней и тяжелой степени (61 — с ЯК, 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет. Для индукции ремиссии в качестве первого курса терапии всем пациентам назначали преднизолон в начальной дозе от 30 до 60 мг/сутки с последующим снижением. 28 пациентам из этой группы в дальнейшем был назначен преднизолон в качестве повторного курса. Эффект терапии оценивали предварительно через две недели и окончательно на момент полной отмены преднизолона с использованием общепринятых критериев оценки клинического ответа и ремиссии. Построение зависимости «доза — эффект» для преднизолона проводилось по оригинальной методике, смысл которой заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных, получаемых в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки, в наглядный график функции эффективности, по которой возможно проведение аналитических оценок. Оценка среднего значения в каждой точке определялась на основе метода ядерной оценки регрессии. Доверительные интервалы средних и достоверность различий вычислялись на основе *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Построена зависимость «доза — эффект» на момент окончания первого курса лечения преднизолоном в виде графика, на котором прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата, получившая название оптимальной клинически эффективной дозы (ОКЭД). Для первого индукционного курса преднизолона определена ОКЭД со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ ($49,41 \div 51,98$) мг ($p = 0,05$). Максимальный вероятностный эффект на этой дозе получен в диапазоне $82,21 \pm 8,23$ ($66,08 \div 98,33$) % ($p = 0,05$). ОКЭД для повторного курса лечения преднизолоном составила $51,43 \pm 1,55$ ($48,24 \div 54,61$) мг ($p = 0,05$) с вероятностью эффекта $40,02 \pm 12,86$ ($13,59 \div 66,45$) % ($p = 0,05$).

Заключение. У больных ЯК и БК средней и тяжелой степени при проведении первого индукционного курса КС (преднизолоном) определена ОКЭД = $50,70 \pm 0,65$ мг в сутки, назначенная на момент начала лечения. Максимальный эффект на этой дозе зафиксирован на уровне 82 %. Соответственно, 18 % пациентов не ответили на лечение преднизолоном. При проведении повторного курса КС ОКЭД составила те же $51,43 \pm 1,55$ мг в сутки, но эффект лечения оказался на 42 % ниже, чем при первом курсе, и в абсолютном выражении не превысил 40 %, что свидетельствует о недостаточном эффекте проведения повторных курсов терапии КС у данной категории больных.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, системные кортикостероиды, функция эффективности

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Использование зависимости «доза — эффект» для подбора оптимальных доз системных кортикостероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):18–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25>

Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

Olga P. Alekseeva^{1,*}, Sergey V. Krishtopenko², Anastasia A. Alekseeva¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim. Estimation of an optimal corticosteroid (CS, prednisone) dosage for the remission induction in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) based on the construction of a dose-effect relationship during the first and second courses of therapy.

Materials and methods. The study included 86 patients with moderate to severe active disease (61 with UC and 25 with CD) aged 18 to 65 years. To induce remission, all patients had the first course of prednisone at a starting dose of 30 to 60 mg/day, with a subsequent reduction. Prednisone was continued in a repeat course in 28 patients. The effect was evaluated past two weeks and at a time of complete withdrawal of prednisone using the generally accepted clinical response and remission criteria. The dose-effect relationship for prednisone was constructed using an original method. The method realises an adequate statistical transformation of primary clinical data in form of a quantitative expression of factual doses and registered alternative responses established with endpoint criteria into a visual efficacy function graph suitable for downstream analyses. The mean at each point was estimated with the regression kernel scoring method. The mean confidence intervals and significance values were estimated with the Student's *t*-test.

Results. The dose-effect relationship constructed upon completion of the first prednisone course is a graph showing the plateau point of the efficacy function as a statistical measure of character saturation and a clinical measure of the highest expected drug effect. This graph is referred to as the optimal clinically effective dose (OCED). The first induction prednisone course had the OCED estimates of 50.70 ± 0.65 ($49.41 \div 51.98$) mg ($p = 0.05$). A highest expected effect for this dose was obtained in the interval of 82.21 ± 8.23 ($66.08 \div 98.33$)% ($p = 0.05$). The repeat prednisone course had OCED values of 51.43 ± 1.55 ($48.24 \div 54.61$) mg ($p = 0.05$), with the expected effect of 40.02 ± 12.86 ($13.59 \div 66.45$)% ($p = 0.05$).

Conclusion. In medium to severe UC and CD patients, the first induction prednisone course had OCED estimates of 50.70 ± 0.65 mg/day prescribed at the onset of therapy. The highest effect at this dose was 82%, and 18% of the patients did not respond to the prednisone treatment, accordingly. The repeat CS treatment had the same OCED values of 51.43 ± 1.55 mg/day, but a 42% lower expected effect compared to the first course. The effect did not exceed 40% suggesting its inadequacy in repeat CS treatments in this category of patients.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, systemic corticosteroids, efficacy function.

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

For citation: Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Using Dose-Effect Relationship for Optimising Systemic Corticosteroid Dosage in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):18–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-18-25>

Системные кортикостероиды (КС) являются высокоэффективными в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Быстрый клинический ответ и низкая стоимость обеспечивают их важное значение для индукции ремиссии. Положительный эффект КС доказан как при язвенном колите (ЯК) [1–5], так и при болезни Крона (БК) [5–8].

Начало широкому применению КС в лечении ВЗК было положено в 1955 году после публикации результатов плацебо контролируемого исследования S.C. Truelove и L.J. Witts (1955) у больных ЯК различной тяжести с использованием кортизона [1]. С этого времени КС используются в базовой терапии ЯК и БК средней и тяжелой степени.

Вместе с тем данные об использовании оптимальных доз КС весьма противоречивы и неоднозначны. В клинических рекомендациях указаны дозы от 40 до 60 мг преднизолона внутрь, 0,5–1 мг/кг веса больного внутрь при средней и тяжелой степени [9–14]. При тяжелой степени ЯК и БК доза преднизолона может быть увеличена

до 75 мг в сутки внутривенно с последующим переходом на такие же дозы внутрь [4, 11, 12, 15]. Такие схемы лечения были рекомендованы как по итогам анализа публикаций в отечественной и зарубежной литературе, небольшого количества проведенных РКИ, выполненных сравнительно давно [1, 2, 6, 7], так и на основе более поздних метаанализов и систематических обзоров [3–5, 8, 16]. В большинстве клинических рекомендаций указано, что доза КС не должна превышать 60 мг преднизолона в сутки.

Несмотря на огромный опыт использования системных КС в лечении ВЗК, остается много нерешенных вопросов: количественное выражение эффективных доз для первого и последующих курсов лечения, уровни оптимальных доз при пероральном и внутривенном введении, частота развития стероидорезистентности, стероидозависимости и токсичных эффектов, а также объективное количественное распределение доз на низкие или высокие.

Современные разработки проблемы «доза — эффект» позволили создать универсальную

технологии построения и анализа функций эффективности лекарственных препаратов для решения задач определения оптимальных клинически эффективных доз (ОКЭД) препаратов в лечении заболеваний [17].

Цель исследования состоит в определении эффективных доз КС (преднизолона) для индукции ремиссии у больных ЯК и БК на основе построения зависимостей «доза — эффект» при проведении первого и повторного курсов терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 86 больных (из них 61 — с ЯК и 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет, 44 мужчины и 42 женщины, для лечения которых был назначен преднизолон в различных дозах в качестве первого курса терапии в связи с активным ВЗК. 43 больным (50 %) с острым течением болезни преднизолон назначали без предшествующей терапии, 43 пациента (50 %) получали КС в связи с неэффективностью препаратов месалазина или сульфасалазина. 28 пациентам при обострении в течение года был назначен преднизолон в качестве повторного курса лечения.

Больным проводилось полное клиническое обследование и лечение в условиях гастроэнтерологического стационара (городские больницы № 12, 13 и областная клиническая больница им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода) в период с 2017 по 2019 г. с последующим амбулаторным наблюдением.

Диагноз язвенного колита и болезни Крона был выставлен в соответствии с международными и Российскими рекомендациями обследования больных с учетом клинической картины, результатов лабораторного, эндоскопического и морфологического обследования при исключении кишечных инфекций [10–12].

Всем больным проводилась илеоколоноскопия с оценкой распространенности и тяжести поражения слизистой оболочки кишки с прицельной биопсией (от 3 до 10 биоптатов) при помощи аппарата Olympus-CF N185L (Япония). Тяжесть атаки язвенного колита оценивалась по критериям Truelove-Witts и количественному индексу клинической активности Майо. Тяжесть обострения болезни Крона устанавливалась с использованием индекса активности болезни Крона (ИАБК). Такая оценка тяжести ВЗК является общепринятой при проведении клинических исследований [1, 18, 19].

Оценка активности болезни, клинического ответа, клинической ремиссии, стероидорезистентности проводилась на начало приема КС, через две недели приема препарата и после окончания курса терапии.

Преднизолон был назначен в дозах от 30 до 60 мг внутрь. Выбор дозы проводился лечащими врачами в соответствии с их клинической практикой. У тяжелых больных лечение КС начинали

с внутривенного введения с переходом на прием внутрь в той же дозе. При наличии клинического ответа через 2 недели дозу преднизолона снижали на 5 мг в неделю. Общая продолжительность терапии не превышала 16 недель. При болезни Крона преднизолон назначали вместе с азатиоприном 2 мг/кг веса пациента. При достижении клинической ремиссии на момент завершения курса лечения больным ЯК назначали месалазин 2 грамма в сутки в качестве поддерживающей терапии. Больные БК продолжали прием азатиоприна 2 мг/кг веса в сутки. Пациенты, не достигшие клинической ремиссии, в дальнейшем были переведены на биологическую терапию.

Эффект лечения КС при первом и повторном применении оценивали по следующим общепринятым критериям по аналогии конечных точек стандартного клинического исследования [20]: наличие клинического ответа через две недели лечения и клинической ремиссии на момент полной отмены КС. Под клиническим ответом при ЯК понимали уменьшение по сравнению с исходными основными клиническими симптомами заболевания (индексов частоты дефекаций и количества крови в стуле) более 30 %, при БК — снижение ИАБК более 70 баллов. Клинической ремиссией при ЯК считали индекс частоты стула 0–1, отсутствие крови в стуле, хорошее общее состояние, нормализация лабораторных показателей (СРБ, тромбоцитов, альбумина). При болезни Крона: значение ИАБК ≤ 150 , нормализация лабораторных показателей (СРБ, тромбоцитов, альбумина).

До начала проведения исследования все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Построение зависимости «доза — эффект» или в статистическом определении функции эффективности КС у больных ВЗК проводилось по технологии, разработанной С.В. Криштопенко и соавт. [17]. Оценка среднего значения в каждой точке функции эффективности определяется по методу ядерной оценки регрессии как взвешенное среднее переменных отклика в фиксированной окрестности точки по принципу k -ближайших соседей на основе известного в непараметрической статистике ядра Епанечкова [21]. Доверительные интервалы средних и достоверность различий вычислялись на основе t -критерия Стьюдента [22]. Смысл построения функции эффективности заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки в исследованной выборке пациентов, в наглядный график функции эффективности, по которой возможно проведение аналитических оценок. Важной особенностью указанной технологии является количественная оценка итоговой погрешности выполнения исследования, основу

которой составляют два ведущих фактора: индивидуальная чувствительность организма к лекарственному препарату и адекватный подбор с последующей оценкой параметров конечной точки. Технология построения функции эффективности апробирована в экспериментальных и клинических исследованиях [17, 23, 24].

Результаты исследования

Характеристика болезни у пациентов ЯК и БК представлена в таблице.

Давность болезни до 1 года была у большинства больных — 55 (64,0 %), до 2 лет — у 21 (24,4 %), от 2 до 5 лет у 10 (11,6 %).

У 48 (78,7 %) больных ЯК зарегистрировано тотальное поражение толстой кишки, левостороннее — у 13 (21,3 %). При БК 10 (40,0 %) пациентов наблюдались с терминальным илеитом, 8 (32,0 %) — с колитом, 7 (28,0 %) — с илеоколитом. В исследование были включены больные только с воспалительной формой БК и неосложненным течением болезни.

Большинство больных имело острое течение заболевания ЯК — 24 (39,3 %) и БК — 19 (76,0 %). Среди больных ЯК преобладали тяжелые

формы — 46 (75,4 %), 15 (24,5 %) — имели среднюю тяжесть болезни. У 21 пациента БК (84,0 %) диагностирована средняя тяжесть болезни, 4 пациента были тяжелыми с ИАБК более 450 баллов.

Из сопутствующих заболеваний наиболее частыми были хронический гастрит (39,5 %), ГЭРБ (18,6 %), контролируемая артериальная гипертензия (5,8 %), анемия (55,8 %).

По исходным данным, выраженным для каждого пациента ВЗК в виде назначенной начальной дозы КС в мг и альтернативного клинического ответа по критериям конечной точки (0 или 1), построена зависимость «доза — эффект» на момент окончания первого курса КС (рис. 1).

На графике отчетливо прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата. Эта точка получила название оптимальной клинически эффективной дозы (ОКЭД). Для индукционного курса КС по результатам оценки эффекта терапии у обследованных больных определена ОКЭД со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ (49,41;51,98) мг ($p = 0,05$). Максимальный вероятностный эффект на этой дозе следует ожидать в диапазоне $82,21 \pm 8,23$

Таблица. Характеристика болезни у пациентов язвенным колитом и болезнью Крона

Table. Clinical profile of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

Показатель Indicator		ЯК, $n = 61$ UC, $n = 61$	БК, $n = 25$ CD, $n = 25$
Течение заболевания Course of disease			
Острое Acute		24 (39,3)	19 (76,0)
Хроническое рецидивирующее Chronic with relapse		21 (34,4)	3 (12,0)
Хроническое непрерывное Chronic continuous		16 (26,3)	3 (12,0)
Давность заболевания, абс. (%) Duration of disease, abs. (%)			
До года Till 1 year		39 (64,0)	16 (64,0)
От 2 до 5 лет 2–5 years		15 (24,6)	9 (36,0)
Более 5 лет Over 5 years		7 (11,4)	-
Локализация ЯК, абс. (%) UC localisation, abs. (%)	Локализация БК, абс. (%) CD localisation, abs. (%)		
Тотальная левосторонняя Total left-sided	Подвздошная / Илео Толстая кишка / Colon Толстая + тонкая Colon + small intestine	48 (78,7) 13 (21,3)	10 (40,0) 8 (32,0) 7 (28,0)
Тяжесть ЯК (полное число баллов по шкале Майо), n (%) UC severity (full Mayo score, n (%))	Тяжесть БК ИАБК (баллы), n (%) CD severity CDAI (points, n (%))		
Средняя (6–8) Medium (6–8)	Средняя (331–450) Medium (331–450)	15 (24,5)	21 (84,0)
Тяжелая (9–12) Severe (9–12)	Тяжелая (более 450) Severe (over 450)	46 (75,4)	4 (16,0)

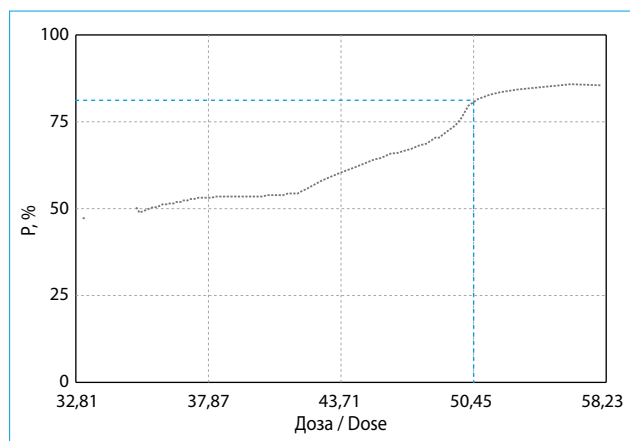


Рис. 1. Зависимость «доза — эффект» КС у больных ВЗК на момент окончания первого курса (максимальная погрешность доз 20 %)

Fig. 1. CS dose-effect relationship in IBD patients at completion of the first course (maximum dose error 20%)

(66,08;98,33) % ($p = 0,05$). Назначение более высоких доз КС не приводит к достоверному увеличению ожидаемого клинического эффекта, но при этом возрастает вероятность проявления побочных нежелательных явлений. Среднее значение максимального эффекта составило 82 %, а соответственно, в 18 % назначение доз КС выше 50 мг оказалось неэффективно, что в стероидной терапии ВЗК расценивается как первичная стероидорезистентность. Подобное отсутствие ответа на лечение КС в 18–20 % зарегистрировано и в других клинических исследованиях [3, 25]. Следует отметить, что трактовать отсутствие эффекта в дозах меньших 50 мг как стероидорезистентность некорректно, поскольку область функции эффективности до точки ОКЭД отражает недостаточный уровень назначенной дозы КС для адекватного лечения активного заболевания.

Клиническое улучшение через 2 недели наблюдалось у всех больных, но уровень клинического ответа был зарегистрирован у 70 из 86 (частота эффекта 81,4 %). Клинический анализ состояния пациентов на момент окончания индукционного курса КС показал следующее: 64 пациента из всех 86 пролеченных в разных дозах (частота эффекта 74,4 %) находились в клинической ремиссии (при ЯК индексы частоты стула были 0–1, отсутствие крови в стуле, хорошее общее состояние; при БК ИАБК ≤ 150). У 22 больных из 86 (25,6 %) показатели не достигали уровня клинической ремиссии. Для дозового сравнения: полученные исходные данные частоты эффекта при дозе 40 мг составили 13 из 23 больных (56,5 %), а при дозе 60 мг — 40 из 45 (88,9 %), что близко к середине доверительного интервала вероятности эффекта в этих же точках функции эффективности.

Побочные эффекты КС у больных, получавших преднизолон в начальной дозе 40 мг в сутки, встречались в единичных случаях (головная боль,

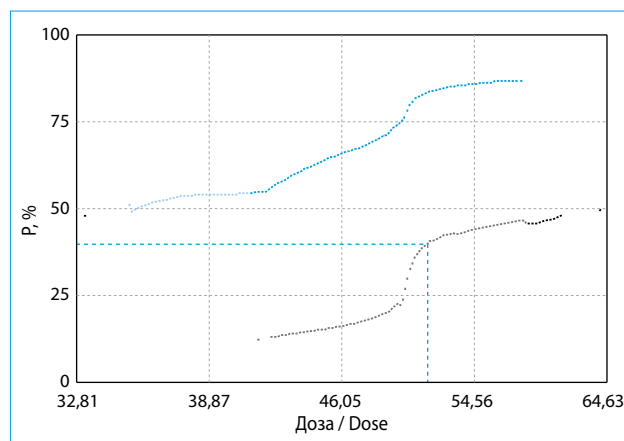


Рис. 2. Зависимость «доза — эффект» у больных язвенным колитом и болезнью Крона на момент окончания повторного курса кортикостероидов (нижний график) в сравнении с первым индукционным курсом (верхний график) (максимальная погрешность доз 20 %)

Fig. 2. Dose-effect relationship in UC and CD patients at completion of repeat CS course (lower curve) compared to first induction course (upper curve) (maximum dose error 20%)

нарушение сна зарегистрированы у трех пациентов, крапивница — у одной больной). Ухудшение переносимости КС у больных, получавших преднизолон в начальной дозе 60 мг в сутки, встречалась у каждого третьего пациента в виде слабости, головной боли, сердцебиения, повышения артериального давления, у двух пациентов выявлено нарушение толерантности к глюкозе, у одной пациентки развился острый психоз и у двух зарегистрирована локальная герпетическая инфекция. Это согласуется с данными литературы о том, что с увеличением дозы гормонов возрастает количество побочных эффектов [4, 6].

У 28 больных ВЗК из группы, достигших клинической ремиссии, был оценен эффект повторного курса КС, назначенного в сроки от 3 до 12 месяцев после окончания первого индукционного курса в связи с обострением заболевания (рис. 2).

В целом для всего диапазона доз клиническая ремиссия была зарегистрирована у 10 больных (частота эффекта 36,0 %) и 18 пациентов (64,0 %) не достигли клинической ремиссии. При дозе 40 мг частота эффекта по исходным данным составила 1 из 9 больных (11,1 %), а при дозе 60 мг — у 7 из 14 лиц (50,0 %). Полученные результаты сравнимы с вероятностями эффектов на графике в соответствующих дозах.

ОКЭД для повторного курса с выходом на плато составила $51,43 \pm 1,55$ (48,24;54,61) мг ($p = 0,05$) с вероятностью эффекта $40,02 \pm 12,86$ (13,59;66,45) % ($p = 0,05$). Следовательно, при сходных ОКЭД вероятность эффекта повторного курса КС снижается на 42 % в сравнении с первым курсом.

Обсуждение результатов исследования

Системные КС и сейчас продолжают относиться к базовой терапии ЯК и БК средней и тяжелой степени. Вместе с тем четких данных об использовании их оптимальных доз нет. Ни в одном исследовании, систематическом обзоре и метаанализе не рассматривался вопрос о количественных выражениях эффекта этих средств в полном объеме [4, 5, 8].

Первое плацебо контролируемое исследование перорального применения кортизона у 210 больных ЯК различной протяженности и степени тяжести проведено S.C. Truelove и соавт. Пациенты получали кортизон в течение 6 недель с начальной дозы 100 мг. Выявлено достоверное улучшение в группе лечения по сравнению с плацебо. В целом ремиссия была достигнута у 41,3 % больных в группе кортизона против 15,8 % в группе плацебо. Отсутствие изменений или ухудшение было отмечено у 31,2 % больных, в основном с тяжелым колитом [1].

Единственное сравнительное исследование различных суточных доз перорального применения преднизолона у больных ЯК легкой и средней тяжести проведено J.H. Baron в 1962 году. Больные получали 20, 40 и 60 мг преднизолона в сутки. Эффект 20 мг оказался недостаточным. Дозы 40 и 60 мг показали одинаковые эффекты. Для лечения ЯК средней тяжести авторами было рекомендовано использовать 40 мг в сутки преднизолона внутрь в течение 7 дней с последующим снижением на 5 мг в неделю в течение 8 недель [2].

Практически такой же курс лечения рекомендуется экспертами в Европейских и Американских рекомендациях в настоящее время наряду с КС следующих поколений [10, 13, 14].

В Российских рекомендациях РГА, ассоциации колопроктологов России по лечению взрослых пациентов с ЯК и БК при среднетяжелой атаке рекомендовано применять пероральный преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг или 60 мг внутрь [9, 11, 12].

Лечение тяжелой атаки ЯК и БК предусматривает назначение КС внутривенно. Систематический обзор по использованию КС при тяжелом ЯК [4] показал эффект метилпреднизолона в дозе 60 мг/сут или гидрокортизона 100 мг/сут в течение не более 7–10 дней. При этом ответ на терапию был зарегистрирован у 67 % больных. Более высокие дозы не продемонстрировали больший эффект, а при меньших дозах он был ниже [26]. При назначении высоких доз КС и при комбинации с иммуносупрессорами регистрировалось еще большее количество побочных эффектов [27]. В российских стационарах, в частности в ФГБУ им. А.Н. Рыжих, для купирования тяжелой атаки ВЗК используют преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. При таком дозировании удовлетворительный клинический ответ был получен у 67 из 139 (48,2 %) больных [28].

Проведено два достаточно крупных исследования по изучению применения КС для индукции

ремиссии при болезни Крона. В одном из них было рандомизировано 162 пациента. Преднизолон назначали в дозах 0,5–0,75 мг/кг/сут при максимально величине 60 мг (более высокая доза для более тяжелого течения) со снижением дозы на 5 мг в неделю. Ремиссия была достигнута в два раза чаще в группе лечения по сравнению с плацебо (60 и 30 % соответственно, NNT) = 3 [6]. В другом 18-недельном Европейском кооперативном исследовании участвовало 105 пациентов. Клиническая ремиссия была достигнута в 83 % на 6-метилпреднизолоне внутрь в дозе 48 мг/сут по сравнению с 38 % на плацебо (NNT = 2) [7].

В российских рекомендациях при тяжелом ЯК и БК любой локализации системные КС допускаются в следующих дозах: преднизолон 75 мг/сут, метилпреднизолон 60 мг/сут внутривенно в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе. Одновременно с КС рекомендуется назначать иммуносупрессоры: АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг) [12].

Во всех исследованиях прослеживается разнородность полученных данных, что не позволяет принять адекватные клинические решения с позиций доказательной медицины.

Изучение зависимости «доза — эффект» КС с построением функции эффективности в оценке результатов лечения ВЗК никогда не проводилось. Построение и оценка зависимости «доза — эффект» является уникальной перспективной технологией изучения воздействия лекарственных препаратов на патологические процессы в организме. Проведенные нами исследования дозового эффекта КС при ВЗК являются моделью стандартного клинического исследования для любого лекарственного препарата, позволяющей определить ОКЭД при первом и последующих курсах терапии. При заданной предельной погрешности в 20 % были получены монотонные по структуре функции эффективности, что доказывает адекватность выполнения исследования в целом. Максимальная погрешность при изучении процессов с нормальным распределением признака, к которым относятся исследования воздействия лекарственных средств, не может превышать уровня 33 % в соответствии с законами статистики с целью изучения биологических закономерностей.

Снижение эффекта КС в точке ОКЭД при повторном курсе терапии на 42 % подтверждает мнение ученых о том, что механизмы стероидорезистентности сложны и до конца не изучены. В литературе обсуждаются некоторые из них, связанные с нарушением взаимодействия КС с белками крови, проникновением через клеточную мембрану, полиморфизмом генов, кодирующих активность глюкокортикоидных рецепторов на разных уровнях, их взаимодействия с ядерными транскрипционными факторами и блокированием выработки провоспалительных цитокинов [29, 30].

Выводы

1. Использование технологии построения и оценки зависимости «доза — эффект» преднизолона у больных ВЗК позволило определить ОКЭД со статистическими параметрами $50,70 \pm 0,65$ (49,41:51,98) мг ($p = 0,05$) при проведении первого (индукционного) курса терапии. Максимальный вероятностный эффект на этой дозе следует ожидать в диапазоне $82,21 \pm 8,23$ (66,08:98,33) % ($p = 0,05$).

2. При проведении повторного курса преднизолона больным ВЗК ОКЭД составила тот же диапазон $51,43 \pm 1,55$ (48,24:54,61) мг ($p = 0,05$), но максимальный вероятностный эффект не превысил

$40,02 \pm 12,86$ (13,59:66,45) % ($p = 0,05$) и оказался на 42 % ниже, чем при первом курсе, что свидетельствует о недостаточном эффекте проведения повторных курсов терапии КС в сроки от 3 до 12 месяцев.

3. Использование технологии построения и анализа функции эффективности (зависимости «доза — эффект») является научно обоснованным и перспективным инструментом для определения оптимальных клинически эффективных доз лекарственных препаратов, изучения количественных закономерностей их воздействия на формирование клинических эффектов или клинической резистентности.

Литература / References

1. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041–8. DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041
2. Baron J.H., Connell A.M., Kanaghinis T.G., Lennard-Jones J.E., Jones A.F. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2(5302):441–3. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.441
3. Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J., et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319–30. DOI: 10.1111/bmj.1365-2036.2006.02974
4. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033
5. Ford A.C., Bernstein C.N., Khan K.J., Abreu M.T., Marshall J.K., Talley N.J., Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590–9. DOI: 10.1038/ajg.2011.70
6. Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T., Bechtel J.M., Best W.R., Kern F., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):847–69. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90385-8
7. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W., Goebell H., Ehms H., Sommer H., Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterol*. 1984;86:249–66. DOI: 10.1016/S0022-3468(84)80296-1
8. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD006792. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2015;1(25):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abduganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2015;25(1):48–65 (In Russ.).]
10. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;1(11):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
11. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белюсова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6–30 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abduganieva D.I. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2017;1(59):6–30 (In Russ.).]
12. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белюсова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abduganieva D.I. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017;2(60):7–30 (In Russ.).]
13. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueire M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterology*. 2018;113:481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27 Published online 27 March 2018.
14. Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert S., Raine T., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;1(14):4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
15. Dubois-Camacho K., Ottum P.A., Franco-Muñoz D., De la Fuente M., Torres-Riquelme A., Díaz-Jiménez D., et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6628–38. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6628
16. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., Modigliani R., Thomsen O.O. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000301. DOI: 10.1002/14651858.CD000301
17. Криштопенко С.В., Тухов М.С., Попова Е.Б. Доза — эффект. М.: Медицина; 2008. [Krishtopenko S.V., Tikhov M.S., Popova E.B. The dose effect. Moscow: Medicine Pub; 2008 (In Russ.).]
18. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603
19. Best W.R., Bechtel J.M., Singleton J.W., Kern Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90384-6

20. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.J., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038
21. Хардле В. Прикладная непараметрическая регрессия. Пер. с англ. М.: Мир; 1993 [Hardle V. Applied nonparametric regression (Translated from English). Moscow: Mir; 1993 (In Russ.)].
22. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990. [Lakin G.F. Biometry. Moscow: Higher School, 1990 (In Russ.)].
23. Шаленкова М.А., Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Семенова А.К. Эффективность совместного применения триметазидина и β -адреноблокатора для лечения стабильной стенокардии. *Клиническая фармакология и терапия*, 2005;3(14):38–40. [Shalenkova M.A., Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Semenova A.K. Efficiency of combined trimetazidine and β -adrenoblocker therapy for stable angina pectoris. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2005;3(14):38–40 (In Russ.)].
24. Алексеева О.П., Михайлова З.Д., Криштопенко С.В. Определение эффективных доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на фоне приема аспирина у больных острым инфарктом миокарда по результатам построения и анализа функций эффективности. *Нижегородский медицинский журнал*. 2004;2:8–11. [Alekseeva O.P., Mikhailova Z.D., Krishtopenko S.V. Effective dose determination of angiotensin-converting enzyme inhibitors with aspirin in patients with acute myocardial infarction by construction and analysis of efficacy functions. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2004;2:8–11 (In Russ.)].
25. Manz M., Vavricka S.R., Wanner R., et al. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86;Suppl.1:11–15. DOI: 10.1159/000341952
26. Rosenberg W., Ireland A., Jewell D.P. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(1):40–1. DOI: 10.1097/00004836-199002000-00011
27. Toruner M., Loftus E.V., Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Orenstein R., et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929–36. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.012
28. Головенко О.В., Головенко А.О. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника глюкокортикостероидами. Пособие для врачей. М.; 2015. [Golovenko O.V., Golovenko A.O. Current glucocorticoid therapy of inflammatory bowel diseases. A physician's manual. Moscow; 2015 (In Russ.)].
29. De Iudicibus S., Franca R., Martellosi S., Ventura A., Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1095–108. DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1095
30. Chen H.L., Li L.R. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:3065–75. DOI: 10.1007/s10620-012-2293-2

Сведения об авторах

Алексеева Ольга Поликарповна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». Контактная информация: al_op@mail.ru; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Криштопенко Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: kr_sv@mail.ru; 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Алексеева Анастасия Алексеевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». Контактная информация: anastasyalekseeva1998@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Informayion about the authors

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University. Contact information: al_op@mail.ru; 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey V. Krishtopenko — Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Contact information: kr_sv@mail.ru; 603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Anastasia A. Alekseeva — Graduate Student (6th year), Privolzhsky Research Medical University. Contact information: anastasyalekseeva1998@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Поступила: 18.06.2020 Поступила после доработки: 01.09.2020

Принята: 09.09.2020 Опубликовано: 30.10.2020

Submitted: 18.06.2020 Revision received: 01.09.2020 Accepted: 09.09.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Причины ошибок в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника в общей врачебной практике

О.А. Сваткова*, А.А. Шептулин

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

Цель исследования: провести анализ причин несвоевременной постановки диагноза хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) в общей врачебной практике.

Материал и методы. Методом сплошной выборки были обработаны 80 историй болезни пациентов с ХВЗК (44 больных язвенным колитом (ЯК) и 36 пациентов с болезнью Крона (БК)). Оценивали время появления первых жалоб и их характер; первоначальный диагноз; время, прошедшее с момента первого обращения к врачу общей практики до постановки диагноза; причины несвоевременной постановки диагноза.

Результаты. При первом обращении к врачу и последующем обследовании правильный диагноз ХВЗК установили лишь 63,6 % больных ЯК и 38,9 % пациентов с болезнью Крона. Боли в животе в дебюте ХВЗК отмечались у 40,9 % больных ЯК и у 75,0 % пациентов с БК ($p < 0,01$). Диарея как симптом манифестации ХВЗК у больных ЯК встречалась значительно чаще, чем при болезни Крона (соответственно в 88,6 и 55,5 % случаев; $p < 0,01$). Гематохезия наблюдалась у 68,2 % больных ЯК и 22,2 % с БК ($p < 0,01$). В группе пациентов с БК, обратившихся за медицинской помощью в связи с первыми симптомами заболевания, правильный диагноз после дообследования был поставлен реже, чем в группе больных ЯК (у 38,9 % больных, $p < 0,01$). Колоноскопия при первом обращении к врачу была проведена лишь 30 больным ЯК (68,2 %) и 18 пациентам с БК (50,0 %). Основной причиной несвоевременной диагностики ХВЗК является задержка с проведением илеоколоноскопии.

Выводы. Илеоколоноскопия должна в обязательном порядке проводиться всем больным с клинической картиной, подозрительной на наличие ХВЗК.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, диагностика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Сваткова О.А., Шептулин А.А. Причины ошибок в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника в общей врачебной практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):26–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-26-29>

Sources of Bias in Common Diagnosis of Chronic Inflammatory Bowel Diseases

Olga A. Svatkova*, Arkadiy A. Sheptulin

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

Aim. Causal analysis of a late diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases (CIBD) in general medical practice.

Materials and methods. We continuously sampled 80 CIBD histories (44 of ulcerative colitis, UC, and 36 of Crohn's disease, CD) to estimate the time and nature of first complaints, primary diagnosis, time lapse between the first physician visit and diagnosis and reasons for a late diagnosis.

Results. Only 63.6 % of patients with UC and 38.9 % with Crohn's disease were correctly diagnosed during the first visit and subsequent examination. Abdominal pain in debut of CIBD was registered in 40.9 % of the UC and 75.0 % of CD patients ($p < 0.01$). Diarrhoea as a CIBD manifestation was significantly more common in the UC than in CD patients (88.6 and 55.5 % of cases, respectively; $p < 0.01$). Hematochesia was observed in 68.2 % of the UC and 22.2 % of CD cases ($p < 0.01$). Among the CD patients with primary symptoms, a correct follow-up diagnosis was less frequent compared to the UC patients (38.9 % of cases, $p < 0.01$). Only 30 patients with UC (68.2 %) and 18 patients with CD (50.0 %) had colonoscopy at a first outpatient visit. The main cause of late diagnoses in CIBD is a delayed ileocolonoscopy.

Conclusions. Ileocolonoscopy should be mandatory in all patients suspected for CIBD with clinical symptoms.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, diagnostics

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

For citation: Svatkova O.A., Sheptulin A.A. Sources of Bias in Common Diagnosis of Chronic Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):26–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-26-29>

Введение

Проблема хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), основными формами которых являются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), относится в современной гастроэнтерологии к числу наиболее актуальных, что связано с недостаточной изученностью их этиологии и патогенеза, возможностью развития серьезных осложнений, трудностями лечения.

Важное место в ряду нерешенных вопросов ХВЗК занимают нередкие ошибки, которые допускаются в их диагностике [1]. Поэтому неудивительно, что у большого числа пациентов с момента возникновения первых симптомов ЯК или БК до постановки правильного диагноза проходит от нескольких месяцев до 5 лет, причем в большинстве случаев диагноз устанавливается не врачами общей практики, а узкими специалистами — гастроэнтерологами и колопроктологами [2]. Все это обуславливает необходимость анализа причин несвоевременного распознавания данных заболеваний.

Материал и методы

Методом сплошной выборки были обработаны 80 историй болезни пациентов с ХВЗК, находившихся на лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ в последние годы. В этой группе оказалось 44 больных (15 мужчин и 29 женщин) с ЯК (их средний возраст составил соответственно $34,1 \pm 9,3$ и $41,5 \pm 14,6$ года) и 36 пациентов (14 мужчин и 22 женщины) с БК (средний возраст — $34,2 \pm 7,6$ и $37,7 \pm 12,2$ года). Анализировались такие данные, как пол и возраст больных, возраст пациентов к моменту появления первых жалоб и их характер, первоначальный диагноз, время, прошедшее с момента первого обращения к врачу общей практики до постановки диагноза, причины несвоевременной постановки диагноза. Достоверность различий, выявленных в сравнивавшихся группах, оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

И в группе больных ЯК, и среди пациентов с БК отмечено преобладание женщин. Соотношение женщин и мужчин определялось соответственно как 1,9:1 и 1,6:1. Различия оказались недостоверными ($p > 0,4$).

Возраст больных к моменту появления первых жалоб, характерных для ХВЗК, составил в группе больных ЯК $25,1 \pm 8,3$ года у мужчин и $35,7 \pm 13,0$ года у женщин (различия недостоверные, $p > 0,5$), в группе пациентов с БК — соответственно $26,3 \pm 5,6$ и $30,1 \pm 11,8$ года (различия недостоверные, $p > 0,7$). При этом в группе больных ЯК первые жалобы возникли в возрасте до 30 лет у 66,3 % мужчин и 41,4 % женщин (различия достоверные, $p < 0,05$). В группе пациентов с БК первые жалобы в указанном возрасте появились у 64,3 % мужчин и 63,6 % женщин (различия недостоверные, $p > 0,9$).

Боли в животе в дебюте ХВЗК отмечались у 18 из 44 (40,9 %) больных ЯК и у 27 из 36 (75,0 %) пациентов с БК (различия достоверные, $p < 0,01$). У больных ЯК боли чаще локализовались в левой подвздошной области и гипогастрии (36,4 %), у пациентов с БК — в правой подвздошной области (55,2 %).

Напротив, диарея как первый симптом манифестации ХВЗК у больных ЯК встречалась значительно чаще, чем при болезни Крона (соответственно в 88,6 и 55,5 % случаев; различия достоверные, $p < 0,01$). При этом у 55,5 % больных ЯК частота стула была в пределах 3 раз в сутки, у 31,8 % — 4–10 раз в сутки, у 1 больного (2,3 %) — свыше 10 раз в сутки. У пациентов с БК данные показатели составили соответственно 38,9 %, 13,9 % и 2,6 %. Гематохезия наблюдалась у 30 из 44 больных ЯК (68,2 %) и у 8 из 36 пациентов (22,2 %) с БК (различия достоверные, $p < 0,01$).

Колonosкопия при первом обращении к врачу была проведена лишь 30 больным ЯК (68,2 %) и 18 пациентам с БК (50,0 %). В большинстве случаев (соответственно у 28 и 14 больных) она позволила заподозрить, а потом и подтвердить после гистологического исследования биоптатов наличие ХВЗК.

Среди больных, обратившихся к врачам общей практики в дебюте ЯК, правильный диагноз после дообследования был поставлен 28 пациентам (63,6 %). В остальных случаях первоначальными диагнозами были синдром раздраженного кишечника (13,6 %), хронический панкреатит (9,1 %), геморрой (6,8 %), пищевая токсикоинфекция (2,3 %), «дисбактериоз кишечника» (2,3 %), «постинфекционный колит» (2,3 %).

В группе пациентов с БК, обратившихся за медицинской помощью в связи с первыми симптомами заболевания, правильный диагноз после дообследования был поставлен реже, чем в группе больных ЯК (у 38,9 % больных), причем эти различия оказались статистически достоверными ($p < 0,01$). Следует отметить, что 6 больных с БК (16,7 %) были госпитализированы с диагнозом

«острый аппендицит». Другими первоначальными диагнозами были синдром раздраженного кишечника (16,7 %), хронический панкреатит (11,1 %), пищевая токсикоинфекция (5,5 %), гастродуоденит (5,5 %), апоплексия яичника (2,8 %), «дисбактериоз кишечника» (2,8 %).

В сроки до 3 месяцев с момента первого обращения к врачу правильный диагноз был поставлен 2,3 % больных ЯК и 5,5 % пациентов с БК, в сроки 3–6 месяцев — соответственно 9,1 и 2,8 % больных, в сроки от 6 до 12 месяцев — 6,8 и 13,9 % пациентов. Спустя 1 год и позже правильный диагноз был установлен у 18,2 % больных ЯК и 38,9 % пациентов с БК (различия достоверные: $p < 0,05$).

При анализе причин несвоевременной постановки диагноза ХВЗК (36 больных ЯК и БК) ими оказались: задержка с проведением колоноскопии (47,2 %), течение хронического воспалительного заболевания кишечника под маской других заболеваний, таких как СРК, хронический панкреатит и др. (27,8 %), невнимание врача к наличию у больных «симптомов тревоги» (alarm symptoms): гематохезии, лихорадки, похудания и др. (19,4 %); преобладание в клинической картине внекишечных проявлений ХВЗК: артрита (2,8 %) и первичного склерозирующего холангита (2,8 %).

Обсуждение

Проведенный анализ историй болезни пациентов с ХВЗК позволил выявить некоторые данные, не вполне соответствующие существующим представлениям о распространенности ХВЗК среди мужчин и женщин. Принято считать, что БК несколько чаще встречается у женщин, тогда как ЯК является формой ХВЗК, более характерной для мужчин [3]. Собственные наблюдения показали, что как среди больных ЯК, так и пациентов с БК отмечалось преобладание женщин. Возможно, это не отражает истинную распространенность ЯК и БК среди мужчин и женщин, а объясняется просто многократно подтвержденной более частой обращаемостью женщин за медицинской помощью по сравнению с мужчинами.

Собственные данные подтвердили известные представления о том, что БК и ЯК наиболее часто возникают в возрасте от 20 до 30 лет, но при этом показали, что у мужчин в этой возрастной период жизни ЯК развивается достоверно чаще, чем у женщин.

Анализ клинических симптомов, которыми манифестировали ХВЗК, подтвердил, что боли в животе являются ведущим клиническим симптомом ХВЗК [4, 5]. При этом боли в животе в дебюте БК встречались значительно чаще, чем в начальный период ЯК, тогда как диарея и гематохезия, напротив, были более свойственными больным ЯК, что соответствовало данным других авторов [3, 8].

Проведенный анализ историй болезни свидетельствовал о том, что правильный диагноз ЯК

при первом обращении таких больных к врачу ставился менее чем в 2/3 случаев. Еще более сложная ситуация складывалась в группе пациентов с БК, где это заболевание диагностировалось при первом обращении к врачу чуть более чем у 1/3 больных.

Основной причиной ошибок при постановке диагноза ХВЗК при первом обращении пациентов к врачу оказалась задержка с выполнением илеоколоноскопии, хотя клиническая картина заболевания у таких больных определяла абсолютные показания к назначению данного исследования. В тех случаях, когда илеоколоноскопия проводилась своевременно, трудностей в выявлении ЯК и БК в большинстве случаев не возникало. Неслучайно поэтому во многих работах, в том числе национальных и международных рекомендациях по ведению больных с ЯК и БК, подчеркивается безотлагательность проведения колоноскопии с осмотром подвздошной кишки всем больным, у которых клиническая картина заболевания дает основание подозревать наличие ХВЗК [4, 6–10]. Как показали собственные данные, несвоевременному проведению колоноскопии могло способствовать и невнимание врачей к наличию у больных «симптомов тревоги» (лихорадка, гематохезия, потеря массы тела и др.).

Отказ от проведения илеоколоноскопии приводит к тому, что больным с ХВЗК, протекающим с СРК-подобными симптомами, устанавливают диагноз СРК и дальнейшая тактика ведения определяется диагнозом. Такому сценарию способствуют и Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра, ограничивающие показания к проведению илеоколоноскопии при наличии у больных СРК-подобных симптомов [11]. В настоящее время подтвердить необходимость выполнения илеоколоноскопии может определение уровня кальпротектина в кале [12].

Выводы

1. Клинические симптомы хронических воспалительных заболеваний кишечника манифестируют обычно в возрасте до 30 лет, причем у мужчин с язвенным колитом в этот возрастной период заболевание возникает достоверно чаще, чем у женщин.

2. В клинической картине болезни Крона на первый план выходят боли в животе, тогда как язвенному колиту более свойственны такие симптомы, как диарея и гематохезия.

3. Основной причиной несвоевременного выявления хронических воспалительных заболеваний кишечника служит задержка с проведением илеоколоноскопии, которая в связи с этим должна выполняться в обязательном порядке при наличии клинической картины, подозрительной на язвенный колит или болезнь Крона.

Литература / References

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Gastroenterology. National guide. Ed. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group; 2008 (In Russ.).]
2. Adler G. Morbus Crohn — Colitis ulcerosa. Berlin: Springer Verlag. Heidelberg — New York; 1997.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklaynskaya O.A. Diarrhea syndrome. Moscow: GEOTAR-MED, 2002 (In Russ.).]
4. Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S., Beglinger C., Kupcinkas L., Geboes K., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55(Suppl 1):i1–15. DOI: 10.1136/gut.2005.081950a
5. Bielefeldt K., Davis B., Binion D.G. Pain and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(5):778–88. DOI: 10.1002/ibd.20848
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2015;25(1):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;25(1):48–65 (In Russ.).]
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganiyeva D.I., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology. 2017;2(60):7–29 (In Russ.).]
8. Shergill A.K., Lightdale J.R., Bruining D.H., Acosta R.D., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc. 2015;81:1101–11.e1–e13. DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.030
9. Spiceland C.M., Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: role in diagnosis, management, and treatment. World J Gastroenterol. 2018;24(35):4014–20. DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.4014
10. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J. K., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68(Suppl 3):s1–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
11. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A., Simren M., Spiller R. Bowel disorders. Gastroenterology 2016. PII: S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
12. Ikhtaire S., Shajib M.S., Reimisch W., Khan W. Fecal calprotectin: its scope and utility in the management of inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2016;51(5):434–46. DOI: 10.1007/s00535-016-1182-4

Сведения об авторах

Сваткова Ольга Алексеевна* — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olgasvatkova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ 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, корп.1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Olga A. Svatkova* — Clinical Resident, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olgasvatkova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease 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>

Поступила: 11.05.2020 Принята: 09.07.2020 Опубликовано: 30.10.2020

Submitted: 11.05.2020 Accepted: 09.07.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования

Ю.П. Успенский^{1,2}, О.С. Мирзоев¹, Ю.А. Фоминых², А.А. Гнутов^{1,*}, С.В. Полюшкин^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность назначения препарата «Колофорт» пациентам с сочетанием синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии (ФД), а также частоту соматических и полиморбидных психических расстройств (дистресса, депрессии, тревоги и соматизации) у данной группы пациентов с помощью опросников «7 симптомов за 7 дней» («7×7») и 4DSQ (4ДДТС) на фоне проводимого лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациентов с диагнозами «синдром раздраженного кишечника» и «функциональная диспепсия», установленными в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, средний возраст составил $36,36 \pm 6,42$ года. Включенные пациенты получали препарат «Колофорт» 2 раза в сутки по 2 таблетки на один прием 28 дней.

Результаты. На фоне терапии Колофортом отмечена положительная динамика клинических симптомов согласно опроснику «7×7» — средний суммарный балл составлял $17,7 \pm 3,6$, через 14 дней терапии он снизился до $10,3 \pm 2,5$ балла ($p < 0,0001$), а через 28 дней достиг уровня $7,6 \pm 1,5$ балла ($p < 0,0001$). Согласно опроснику 4ДДТС на 28-й день терапии количество пациентов с отсутствием дистресса увеличилось на 49,9 %, на 29,3 % снизилось число больных с умеренным дистрессом и на 20,6 % — со значительным ($p < 0,0001$). На 28-й день терапии на 21,4 % увеличилась доля пациентов без депрессии, на 17,9 % уменьшилась доля больных с умеренным и на 3,4 % — со значительным уровнем депрессии ($p = 0,003$); доля пациентов без тревоги возросла на 32,0 %, на 8,9 % уменьшилась доля пациентов с умеренно выраженной тревогой, на 23,1 % — со значительно выраженным уровнем тревоги ($p < 0,0001$). Доля пациентов с отсутствием соматизации возросла на 53,9 %, на 37,1 % снизилась доля пациентов с умеренной и на 18,6 % — со значительной соматизацией ($p < 0,0001$).

Выводы. Для пациентов с сочетанием СРК и ФД характерна высокая частота и выраженность соматических и полиморбидных психических симптомов. Терапия Колофортом эффективно купирует клиническую симптоматику и приводит к снижению уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.

Ключевые слова: сочетанные функциональные заболевания органов пищеварения, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дистресс, депрессия, тревога, соматизация, опросник «7×7», 4 DSQ (4ДДТС), Колофорт

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»».

Для цитирования: Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Полюшкин С.В. Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):30–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-30-41>

Efficacy of Kolofort in Combined Functional Gastroenterological Pathology: an Open Study

Yuriy P. Uspenskiy^{1,2}, Olimbek S. Mirzoev¹, Yuliya A. Fominykh², Alexander A. Gnutow^{1,*}, Sergey V. Polyushkin^{1,3}

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

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

³ Rehabilitation Centre of the Russian President Administration, Moscow Region, Russian Federation

Aim. The study aims to evaluate the efficacy and safety of Kolofort administration in patients suffering from irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD), as well as the prevalence of somatic and polymorbid psychomental disorders (distress, depression, anxiety and somatisation) in these patient groups using questionnaires “7x7” and “4DSQ”.

Materials and methods. The study included 56 patients with IBS and FD diagnosed according to the Rome IV revision criteria and the Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the average age was 36.36 ± 6.42 years. All patients received Kolofort 2 times a day, 2 tablets per dose for 28 days.

Results. The Kolofort therapy improved the clinical symptoms according to the “7x7” questionnaire; the primary mean total score was 17.7 ± 3.6 , decreased to 10.3 ± 2.5 past 14 days ($p < 0.0001$) and to 7.6 ± 1.5 — past 28 days of therapy ($p < 0.0001$). On the 28th day of therapy, a 4DSQ survey revealed a 49.9% growth in patients with absent distress, a 29.3% decrease in moderate and 20.6% — in high distress cases ($p < 0.0001$). On the same term, the number of patients without depression increased by 21.4%, decreased by 17.9% with moderate depression and by 3.4% — with severe depression ($p = 0.003$); the number of patients without anxiety increased by 32.0%, decreased by 8.9% with moderate and by 23.1% — with severe anxiety ($p < 0.0001$); the number of patients with absent somatisation increased by 53.9%, decreased by 37.1% with moderate and by 18.6% — with severe somatisation ($p < 0.0001$).

Conclusion. Patients with combined IBS and FD exhibit a high prevalence and severity of both somatic and polymorbid mental symptoms. The Kolofort therapy effectively suppresses clinical symptoms and reduces distress, depression, anxiety and somatisation.

Keywords: combined functional digestive disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, distress, depression, anxiety, somatisation, “7x7” questionnaire, 4DSQ, Kolofort

Conflict of interest: the work was supported by “NPF Materia Medika Holding” LLC.

For citation: Uspenskiy Y.P., Mirzoev O.S., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Polyushkin S.V. Efficacy of Kolofort in Combined Functional Gastroenterological Pathology: an Open Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):30–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-30-41>

Известно, что функциональные заболевания органов пищеварения (ФЗОП) могут носить сочетанный характер: нередко у пациентов с ФД выявляют клинические признаки других ФЗОП, в частности СРК, дисфункцию сфинктера Одди, функциональную изжогу. Так, у $\frac{2}{3}$ больных с СРК имеются симптомы ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [1–3]. Такое сочетание заболеваний получило название синдрома перекреста (overlap-syndrome), значительное внимание которому было уделено при обсуждении Римского консенсуса IV (2016 г.).

Такие пациенты обычно предъявляют многочисленные жалобы, обусловленные нарушением функции кишечника и других органов. Особенностью симптомов является их хронический или часто рецидивирующий характер. В патогенезе основными являются сенсорные нарушения, к которым относятся висцеральная гиперчувствительность, и нарушение моторной функции кишечника. В качестве базовой концепции развития СРК рассматривается биопсихосоциальная модель Д. Дроссмана, в которой функциональное расстройство представляет собой результат взаимодействия психосоциальных и патофизиологических факторов, осуществляемое через двусторонние связи между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом при генетической предрасположенности пациента [4]. К числу психосоциальных факторов относятся личностные характеристики пациента, полиморбидные психические расстройства, хронические стрессы и сильные нервно-эмоциональные потрясения, нарушения социализации и др.

Определенное значение в патогенезе уделяется воспалению и нарушению иммунных процессов в кишечнике [5–7]. В частности, установлена роль мастоцитов, энтероэндокринных клеток и дисбаланса ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), гистамин, серотонин, интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, что проявляется персистирующим субклиническим воспалением [7, 8]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые тучными клетками (гистамин, протеазы и серотонин) и Т-клетками (цитокины), влияют на энтеральную нервную систему и ЦНС, активность гладкомышечных клеток кишечника, что, в свою очередь, приводит к нарушениям моторики, кишечного транзита, болевому и диспепсическому синдромам [9]. Важную роль в регуляции моторики и болевой чувствительности в кишечнике играет увеличение количества серотониновых 5-НТ-рецепторов и серотонинсодержащих энтерохромаффинных клеток [10].

Рядом авторов установлено, что 40–60 % больных с функциональными расстройствами ЖКТ, проходящих стационарное лечение, страдают депрессивным или тревожным расстройством [11]. Отсутствие клинических проявлений тревоги и депрессии у другой половины больных не означает отсутствия у них эмоциональных нарушений [12], но может быть связано с гиподиагностикой психогенных расстройств у этой категории пациентов.

Несмотря на известность и распространенность синдромов перекрестов ФЗОП, в настоящее время они практически не диагностируются. Часто это и становится причиной неэффективного лечения больных. Цель выделения сочетанной функциональной патологии органов

пищеварения — совершенствование диагностики и повышение эффективности терапии. Еще одной важной причиной неэффективного лечения является то, что и пациенты, и врачи недооценивают значение психоэмоциональных расстройств в виде тревожности и даже депрессии [13].

Указанные факторы, возможно, объясняют низкую эффективность лечения больных ФЗОП, которая, по данным некоторых исследователей, составляет не более 50 % [14–16].

Терапия пациентов с сочетанием СРК и ФД требует назначения препаратов, способных не только эффективно купировать симптомы двух ФЗОП, но и предотвращать их рецидив. Наиболее соответствующим этим требованиям является комплексный препарат «Колофорт», оказывающий влияние на все звенья патогенеза ФЗОП [14].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность назначения препарата «Колофорт» пациентам с сочетанием СРК и ФД, а также частоту соматических и полиморбидных психических расстройств (дистресса, депрессии, тревоги и соматизации) у данной группы пациентов с помощью опросников «7 симптомов за 7 дней» («7×7») и 4DSQ (4ДДТС) на фоне проводимого лечения.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось под методическим руководством кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университета» на его клинической базе в гастроэнтерологическом отделении Клинического госпиталя МСЧ МБД г. Санкт-Петербурга с марта 2017 по декабрь 2019 г. после одобрения локальным этическим комитетом вуза. В исследовании приняли участие 56 пациентов, из них 44 женщины и 12 мужчин, в возрасте от 21 до 48 лет (средний возраст составил $36,36 \pm 6,42$ года) с диагнозами «Синдром раздраженного кишечника» (код по МКБ: K58) и «Функциональная диспепсия» (код по МКБ: K30), установленными в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Пациенты заполняли 2 опросника: «7×7» — шкала оценки 7 основных клинических симптомов СРК и ФД за 7 дней; 4DSQ (4ДДТС) четырехмерный опросник симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. Согласно протоколу исследования опросники заполнялись до начала лечения, а также на 14-й и 28-й день терапии. Всем пациентам проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включая морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (при СРК с диареей), для исключения органической патологии.

Опросник «7 на 7» разработан Российской гастроэнтерологической ассоциацией и рекомендован

к применению гастроэнтерологами в повседневной практике с целью оценки наличия и степени тяжести 7 основных симптомов функциональных нарушений ЖКТ. В зависимости от количества набранных баллов по данному опроснику степень тяжести заболевания ранжируется по категориям следующим образом: 0–1 — здоров; 2–6 — пограничное расстройство; 7–12 — легкое расстройство; 13–18 — умеренно выраженное расстройство; 19–24 — выраженное расстройство; 25 и более — тяжелое расстройство [17].

Препарат «Колофорт» получали 56 больных с сочетанием ФД и СРК (далее сочетанные функциональные заболевания — СФЗ) 2 раза в сутки по 2 таблетки на один прием. Дальнейшая продолжительность курса лечения определялась врачом на основании зарегистрированных показаний, общего клинического впечатления и субъективной переносимости лечения пациентом. Все больные, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате $M \pm S$. Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты исследования

По результатам обследования сформирована группа пациентов «СФЗ» — 56 человек. Наиболее частым сочетанием разных вариантов СРК и ФД было «СРК с преобладанием запора + постпрандиальный дистресс-синдром» (СРК-З + ФД-ПДС), реже встречались такие сочетания, как: «СРК с преобладанием запора + смешанный вариант ФД» (СРК-З + ФД-СМ), «СРК с преобладанием диареи + синдром эпигастральной боли» (СРК-Д + ФД-СЭБ); «СРК-Д + ФДСМ»; «СРК-СМ + ФД-СМ»; «СРК-СМ + ФД-СЭБ». Остальные комбинации СФЗ составляли единичные случаи, вошедшие в таблицу 1 в общей сумме.

Терапия

Пациенты принимали Колофорт по 2 таблетки утром и вечером в течение 28 дней в режиме монотерапии. Дозировка не менялась на протяжении курса лечения.

Динамика клинических симптомов согласно опроснику «7×7»

Боль в области желудка (в собственно эпигастральной области)

До начала терапии эпигастральная боль наблюдалась у 57,1 % пациентов группы СФЗ ($n = 32$)

Таблица 1. Частота сочетания различных вариантов СРК и ФД ($n = 56$)Table 1. Incidence rate of various IBS and FD type combinations ($n = 56$)

Показатель Indicator	Число случаев, абс. Total cases, abs.	Доля случаев, % Portion, %
СРК-З + ФД-ПДС IBS-C + FD-PDS	24	42,9
СРК-З + ФД-СМ IBS-C + FD-MT	4	7,1
СРК-Д + ФД-СЭБ IBS-D + FD-EPS	6	10,7
СРК-Д + ФД-СМ IBS-D + FD-MT	6	10,7
СРК-СМ + ФД-СМ IBS-MT + FD-MT	6	10,7
СРК-СМ + ФД-СЭБ IBS-MT + FD-EPS	4	7,1
Другие СФЗ в сумме Total other CFDs	6	10,7

Примечание: СРК-З — СРК с преобладанием запора; СРК-Д — СРК с преобладанием диареи; ПДС — постпрандальный дистресс-синдром; СЭБ — синдром эпигастральной боли; СМ — смешанный вариант.

Note: IBS-C — IBS with constipation; IBS-D — IBS with diarrhoea; PDS — postprandial distress syndrome; EPS — epigastric pain syndrome; MT — mixed type.

(рис. 1А). На 14-й и 28-й день терапии выявлена положительная статистически значимая динамика, уменьшение частоты и выраженности боли ($p < 0,0001$). Аналогичная динамика отмечена на 28-й день по сравнению с 14-м днем ($p < 0,001$). Клиническое улучшение к 28-му дню терапии выразилось в увеличении на 27,8 % доли больных без боли, а среди пациентов с сохранением боли ($n = 16$) установлено увеличение доли больных с более редкой частотой проявления этого симптома (рис. 1А). На 28-й день лечения у пациентов

($n = 20$) установлена статистически значимая положительная динамика, характеризовавшаяся уменьшением выраженности (интенсивности) боли в эпигастрии по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$). На 28-й день показано уменьшение доли пациентов с выраженной (на 14,1 %) и умеренной болью (на 36,5 %) (рис. 1Б).

Чувство жжения в области желудка

Чувство жжения в области желудка до начала лечения наблюдалась у 45,8 % пациентов

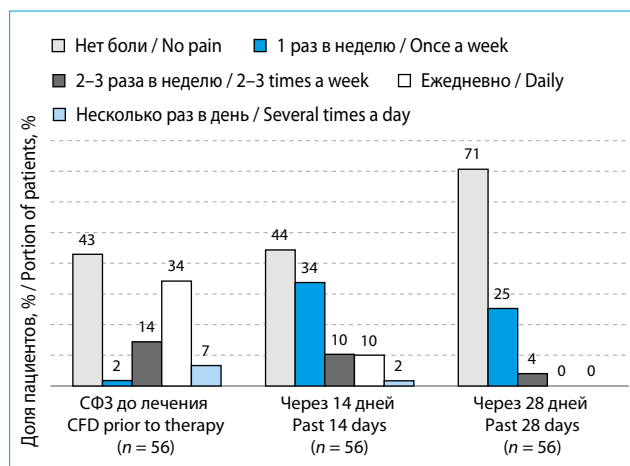


Рис. 1А. Динамика частоты боли в эпигастральной области в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 1A Epigastric pain rate in combined functional disorder (CFD) cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

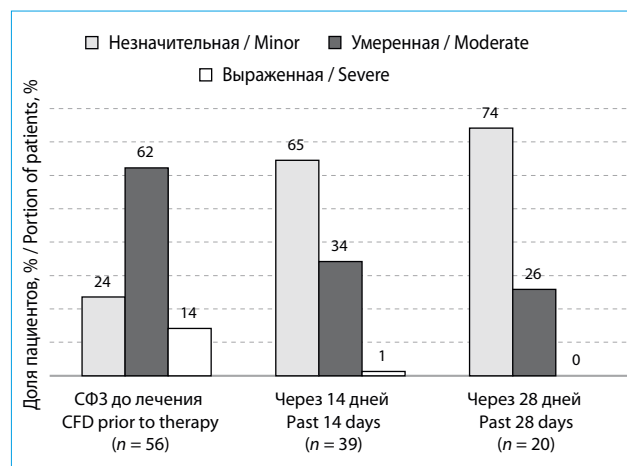


Рис. 1Б. Динамика степени выраженности (интенсивности) боли в эпигастральной области в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 1B. Epigastric pain severity (intensity) in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

($n = 26$) (рис. 2А) группы СФЗ. Через 14 и 28 дней терапии колофортом отмечена статистически значимая положительная динамика, заключающаяся в уменьшении частоты этого симптома по сравнению с исходными данными ($p = 0,001$). На 28-й день лечения увеличилась доля пациентов как с отсутствием данного симптома (на 23,6 %), так и с меньшей частотой этого симптома (рис. 2А). У 12 пациентов было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности чувства жжения на 14-й и 28-й день лечения по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,003$). На 28-й день возросла доля пациентов (на 62,6 %) с незначительной степенью выраженности чувства жжения и уменьшились доли больных с умеренной и значительной степенью выраженности данного симптома (соответственно на 46,9 и 15,7 %) (рис. 2Б).

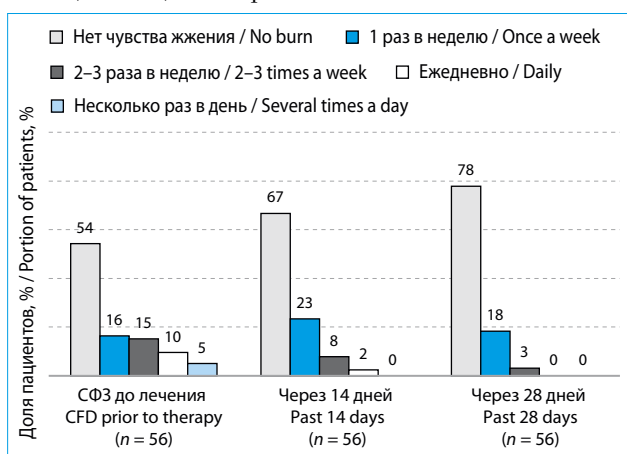


Рис. 2А. Динамика частоты чувства жжения в области желудка в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 2A. Stomach burn rate in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

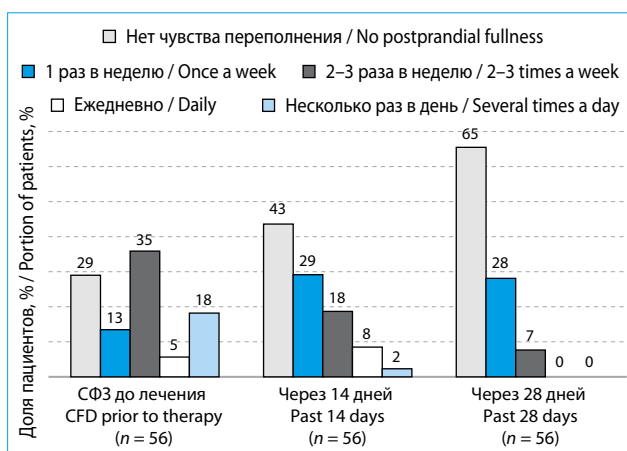


Рис. 3. Динамика частоты чувства переполнения в области желудка после еды в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 3. Postprandial fullness rate in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

Чувство переполнения в области желудка после еды

До начала лечения чувство переполнения в области желудка после еды отмечали 71,4 % пациентов группы СФЗ ($n = 40$) (рис. 3). На фоне терапии Колофортом на 14-й и 28-й день лечения по сравнению с исходным уровнем и на 28-й день по сравнению с 14-м днем было отмечено статистически значимое уменьшение частоты чувства переполнения ($p < 0,0001$). На 28-й день терапии показано увеличение на 36,4 % доли пациентов с отсутствием чувства переполнения, а среди больных с сохранившейся жалобой ($n = 19$) увеличилась доля пациентов с ее более редким возникновением (рис. 3).

Чувство раннего насыщения

До начала терапии чувство раннего насыщения было выявлено у 42,0 % пациентов ($n = 24$) (рис. 4).

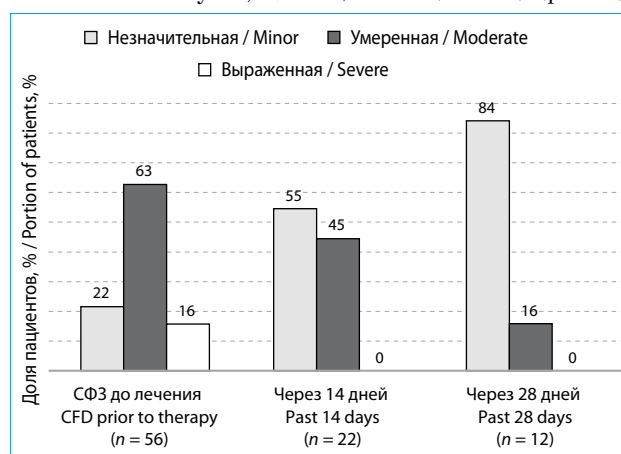


Рис. 2Б. Динамика степени выраженности чувства жжения в области желудка в подгруппах СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 2B. Stomach burn severity in CFD subcohorts prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

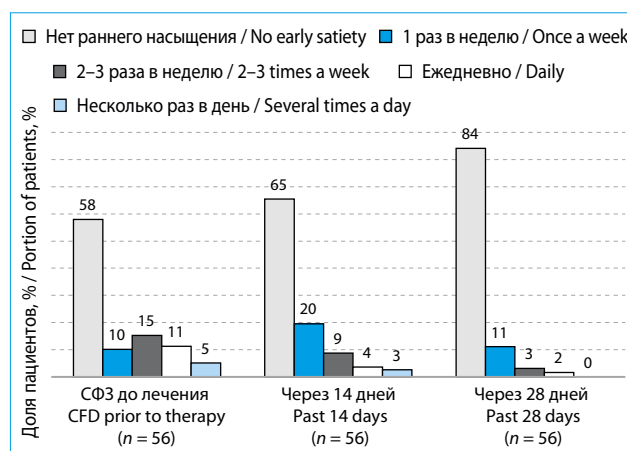


Рис. 4. Динамика частоты чувства раннего насыщения в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 4. Early satiety rate in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

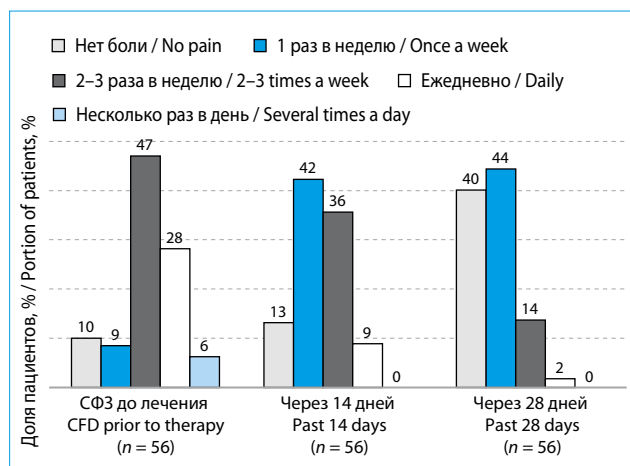


Рис. 5А. Динамика частоты боли в животе, уменьшающейся после опорожнения кишечника, в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 5A. Rate of bowel emptying-relieved abdominal pain in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

На 14-й и 28-й день лечения Колофортом по сравнению с исходными данными было отмечено статистически значимое уменьшение частоты указанного симптома ($p < 0,001$). Положительная клиническая динамика на 28-й день лечения проявлялась ростом на 26,1 % доли пациентов с отсутствием раннего насыщения, а также увеличением доли пациентов ($n = 9$) с его более редким возникновением (рис. 4).

Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника

До начала лечения Колофортом боль в животе, уменьшающуюся после опорожнения кишечника, испытывали 90,0 % пациентов ($n = 50$) (рис. 5А). На 14-й и 28-й день лечения была выявлена статистически значимая положительная динамика, характеризовавшаяся уменьшением частоты боли в животе по сравнению с исходными показателями, как и на 28-й день по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$). На 28-й день лечения доля пациентов с отсутствием боли возросла на 30,1 %. Среди пациентов, у которых сохранились абдоминальная боль ($n = 34$), увеличилась доля пациентов с ее более редким возникновением (рис. 5А). Кроме того, на 28-й день терапии доля пациентов с незначительной степенью выраженности боли увеличилась на 48,6 % и уменьшилась доля больных с выраженной и умеренно выраженной болью (соответственно на 28,2 и 20,4 %) (рис. 5Б).

Вздутие живота

До начала лечения вздутие живота испытывали 85,9 % пациентов ($n = 48$) (рис. 6). На 14-й и 28-й день лечения Колофортом по сравнению с исходными показателями, а также на 28-й день по сравнению с 14-м днем отмечалось статистически достоверное

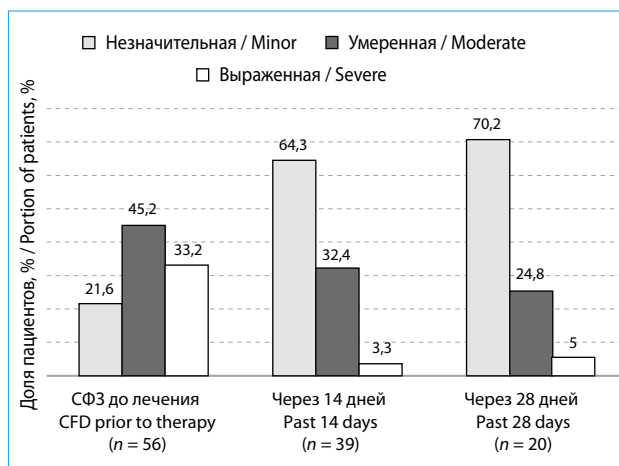


Рис. 5Б. Динамика степени выраженности боли в животе, уменьшающейся после опорожнения кишечника, в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 5B. Severity of bowel emptying-relieved abdominal pain in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

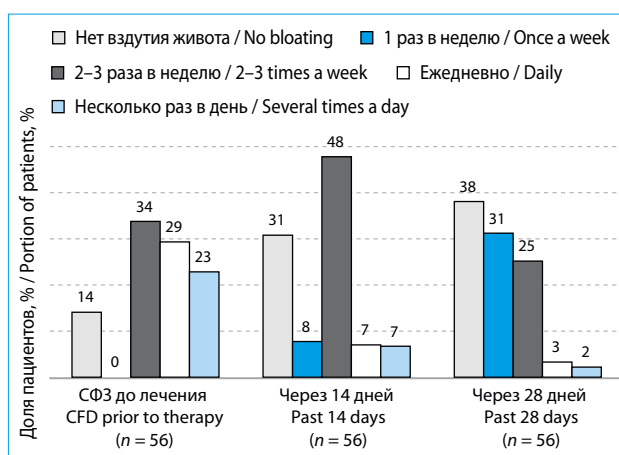


Рис. 6. Динамика частоты вздутия живота в группе СФЗ до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% , n)

Fig. 6. Bloating rate in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (% , n)

уменьшение частоты этого симптома (соответственно $p < 0,0001$ и $p < 0,003$). На 28-й день лечения доля пациентов без вздутия живота увеличилась на 24 %, а также возросло число пациентов с его более редким возникновением (рис. 8).

Нарушение частоты и/или консистенции стула

До начала лечения нарушение частоты и/или консистенции стула отмечали 56 пациентов (100 %). При этом нарушение частоты стула наблюдалось — у 89,3 % ($n = 50$), а нарушение консистенции стула у 100 % ($n = 56$) (табл. 2). Через 28 дней терапии отмечена статистически значимая положительная динамика по сравнению с исходным уровнем

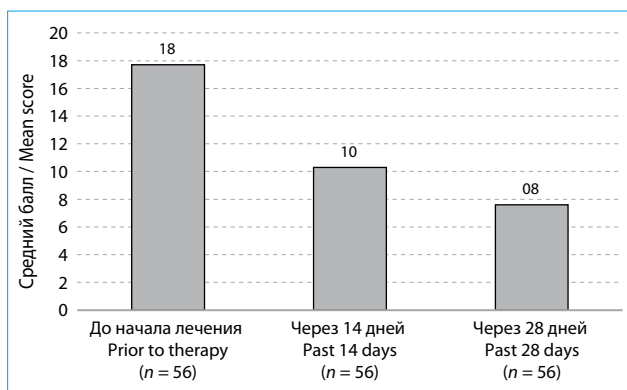


Рис. 7. Динамика среднего значения суммарного балла опросника «7 симптомов за 7 дней» в группе СФЗ до лечения, на 14-й и 28-й день терапии Колофортом (баллы)

Fig. 7. Mean total “7 Symptoms per 7 Days” score in CFD cohort prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (points)

($p < 0,0001$), а также с 14-м днем ($p = 0,004$). На 28-й день терапии по сравнению с исходными показателями доля пациентов без нарушения частоты и/или консистенции стула возросла на 44,6 %, доля пациентов без нарушения частоты стула — на 53,6 %, доля больных без нарушения консистенции стула — на 55,3 % (табл. 2).

Анализ опросника «7×7»

В целом на фоне лечения Колофортом выявлялась отчетливая положительная динамика, что под-

тверждается данными, полученными при заполнении опросника «7 симптомов за 7 дней». Так, до лечения средний суммарный балл составлял $17,7 \pm 3,6$, что свидетельствовало о наличии умеренно выраженных нарушений в группе СФЗ. Через 14 дней терапии показатель снизился до $10,3 \pm 2,5$ балла, что соответствовало легкому расстройству ($p < 0,0001$), а через 28 дней достиг уровня нижней границы легкого расстройства — $7,6 \pm 1,5$ балла ($p < 0,0001$) (рис. 7).

На 28-й день лечения Колофортом по сравнению с исходным уровнем доля пациентов без симптомов СРК и ФД увеличилась на 10,7 %. При этом важно отметить, что через 28 дней терапии не было отмечено пациентов с тяжелыми нарушениями (25 баллов и более), а также наблюдалось увеличение доли пациентов с легкими (7–12 баллов) и пограничными (2–6 баллов) уровнями расстройств (соответственно на 25 и 21,4 %) (табл. 3).

Анализ данных четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4 ДТС)

Оценка дистресса

До начала лечения пациентов средний балл по показателю дистресса составил $15,4 \pm 4,7$ (рис. 8). У 39,4 % пациентов ($n = 22$) не было выявлено дистресса, умеренно повышенный уровень был у 37,6 % ($n = 21$) и значительно повышенный уровень был у 25 % ($n = 14$) (рис. 9). На фоне терапии Колофортом в сравнении с исходным уровнем у пациентов отмечалась положительная

Таблица 2. Динамика нарушения частоты и/или консистенции стула в подгруппах СФЗ

Table 2. Dynamics of irregular or/and abnormal-texture stool in CFD subcohorts

Показатель Indicator	Исходно %, (n) Primary value (n, %)	Через 14 дней %, (n) Past 14 days (n, %)	Разница с исходным уровнем %, (n) Difference vs. primary values (n, %)	Через 28 дней %, (n) Past 28 days (n, %)	Разница с исходным уровнем %, (n) Difference vs. primary values (n, %)
1. Не отмечалось нарушения частоты и/или консистенции стула 1. No irregular or/and abnormal-texture stool	0 (0)	23,2 (13)	23,2 (13)	44,6 (25)	44,6 (25)
2. Нарушение частоты стула 2. Irregular stool					
Не отмечалось Not registered	10,7 (6)	37,5 (21)	26,8 (15)	64,3 (36)	53,6 (30)
Реже 3-х раз в день <3 times a day	67,9 (38)	44,6 (25)	–23,8 (14)	25,0 (14)	–42,9 (24)
Чаше 3 раз в день >3 times a day	21,4 (12)	17,9 (10)	–3,5 (2)	10,7 (6)	–9,7 (6)
3. Нарушение консистенции стула 3. Abnormal-texture stool					
Не отмечалось Not registered	0 (0)	23,2 (13)	23,2 (13)	55,3 (31)	55,3 (31)
Жидкий или кашецеобразный Watery or porridge-like	30,4 (17)	21,4 (12)	–9 (5)	17,9 (10)	12,5 (7)
Твердый или «орешками» Hard or nuts-like	51,7 (29)	41,1 (23)	–10,6 (6)	21,4 (12)	30,3 (17)
Смешанный (жидкий и твердый) Mixed (watery and hard)	17,9 (10)	14,3 (8)	–3,6 (2)	5,4 (3)	12,5 (7)

Таблица 3. Характеристика пациентов в подгруппах СФЗ до терапии препаратом «Колофорт» и через 14 и 28 дней после терапии

Table 3. Patient profile in CFD subcohorts prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy

Выраженность расстройств Severity	Исходно (до лечения), % Prior to therapy, %	Через 14 дней, % Past 14 days, %	Разница с исходным, % Difference vs. prior values, %	Через 28 дней, % Past 28 days, %	Разница с исходным, % Difference vs. prior values, %
Тяжелые (≥25 баллов и более) Acute (≥25 points)	10,7	1,8	−8,9	0	−10,7
Выраженные (19–24 балла) Severe (19–24 points)	32,1	9,2	−22,9	3,6	−28,5
Умеренные (13–18 баллов) Moderate (13–18 points)	39,3	31,3	−8,0	21,4	−17,9
Легкие (7–12 баллов) Mild (7–12 points)	17,9	34,5	16,6	42,9	25
Пограничные (2–6 баллов) Borderline (2–6 points)	0	15,3	15,3	21,4	21,4
Нет расстройств (0–1 балл) No disorder (0–1 point)	0	7,9	7,9	10,7	10,7

динамика — снижение среднего уровня дистресса на 14-й и 28-й день лечения, составлявшего соответственно $8,1 \pm 6,2$ и $4,1 \pm 5,5$ балла (рис. 8).

Количество пациентов с отсутствием дистресса возросло на 49,9 % (до 89,3 %), число больных с умеренным дистрессом снизилось 29,3 % (до 8,3 %), со значительным — на 20,6 % (до 2,4 %) (рис. 9). Изменения (по сравнению с исходным уровнем) были статистически значимыми как на 14-й, так и на 28-й день лечения ($p < 0,0001$), а также на 28-й по сравнению с 14-м днем ($p < 0,0001$).

Оценка депрессии

До начала лечения в группе СФЗ по опроснику 4ДДТС средний балл по показателю депрессии составлял $1,1 \pm 2,6$ (рис. 8). Депрессия не зарегистрирована у 73,2 % ($n = 41$) больных, умеренный уровень наблюдался у 19,6 %

($n = 11$) пациентов, значительно повышенный — у 7,1 % ($n = 4$) (рис. 10). На 14-й и 28-й ($n = 56$) день лечения Колофортом отмечено снижение среднего уровня депрессии до $0,7 \pm 1,2$ и $0,6 \pm 1,6$ балла соответственно (рис. 8), что указывало на положительную клиническую динамику. Кроме того, на 28-й день терапии на 21,4 % увеличилась доля пациентов без депрессии (до 94,6 %), а также на 17,9 % уменьшилась доля больных с умеренным (до 1,7 %) и на 3,4 % — со значительным уровнем депрессии (до 3,7 %) (рис. 10). Снижение уровня депрессии на 14-й и 28-й день терапии по сравнению с периодом до лечения статистически значимое ($p < 0,0001$ и $p = 0,003$), при этом не было выявлено статистически значимых различий в уровне депрессии на 28-й день лечения по сравнению с 14-м днем ($p = 0,2$).

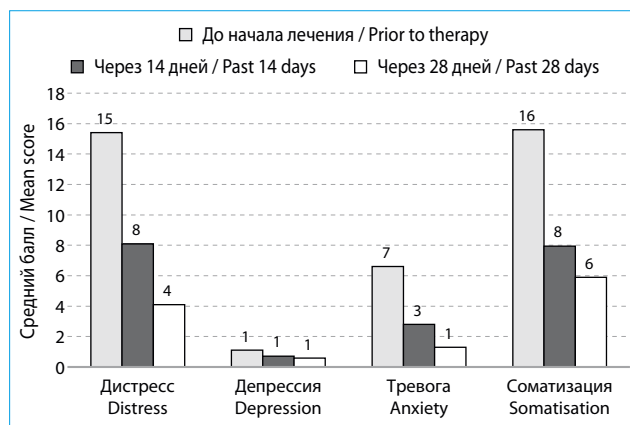


Рис. 8. Средние показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4ДДТС до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (баллы)

Fig. 8. Mean 4DSQ-estimated distress, depression, anxiety and somatisation rates prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (points)

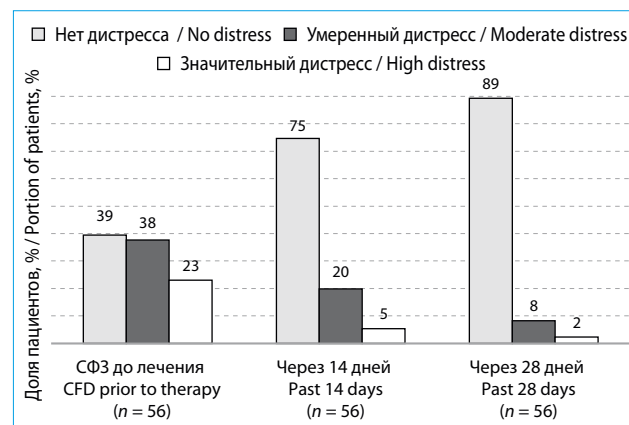


Рис. 9. Доля пациентов с различным уровнем дистресса до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 9. Portion of patients with different distress level prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (4DSQ, %)

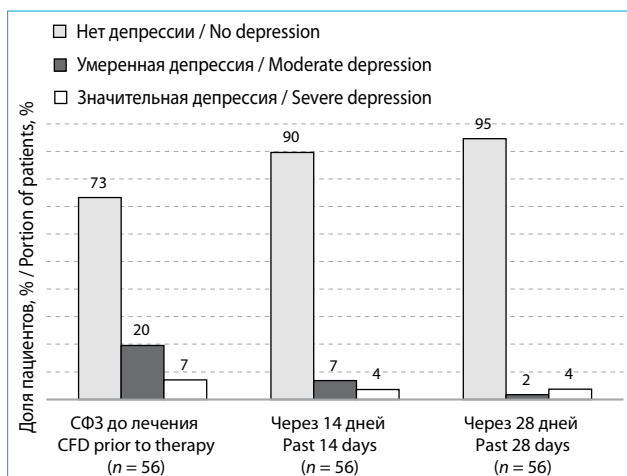


Рис. 10. Доля пациентов с различным уровнем депрессии до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 10. Portion of patients with different depression level prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (4DSQ, %)

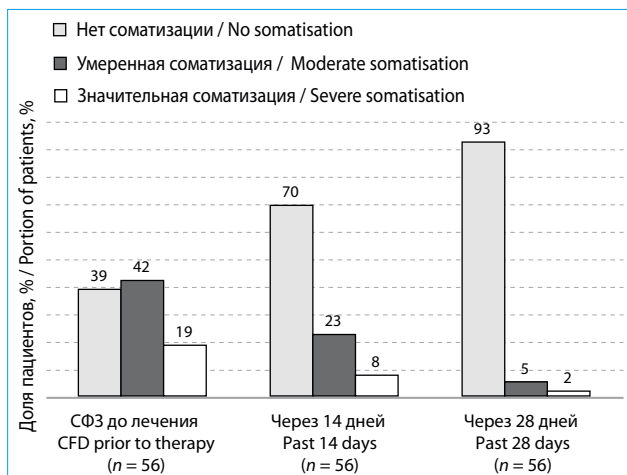


Рис. 12. Доля пациентов с различным уровнем соматизации до лечения, через 14 и 28 дней лечения Колофортом (% по опроснику 4ДДТС)

Fig. 12. Portion of patients with different somatisation level prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (4DSQ, %)

Оценка тревоги

До начала лечения в группе СФЗ средний балл показателя тревоги по опроснику 4ДДТС составлял $6,6 \pm 6,9$ (рис. 8). Не испытывали тревогу 64,3 % ($n = 36$) пациентов, умеренно повышенный уровень тревоги зарегистрирован у 8,9 % ($n = 5$), значительно повышенный — у 26,8 % ($n = 15$) (рис. 11). Через 14 и 28 дней лечения Колофортом средний уровень тревоги в группе снизился и составил $2,8 \pm 4,5$ и $1,3 \pm 3,4$ балла соответственно (рис. 8). На 28-й день терапии доля пациентов без тревоги возросла на 32,0 % и составила 96,3 % ($n = 54$), доля пациентов с умеренно выраженной тревогой уменьшилась на 8,9 %, со значительно

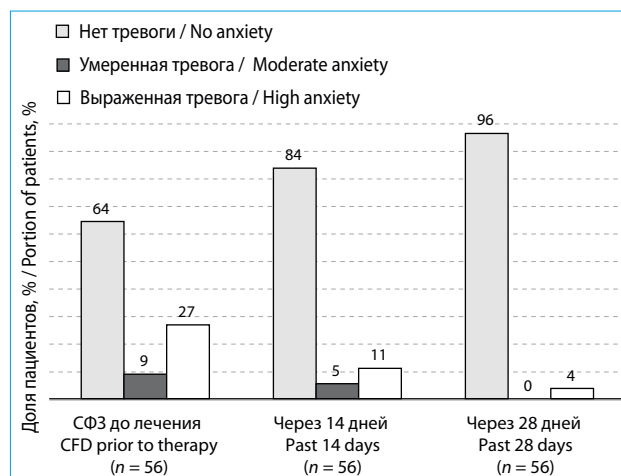


Рис. 11. Доля пациентов с различным уровнем тревоги до лечения, через 14 и 28 дней терапии Колофортом (% по опроснику 4 ДДТС)

Fig. 11 Portion of patients with different anxiety level prior to, past 14 and 28 days of Kolofort therapy (4DSQ, %)

выраженным уровнем — на 23,1 % (рис. 11). Снижение уровня тревоги на 14-й и на 28-й день лечения по сравнению с исходными данными, а также на 28-й день терапии по сравнению с 14-м днем оказалось статистически достоверным (соответственно $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Оценка соматизации

До начала лечения в группе СФЗ средний балл по показателю соматизации по опроснику 4ДДТС составил $15,6 \pm 7,6$ (рис. 8). Соматизация не отмечалась у 39,1 % ($n = 22$) пациентов, умеренно повышенный уровень был у 42,3 % ($n = 24$), значительно повышенный — у 18,6 % пациентов ($n = 10$) (рис. 12). На 14-й и 28-й день лечения ($n = 56$) Колофортом уровень соматизации уменьшился и составил соответственно $8,0 \pm 5,5$ и $5,9 \pm 4,6$ балла (рис. 8). К 28-му дню доля пациентов с отсутствием соматизации возросла на 53,9 % и составила 93 % ($n = 52$), также доля пациентов с умеренной соматизацией снизилась на 37,1 % (до 5,2 %), со значительной соматизацией — на 18,6 % (до 0 %) (рис. 12). Снижение уровня соматизации на 14-й и 28-й день терапии по сравнению с исходными данными, а также на 28-й день терапии по сравнению с 14-м днем оказалось статистически достоверным (соответственно $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

В данном исследовании у больных СФЗ подтверждена взаимосвязь между выраженностью психогенных расстройств и степенью тяжести симптомов функциональных расстройств (рис. 13). При выраженной степени тяжести симптомов функциональных расстройств (выше 19 баллов по опроснику «7 симптомов за 7 дней») отмечалось статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ($p = 0,04$ и менее).

Нежелательные явления. Нежелательные явления у всех 56 пациентов группы СФЗ, получавших Колофор, не зарегистрированы.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что у большей доли пациентов СФЗ (42,8 %) имеются выраженные и тяжелые соматические расстройства. В то же время в большинстве случаев наблюдаются признаки дистресса, соматизации, тревоги и депрессии. При этом у пациентов с более выраженными психическими нарушениями наблюдалась большая степень тяжести соматических симптомов. Полученные результаты соответствуют данным зарубежных исследований, согласно которым не менее половины пациентов с СРК имеют повышенный уровень тревоги и не менее трети — депрессии [18, 19].

По результатам настоящего исследования улучшение состояния пациентов, заключающееся в снижении интенсивности всех соматических симптомов по данным опросника «7×7», зафиксировано уже через 14 дней после начала терапии и продолжалось на фоне лечения и далее. К 28-му дню лечения ни у кого из обследованных не отмечено тяжелых симптомов заболевания.

На фоне приема Колофорта по результатам опросника 4ДДТС также было зафиксировано достоверное улучшение показателей по шкалам тревоги, депрессии, соматизации и дистресса на 14-й и 28-й день терапии. Таким образом, терапию Колофортом соматических и психических симптомов у больных с сочетанием различных клинических типов СРК и ФД можно считать эффективной.

Возникает резонный вопрос, каким образом один лекарственный препарат позволил получить многонаправленный положительный эффект при лечении пациентов с СФЗ. В этой связи необходимо обратить внимание на состав Колофорта, который включает технологически обработанные антитела (высокие разведения) к белку S-100 (устраняют внутреннее напряжение, тревогу, нормализуют висцеральные функции, в том числе толстой кишки), технологически обработанные антитела (высокие разведения) к гистамину (обеспечивают спазмолитическое, противовоспалительное, противоотечное действие), технологически обработанные антитела (высокие разведения) к фактору некроза опухоли α (оказывают выраженное противовоспалительное действие) [20]. Эффективность Колофорта достигается благодаря сочетанному комплексному воздействию на основные звенья патогенеза ФД и СРК. Колофорт влияет на лиганд-рецепторные взаимодействия мозгоспецифического белка S-100 с серотониновыми и σ1-рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС), гистамина с локализованными в ЖКТ гистаминовыми рецепторами H4

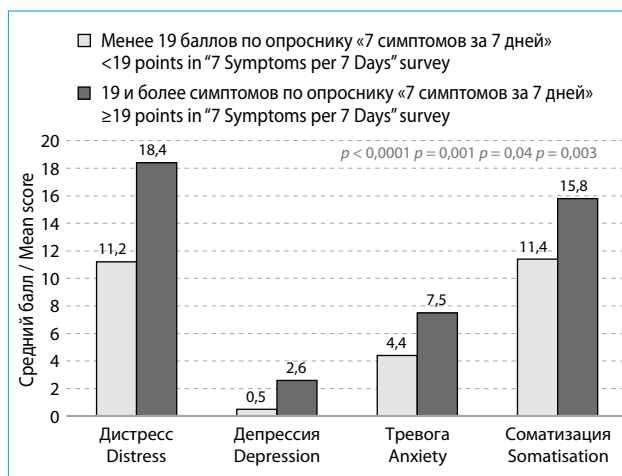


Рис. 13. Выраженность симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации у пациентов в зависимости от степени тяжести симптомов СРК и ФД (баллы по опроснику 4ДДТС)

Fig. 13. Distress, depression, anxiety and somatisation levels in relation to IBS and FD severity (4DSQ scores)

и регулирует (модифицирует) функциональную активность ФНО-α. Регулирующее влияние препарата на уровне ЦНС, вегетативной нервной и иммунной систем проявляется успокаивающим, спазмолитическим, противовоспалительным действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику ЖКТ [21, 22]. Таким образом, патологически обостренная разнонаправленность полученных эффектов Колофорта объясняется 3 компонентами, входящими в его состав, что принципиально важно при мультифакторной природе СФЗ.

Препарат «Колофор» может рассматриваться для включения в лечение СФЗ в качестве патогенетической терапии, в том числе с целью коррекции психологических расстройств, при наличии выраженных психоэмоциональных нарушений, частых рецидивах заболевания.

Выводы

1. Для пациентов СФЗ характерна высокая частота и выраженность как соматических, так и полиморбидных психических симптомов.
2. Установлена взаимосвязь между выраженностью психогенных расстройств и степенью тяжести симптомов функциональных расстройств у больных СФЗ. При выраженных и тяжелых функциональных соматических симптомах (более 19 баллов по опроснику «7×7») отмечается статистически значимое повышение уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации ($p = 0,04$ и менее). Степень тяжести симптомов функциональных нарушений ЖКТ у этих пациентов коррелирует с выраженностью психических нарушений, в первую очередь со степенью дистресса и соматизации.

3. Колофорт эффективно купирует гастроэнтерологические (соматические) симптомы, достоверно уменьшая частоту и выраженность таких жалоб, как боль, чувство жжения и переполнения в эпигастрии, чувство раннего насыщения, боль в животе перед дефекацией, вздутие живота, нарушение частоты и консистенции стула.

Литература / References

- Wood J.D. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2007;13(9):1313–32. DOI: 10.3748/wjg.v13.i9.1313
- Баринов Э.Ф., Суляева О.Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2012;22(2):4–13. [Barinov E.F., Sulayeva O.N. Role of serotonin in physiology and diseases of gastrointestinal tract. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2012;22(2):4–13 (In Russ.)].
- Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castilo E.J., Locke G.R. 3rd, Geno D.M., et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):581–92. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x
- Van Oudenhove L., Levy R. L., Crowell M. D., Drossman D. A., Halpert A. D., Keefer L., et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1355–67. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027
- Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(3):163–73. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4
- Sinagra E., Pompei G., Tomasello G., Cappello F., Morreale G.C., Amvrosiadis G., et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2242–55. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2242
- Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Иванов С.В. Современный взгляд на проблему сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения. *Медицинский алфавит*. 2018;1(7):42–7. [Uspensky Y.P., Mirzoev O.S., Fominykh Y.A., Ivanov S.V. Modern view on problem of combined functional diseases of gastrointestinal tract. *Medical alphabet*. 2018;1(7):42–7 (In Russ.)].
- Bashashati M., Rezaei N., Shafieyoun A., McKernan D.P., Chang L., Ohman L., et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(7):1036–48. DOI: 10.1111/nmo.12358
- Martin-Viñas J.J., Quigley E.M. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis*. 2016;17(9):572–58. DOI: 10.1111/1751-2980.12379
- Barbara G., Cremon G., Carini G., Bellacosa L., Zecchi L., De Giorgio R., et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(4):349–59. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.349
- Полужикова Е.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Обоснование применения психотропных препаратов у больных синдромом раздраженного кишечника. *Русский медицинский журнал*. 2007;9(1):1–3. [Poluektova E.A., Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Rationale for the use of psychotropic drugs in patients with irritable bowel syndrome. *Russian medical journal*. 2007;9(1):1–3 (In Russ.)].
- Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6024–30. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6024
- Голованова Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. *Русский медицинский журнал*. 2019;5:24–9. [Golovanova E.V. Functional gastrointestinal disturbances: ways to psychosomatic correction. *Russian medical journal*. *Gastroenterology*. 2019;5:24–9 (In Russ.)].
- Wilson A., Longstreth G., Knight K., Wong J. Wade S., Chiou C.F., et al. Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. *Manage Care Interface*. 2004;17(2):24–8.
- Самсонов А.А., Лобанова Е.Г., Михеева О.М., Яшина А.В., Аксельрод А.Г. Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2. Гастроэнтерология):17–26. [Samsonov A.A., Lobanova E.G., Mikheeva O.M., Yashina A.V., Axelrod A.G. Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2. Gastroenterology):17–26 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.17-26
- Ивашкин В.Т., Охлобыстина О.З., Маевская М.В., Шифрин О.С., Мамиева З.А., Азимова Ю.Э. Динамика соматических и коморбидных психических расстройств (дистресса, тревоги, соматизации и депрессии) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника на фоне терапии алимемазином: результаты неинтервенционной наблюдательной программы («TERRA»). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктологии*. 2018;28(6):38–50. [Ivashkin V.T., Okhlobystina O.Z., Mayevskaya M.V., Shifrin O.S., Mamieva Z.A., Azimova Yu.E. Dynamics of Somatic and Comorbid Mental Disorders (Distress, Anxiety, Somatisation and Depression) in Patients with Irritable Bowel Syndrome during Therapy with Alimemazine: Results of a Non-Interventional Observational Programme («TERRA»). *Russ J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol*. 2018;28(6):38–50 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-38-50
- Ivashkin V., Sheptulin A., Shifrin O., Poluektova E., Pavlov C., Ivashkin K., et al. Clinical validation of the “7 × 7” questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(6):1042–8. DOI: 10.1111/jgh.14546
- Folks D.G. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2004; 6(3):210–5. DOI: 10.1007/s11920-004-0066-0
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Колофорт ЛП-Н (000027) – (PG-RU). [Instructions for use of medical preparation Kolofort LP-N (000027) – (RG-RU) (In Russ.)]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_46808.htm
- Осадчук М.А. Колофорт – новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника. *Медицинский Альманах*. 2015;1(36):57–9. [Osadchuk M.A. Kolofort – a new drug in the treatment of functional bowel disorders. *Medical Almanac*. 2015;1(36):57–9 (In Russ.)].
- Цуканов В.В., Ржавичева О.С., Васютин А.В., Дунаевская О.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. Эффективность Колофорта в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Тер арх*. 2016;88(8):40–5. [Tsukanov V.V., Rzhavicheva O.S., Vasjutin A.V., Dunayevskaja O.V., Tonkih Yu.L., Bronnikova E.P. Efficacy of Kolofort for the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ter Arkh*. 2016;88(8):40–5 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688840-45
- Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и синдром раздраженной кишки: особенности комплексного лечения. *Медицин-*

ский алфавит. 2017;3(27):11–4. [*Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Baryshnikova N.V.* Functional dyspepsia

and irritable bowel syndrome: features of complex treatment. Medical alphabet. 2017;3(27):11–4 (In Russ.)].

Сведения об авторах

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

Мирзоев Олимбек Саидбекович — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mir-ol@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3699-8752>

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

Гнутов Александр Александрович* — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alexandr.gnutov@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3353-8232>

Полошкин Сергей Вячеславович — кандидат медицинских наук, главный врач ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kanc@rc-udprf.ru;
143088, Московская область, Одинцовский район, поселок санатория им. А.И. Герцена, Центр реабилитации.

Information about the authors

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

Olimbek S. Mirzoev — Research Assistant, Chair of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: mir-ol@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3699-8752>

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

Alexander A. Gnutov* — Research Assistant, Chair of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: alexandr.gnutov@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3353-8232>

Sergey V. Polyushkin — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Rehabilitation Centre of the Russian President Administration, Assoc. Prof., Chair of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: kanc@rc-udprf.ru;
143088, Moscow region, Odintsovo district, A.I. Herzen sanatorium settlement, Rehabilitation Centre.

Поступила: 08.03.2020 Принята: 28.09.2020 Опубликовано: 30.10.2020
Submitted: 08.03.2020 Accepted: 28.09.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Роль микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

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

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

Цель обзора литературы: представить данные о роли микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Значение микробиоты в формировании и прогрессировании НАЖБП определяется ее прямым влиянием на развитие факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа), нарушением проницаемости кишечного барьера и всасывания таких веществ, как жирные кислоты с короткой цепью, желчные кислоты, холин и эндогенный этанол. Ведущим фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти при НАЖБП, в том числе ассоциированной с сердечно-сосудистыми осложнениями, признается фиброз печени. Изменения состава микробиоты продемонстрированы при различных степенях фиброза при НАЖБП.

Заключение. Результаты современных исследований позволяют говорить о формировании новой концепции патогенеза НАЖБП, которая побуждает к разработке новых терапевтических методов, как нутрицевтических, так и медикаментозных.

Ключевые слова: интестинальный мукозальный барьер, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, микробиота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Роль микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-42-48>

The Role of the Microbiome and Intestinal Mucosal Barrier in the Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Tatyana S. Krolevets*, Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoy

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim. To review available data on the role of the microbiome and intestinal mucosal barrier in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key points. The role of the human microbiome in the development and progression of NAFLD is associated with its effects on the risk factors (obesity, insulin resistance, type 2 diabetes), permeability of the intestinal barrier and absorption of such substances as short-chain fatty acids, bile acids, choline and endogenous ethanol. Liver fibrosis constitutes the leading factor determining the prognosis of patients in NAFLD, including cases associated with cardiovascular complications. Changes in the microbiome composition were demonstrated for various degrees of fibrosis in NAFLD.

Conclusion. The results of modern studies confirm the formation of a new concept in the pathophysiology of NAFLD, which encourages the development of new therapeutic strategies.

Keywords: intestinal mucosal barrier, non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, microbiota

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

For citation: Krolevets T.S., Livzan M.A., Mozgovoi S.I. The Role of the Microbiome and Intestinal Mucosal Barrier in the Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-42-48>

Наши представления о микроорганизмах, населяющих организм человека, их взаимодействии друг с другом и различными внутренними средами и влиянии на различные физиологические процессы радикально изменились благодаря появлению новых методов изучения, в частности секвенирования 16S-субъединицы РНК бактерий. В 2001 году было введено понятие «микробиома» для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека. Продемонстрировано, что микробиом человека составляют не только бактерии, но также археи и эукариоты, такие как простейшие, грибы и вирусы (вирома) [1]. Микробиота — это термин, характеризующий микробиоценоз отдельных органов и систем внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории [2]. Накопленные знания о микробиоме позволяют говорить о влиянии вариативности микроорганизмов на состояние здоровья человека, а при их дисбалансе — на риск развития заболеваний.

Пищеварительный тракт содержит наибольшее количество бактерий, достигающее около 10^{12} бактерий на грамм в дистальной части толстой кишки. Кишечные бактерии насчитывают несколько сотен видов, доминирующими являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [3–5]. Устойчивые сообщества с определенными преобладающими видами, формирующие экосистемы, известны как энтеротипы [6]. Микробное разнообразие в кишечнике человека зависит от возраста, способа родоразрешения, этнических особенностей, места проживания и связанного с этим типа питания и даже от частоты и регулярности физических нагрузок [7]. Микробиота кишечника рассматривается как сообщество симбионтов. Она участвует в различных процессах, включая поддержание колонизационной резистентности, регуляцию иммунного ответа, расщепление и усвоение питательных веществ, синтез витаминов и гормонов, и даже оказывает влияние на эмоциональное состояние человека, так как служит фундаментальным компонентом оси «кишка — головной мозг», под которой понимают суперструктуру, включающую желудочно-кишечный тракт, энтеральную нервную систему и головной мозг [8].

В последнее десятилетие появились новые данные об участии кишечной микробиоты в формировании и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний [9, 10], которые вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность взрослого населения. Создание здоровьесберегающих технологий подразумевает изучение различных аспектов их формирования и прогрессирования. С этих позиций представляется актуальной оценка состояния микробиоты пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), так как уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с НАЖБП преобладает над уровнем смертности от заболеваний печени и составляет 36 % против 6,8 %. [11]. Ведущим

фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти, в том числе ассоциированной с сердечно-сосудистыми осложнениями, при НАЖБП признается фиброз печени [10, 12].

Цель обзора литературы — представить данные о роли микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании НАЖБП.

Основные механизмы воздействия микробиоты на формирование НАЖБП

Исследования на людях и на экспериментальных моделях показали увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при избыточном весе или ожирении и уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при потере веса, хотя использование данного соотношения в качестве надежного маркера ожирения ставится под сомнение [10, 13]. Наряду с типами *Firmicutes*, *Bacteroidetes* активно идет исследование типа *Proteobacteria*: изменение соотношения семейств и видов типа *Proteobacteria* выявлены при ожирении, метаболическом синдроме, сердечно-сосудистых заболеваниях и НАЖБП [14].

Продемонстрировано, что количественные и качественные изменения в микробиоте кишечника влияют на синтетическую активность клеток, в частности синтез фактора жировой ткани, индуцированного голоданием (FIAF, или ангиопоэтин-подобного белка 4 (ANGPTL4)), который ингибирует липопротеинлипазу. Экспериментальные модели показали, что подавление экспрессии гена FIAF увеличивает липогенез [15]. Представители кишечной микробиоты могут ингибировать активность фермента аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы в мышцах и печени, что влечет за собой уменьшение окисления жирных кислот и увеличение жировых отложений [16, 17].

Микробиом кишечника играет роль в развитии инсулинорезистентности и, как следствие, нарушении углеводного обмена. Сообщалось о положительной корреляции соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и концентрации глюкозы в плазме крови при сахарном диабете 2-го типа (СД 2-го типа) [18]. По сравнению с пациентами без инсулинорезистентности пациенты с СД 2-го типа характеризуются меньшим количеством бутират-продуцирующих микроорганизмов и увеличением доли различных оппортунистических патогенов [19].

В связи с тем что наиболее распространенными микроорганизмами пищеварительного тракта человека являются грамотрицательные бактерии, выдвинуто предположение о патофизиологической взаимосвязи данных бактерий с СД 2-го типа путем освобождения липополисахаридов (ЛПС, LPS), способствующих субклиническому воспалению [20]. Так называемая метаболическая эндотоксемия впервые была описана у мышей и определяется как повышенный уровень ЛПС (LPS) в плазме крови, которые сначала связываются с рецептором

CD14, представленным на миелоидных клетках и действующим как корецептор, затем распознаются toll-подобными рецепторами 4 (TLR4), и в дальнейшем образовавшийся комплекс LPS/CD14/TLR4 входит в состав хиломикрон, что провоцирует воспалительные процессы и лежит в основе возникновения резистентности к инсулину [21]. Другой аспект реализации данных эффектов описан в виде повышения проницаемости кишечного эпителия за счет снижения экспрессии эпителиальных белков плотных контактов, что приводит к повышению абсорбции ЛПС [22].

Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA-ацетат, пропионат и бутират), которые образуются путем ферментации сложных углеводов (например, олигосахаридов, крахмала, компонентов клеточной стенки растений), являются одними из важнейших метаболитических продуктов микробиоты [23]. Абсорбируемые SCFA являются важными модуляторами здоровья кишечника и иммунной функции, ответственными за синтез кишечных гормонов и липогенез [24]. SCFA взаимодействуют с макроорганизмом благодаря различным механизмам, в том числе через рецепторы, сопряженные с G-белком (GPR41 и GPR43), которые выступают посредниками при взаимодействии микробиоты и макроорганизма с помощью энтероэндокринных гормонов. Пропионат, бутират и ацетат через GPR41 и GPR43 модулируют высвобождение пептида тирозин-тирозин (PYY) и глюкагоноподобного пептида 1 и 2 (ГПП-1 и -2), влияющих на чувство голода и насыщения и регулирующих липидный обмен, а также подавляющих выработку FIAF эпителиоцитами кишечника. Снижение FIAF, в свою очередь, уменьшает окисление жирных кислот в печени, а также увеличивает активность липопротеинлипазы и количество триглицеридов в жировой ткани [24].

Повышенный уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) в качестве проатерогенного фактора ассоциирован с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. ТМАО ускоряет процессы накопления липидов в макрофагах и пенистых клетках артерий и усиливает агрегацию тромбоцитов. ТМАО синтезируется в печени посредством окисления триметиламина (ТМА), в качестве субстрата служат фосфатидил-холин и L-карнитин. Указанные вещества преобразуются в ТМА под действием микробиоты кишечника, причем определенные бактерии считают ТМА-образующими [25]. В эксперименте продемонстрировано, что недостаточный уровень метильных групп в рационе приводит к гипометилированию холина и, как следствие, влиянию на жировой обмен печени и формирование стеатоза [26].

Микробиота кишечника тесно вовлечена в гомеостаз желчных кислот [27]. Участвуя в процессе полостного и пристеночного пищеварения, большая часть желчных кислот реабсорбируется в подвздошной кишке через апикальный натрийзависимый желчно-кислотный транспортер

(ASBT) и возвращается в печень. Наиболее важным рецептором желчных кислот для реализации процесса энтерогепатической циркуляции является фарнезоид-X-рецептор (FXR) [28]. Известно, что FXR участвует в гомеостазе глюкозы (например, снижении глюконеогенеза, регуляции экспрессии транспортера глюкозы 4, уменьшении кишечной экспрессии ГПП-1, повышении уровня печеночного синтеза гликогена) и липидном обмене (например, ингибировании печеночного липогенеза, увеличении окисления жирных кислот). Таким образом, регулируя экспрессию ASBT и FXR, кишечная микробиота влияет на углеводный и липидный обмен. Увеличение энтерогепатической циркуляции вторичных желчных кислот способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы, что продемонстрировано в эксперименте на мышах, страдающих ожирением [29]. Пациенты, страдающие НАСГ, имели высокий уровень вторичных желчных кислот в печеночной ткани по сравнению со здоровыми лицами и были отнесены к группе риска по развитию гепатоцеллюлярной карциномы [30], что подтвердило описанную выше гипотезу.

Очевидно, что реализация данных патогенетических механизмов невозможна без нарушения целостности интестинального мукозального барьера, неотъемлемой частью и центральным регулятором которого является кишечная микробиота [31, 32].

Интестинальный мукозальный кишечный барьер и его роль в формировании и прогрессировании НАЖБП

Ж.Н. Cummings и соавт. в 2004 году резюмировали, что кишечный барьер представляет собой сложную структуру, которая отделяет внутреннюю среду организма человека от внутриспросветной среды. Барьер включает в себя клеточные и стромальные компоненты (например, эпителиальный слой, сосудистый эндотелий), а также слой слизи, который представлен гелем, состоящим из муцинов, треофиловых пептидов и поверхностно-активных липидов. Данный барьер Ж.Н. Cummings назвал «физическим». Отдельно выделен химический барьер, состоящий из секрета желез пищеварительного тракта, противомикробных пептидов (например, альфа-дефензины, продуцируемые клетками Панета) и других клеточных продуктов (цитокины, медиаторы воспаления и др.). И наконец, кишечную микробиоту можно рассматривать как самостоятельный и неотъемлемый компонент мукозального барьера [33].

Слой эпителиальных клеток образует основной физический барьер между просветом кишечника и слизистой оболочкой. Парацеллюлярное пространство закрыто плотными контактами (tight junctions, TJ), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул [34–36]. Под комплексом белков плотных контактов находятся белки, образующие адгезивные контакты (adherence junctions, AJ), которые, в свою очередь, играют важную роль

в межклеточном сигнальном взаимодействии и эпителиальной реституции, а также десмосомы, поддерживающие эпителиальную стабильность. Комплекс белков плотных контактов представлен внутримембранными белками, окклюдинами и различными представителями семьи клаудинов в зависимости от типа ткани и расположения по отношению к парацеллюлярному пространству. Окклюдин, клаудины и трицеллюлин связывают соседние клетки с актиновым цитоскелетом через цитоплазматические протеины, такие как зонулины. Белки апикальной части клеток ZO-1, ZO-2 и ZO-3 (от лат. *zonula occludens*) играют роль важных соединительных элементов к цитоскелету клетки. Если окклюдин и адгезивные белки играют регулируемую роль, то клаудины — трансмембранные белки, отвечают в основном за барьерную функцию кишечника и представляют собой семейство белков из 24 представителей. Состояние белков плотных контактов можно использовать как маркер потери целостности парацеллюлярного барьера. Изменение экспрессии белков — компонентов плотных контактов оказывает регуляторное действие на состояние кишечного барьера путем влияния на работу ГЛП-2, регулируя поступление глюкозы, работу киназы легких цепей миозина (MLCK), которая путем фосфорилирования миозина способна обеспечивать адекватную проницаемость кишечного барьера, работу нейротрансмиттеров и выработку цитокинов, отвечающих за локальный и системный воспалительный ответ [35, 36].

Состояние эпителиального барьера, оценка белков плотных контактов и их экспрессии активно изучают как важный патогенетический аспект при таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, рак пищевода, желудка и колоректальный рак [37]. Например, исследования у пациентов с болезнью Крона указывают на нарушение целостности плотных контактов в биоптатах сигмовидной кишки, сопровождающееся сниженной экспрессией клаудина-3, -5 и -8, а также окклюдина [38]. При язвенном колите наблюдали сниженную регуляцию клаудина-1, клаудина-4 и окклюдина, но с активацией клаудина-2. Эти изменения могут быть опосредованы воспалительными цитокинами, поскольку фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерферон изменяют барьерную функцию через активацию MLCK, а TNF-α увеличивает экспрессию клаудина-2 [37].

Нарушение эпителиального барьера тесно связано не только с воспалением, но и с метаболическими нарушениями, ожирением. Эксперименты на мышах, находящихся на рационе с избытком жиров, демонстрируют изменение нормального соотношения белков клаудинов в кишечнике и их экспрессии, ассоциированное с изменением кишечной проницаемости. Доказана потенциальная связь определенных клаудинов, модулируемых

ожирением, с патологически значимыми сигналами и метаболическими изменениями [39].

Слой пристеночной слизи крайне важен для нормального функционирования кишечного барьера. Слизь служит местом для связывания бактерий, их жизнедеятельности и размножения. Основным компонентом слизи являются муцины, которые выделяют бокаловидные клетки пищеварительного тракта. Неправильное строение муцинов и/или изменение толщины пристеночной слизи может стать причиной развития воспаления и нарушения функционирования кишечного барьера (включая мальабсорбцию). Муцин 2 является основным компонентом секретируемого в тонкой и толстой кишке муцина и участвует в защите макроорганизма и взаимодействии с микробиотой. На экспериментальных моделях мышей продемонстрировано, что чрезмерная выработка муцина 2 увеличивает стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз бокаловидных клеток, что ведет к дисфункции эпителиального барьера [40]. У мышей мутации, которые приводят к нарушению строения муцина 2, ассоциированы с повышением продукции интерлейкина-1-бета, TNF-α, интерферона-гамма в кишечнике и с развитием воспалительного заболевания, напоминающего язвенный колит [41]. Мыши с делецией гена MUC2 и дефицитом муцина 2 (следовательно, с уменьшением толщины слизи) в эксперименте оказались более подвержены стеатогепатиту, вызванному алкоголем [42].

Наличие функционального сходства между кишечным и гематоэнцефалическим барьером дало возможность I. Spadoni и соавт. предположить, что существует и кишечно-сосудистый барьер. Он состоит из кишечного эндотелия, который анатомически и функционально связан с окружающими его перicyтами и кишечными глиальными клетками, и эндотелиальной плазматической мембраны, обеспечивающей изоляцию от сосудистого русла и активную и пассивную диффузию веществ [43, 44]. В эксперименте было продемонстрировано, что при сохранении целостности сосудистого эндотелия возможна свободная диффузия только веществ малой молекулярной массы (декстран 4 кДа). Инфицирование *Salmonella typhimurium* разрушает кишечно-сосудистый барьер, что делает возможной транслокацию веществ большей массы (декстран 70 кДа) независимо от усиления кровотока в очаге воспаления. Более того, 70 кДа декстран был обнаружен только в печени, демонстрируя, что распространение происходит через порталное кровообращение. Продemonстрировано, что бактерии, способные преодолевать кишечный эпителиальный барьер, благодаря сосудистому барьеру не обнаруживаются в печени и селезенке [45]. Выдвинута гипотеза о том, что нарушение кишечно-сосудистого барьера может вести к повреждению печени, а дальнейшее его изучение важно для полного понимания регуляции оси «кишка — печень» [45].

Несмотря на большое число работ, посвященных роли микробиома в развитии метаболических

заболеваний, следует признать, что единая концептуальная модель роли интестинального мукозального барьера и кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании НАЖБП находится в процессе разработки.

Доказательная база роли микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании НАЖБП

Значение микробиоты в формировании и прогрессировании НАЖБП определяется ее прямым влиянием на развитие факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа) [10, 13, 18, 39, 46, 47], нарушением проницаемости кишечного барьера [39, 45, 48] и всасывания таких веществ, как жирные кислоты с короткой цепью, желчные кислоты, холин и эндогенный этанол [49, 50]. Полноценное функционирование индигенной микробиоты в норме через взаимодействие с toll-подобными рецепторами позволяет реализовать первую линию защиты и предотвратить всасывание кишечных антигенов [10]. Микробиота кишечника при неблагоприятных условиях оказывает влияние на состояние печени благодаря всасыванию ее метаболитов через портальный кровоток и поступление в системный.

Доказательства влияния состава микроорганизмов и состояния кишечного барьера на развитие и прогрессирование НАЖБП получены как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. На мышинной модели впервые было продемонстрировано, что пересадка микрофлоры от мышей с НАЖБП стерильным особям (без микрофлоры) повлекла развитие у последних НАЖБП [51].

При сравнении кишечных микробиомов 50 человек (здоровые, пациенты со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)), пациенты с НАСГ имели более низкий уровень *Bacteroidetes* и высокий — *Clostridium* [52]. В другом исследовании, изучающем таксономический состав кишечной микробиоты с использованием секвенирования 16S-субъединицы РНК бактерий в кале от 57 пациентов с НАЖБП (диагноз подтвержден при биопсии печени) при НАСГ и степени фиброза $F \geq 2$, выявлено большее разнообразие *Bacteroidetes*, а *Prevotella* была представлена в меньшей степени.

Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература / References

1. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–10. DOI: 10.1038/nature06244
2. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115–8. DOI: 10.1126/science.1058709
3. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915–20. DOI: 10.1126/science.1104816
4. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., et al. Diversity of the human

При степени фиброза $F \geq 2$ также выявлено относительное преобладание *Ruminococcus*. Выраженность НАЖБП была ассоциирована с составом микробиома и изменением его метаболизма, преобладание *Bacteroides* характерно для стеатогепатита, а *Ruminococcus* — для выраженного фиброза [53].

Кишечный микробиом 86 пациентов с диагнозом НАЖБП и фиброзом различной стадии, подтвержденными при биопсии, изучен с помощью полногеномного секвенирования методом дробовика. При выраженном фиброзе преобладали *Proteobacteria*, а на уровне видов *E. coli* (1,0 %) и *Bacteroides vulgates* (2,2 %), в сравнении с пациентами со стадиями фиброза $F 0-1$ — с преобладанием 2,5 % *Eubacterium rectale* и 1,7 % *B. vulgates*. Предложен метод определения пациентов с выраженным фиброзом при НАЖБП по «метагеномной подписи» [54].

У мышей с дефектным геном, кодирующим соединительную молекулу адгезии А (JAM-A), и нарушением вследствие этого кишечной барьерной функции развивается более тяжелый стеатогепатит на фоне диеты с высоким содержанием насыщенных жиров, фруктозы и холестерина по сравнению с мышами контрольной группы, у которых выявлен умеренный стеатоз. У мышей с дефектным геном, кодирующим JAM-A, поражение печени сочеталось с выраженным воспалением в слизистой оболочке кишки, разрушением плотных контактов и повышенной проницаемостью для бактериальных токсинов, кроме того, у них обнаружены микроорганизмы, индуцирующие воспаление [55].

Заключение

Результаты современных исследований позволяют говорить о формировании новой концепции патогенеза НАЖБП, которая побуждает к разработке новых терапевтических методов, как нутрицевтических, так и медикаментозных. Есть все основания предполагать, что пробиотики и пребиотики могут оказывать благотворное воздействие при хронических нарушениях обмена веществ, в том числе и при НАЖБП.

Funding

The publication was prepared under the support of a grant from the President of the Russian Federation for the state support of leading scientific schools (НШ-2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of March 17, 2020) “Development of a health-preserving technology for a comorbid gastroenterological patient based on adherence control”.

- intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591
5. *Ley R.E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S., et al.* Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*. 2008;320:1647–51. DOI: 10.1126/science.1155725
 6. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E., LePaslier D., Yamada T., Mende D.R., et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. DOI: 10.1038/nature09944
 7. *Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases Microorganisms. 2019;7(1):pii:E14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
 8. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(1):4–12. [*Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Psychobiotic effects of probiotics and prebiotics. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(1):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-4-12
 9. *Ахмедов В.А., Гаус О.В.* Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–8. [*Akhmedov V.A., Gaus O.V.* Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):143–8 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051
 10. *Jayakumar S., Loomba R.* Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:144–58. DOI: 10.1111/apt.15314
 11. *Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С.* НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57–65. [*Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevets T.S.* NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57–65 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
 12. *Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., et al.* Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–65. DOI: 10.1002/hep.29085
 13. *Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pessoa S., Navarrete P., Balamurugan R.* The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474. DOI: 10.3390/nu12051474. PMID: 32438689. PMCID: PMC7285218
 14. *Rizzatti G., Lopetuso L.R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A.* Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Biomed Res Int*. 2017;ID9351507. DOI: 10.1155/2017/9351507
 15. *Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15718–23. DOI:10.1073/pnas.0407076101
 16. *Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:979–84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
 17. *Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G.* Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. *J Obes*. 2016;2016:7353642. DOI: 10.1155/2016/7353642
 18. *Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W., Nielsen D.S., Andreassen A.S., Pedersen B.K., et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5:e9085. DOI: 10.1371/journal.pone.0009085
 19. *Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., et al.* A metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55–60. DOI: 10.1038/nature11450
 20. *Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Picu A., Petcu L., Cucu N., Chifiriuc M.C.* Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Trialogue in Diabetes and Obesity. *Front Nutr*. 2019;6:21. DOI: 10.3389/fnut.2019.00021
 21. *Caricilli A., Saad M.* The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829–51. DOI: 10.3390/nu5030829
 22. *König J., Wells J., Cani 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:e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54
 23. *Daïen C.I., Pinget G.V., Tan J.K., Macia L.* Detrimental impact of microbiota accessible carbohydrate-deprived diet on gut and immune homeostasis: an overview. *Front Immunol*. 2017;8:548. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00548
 24. *Тюренок И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А.* Роль микрофлоры кишечника, состава пищи GPR41- и GPR43-рецепторов к короткоцепочечным жирным кислотам в энергетическом обмене позвоночных животных. *Успехи физиологических наук*. 2017;48(2):100–12. [*Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Volotova E.V., Bakulin D.A.* The Role of Intestinal Microflora, Food Composition, GPR41- and GPR43-Receptors for Short Chain Fatty Acids in Energy Metabolism of Vertebrates. *Advances in Physiological Sciences*. 2017;48(2):100–12 (In Russ.)].
 25. *Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaide I., et al.* Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):E86. DOI: 10.3390/jcm6090086
 26. *Craig S.A.* Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:539–49. DOI: 10.1093/ajcn/80.3.539
 27. *Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т.* Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(2):4–10. [*Yevsyutina Yu.V., Ivashkin V.T.* Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(2):4–10 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10
 28. *Arab J.P., Karpen S.J., Dawson P.A., Arrese M., Trauner M.* Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017;65:350–62. DOI: 10.1002/hep.28709
 29. *Yoshimoto S., Loo T.M., Atarashi K., Kanda H., Sato S., Oyadomari S., et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 2013;499:97–101. DOI: 10.1038/nature12347
 30. *Aranha M.M., Cortez-Pinto H., Costa A.* Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:519–25. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a
 31. *Sonnenburg J.L., Bäckhed F.* Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535:56–64. DOI: 10.1038/nature18846
 32. *Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.-D., Serino M., et al.* Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:189. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/189>
 33. *Cummings J.H., Antoine J.-M., Azpiroz F., Bourdet-Sicard R., Brandtzaeg P., Calder P., et al.* PASSCLAIM-gut health and immunity. *Eur J Nutr*. 2004;43:ii118–73. DOI: 10.1007/s00394-004-1205-4
 34. *Groschwitz K.R., Hogan S.P.* Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
 35. *Wada M., Tamura A., Takahashi N., Tsukita S.* Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ and flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology*. 2013;144:369–80. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.035
 36. *Tsukita S., Furuse M., Itoh M.* Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:285–93. DOI: 10.1038/35067088

37. Oshima T., Hiroto Miwa H. Gastro intestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol.* 2016;51(8):768–78. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z
38. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U., et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in inactive Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375
39. Ahmad R., Rah B., Bastola D., Dhawan P., Singh A.B. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. *Sci Rep.* 2017;7(1):5125. DOI: 10.1038/s41598-017-04989-8
40. Tawiah A., Cornick S., Moreau F., Gorman H., Kumar M., Tiwari S., Chadee K. High MUC2 Mucin Expression and Misfolding Induce Cellular Stress, Reactive Oxygen Production, and Apoptosis in Goblet Cells. *Am J Pathol.* 2018;188:1354–73. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007
41. Heazlewood C.K., Cook M.C., Eri R., Price G.R., Tauro S.B., Taupin D., et al. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008;5(3):e54. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054
42. Hartmann P., Chen P., Wang H.J., Wang L., McCole D.F., Brandl K., et al. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. *Hepatology.* 2013;58(1):108–19. DOI: 10.1002/hep.26321
43. Spadoni I., Fornasa G., Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:761–73. DOI: 10.1038/nri.2017.100
44. Spadoni I., Pietrelli A., Pesole G., Rescigno M. Gene expression profile of endothelial cells during perturbation of the gut vascular barrier. *Gut Microbes.* 2016;7:540–8. DOI: 10.1080/19490976.2016.1239681
45. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A., et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* 2015;350(6262):830–4. DOI: 10.1126/science.aad0135
46. Stols-Gonçalves D., Tristão L.S., Henneman P., Nieuwendorp M. Epigenetic Markers and Microbiota/Metabolite-Induced Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep.* 2019;19(6):31. DOI: 10.1007/s11892-019-1151-4
47. Chu H., Williams B., Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res.* 2018;2(1):43–51. DOI: 10.1016/j.livres.2017.11.005
48. Graziani C., Talocco C., De Sire R., Petito V., Lopetuso L.R., Gervasoni J., et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmac Sci.* 2019;23(2):795–810. DOI: 10.26355/eur-rev_201901_16894
49. Zhou D., Fan J.G. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2019–28. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019
50. Aragonès G., González-García S., Aguilar C., Richart C., Auguet T. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8507583. Published 2019 Jan 2. DOI: 10.1155/2019/8507583
51. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A., Rabot S., Bevilacqua C., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013;62:1787–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303816
52. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;58:120–7.
53. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizzanne L., Araujo-Perez F., et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764–75. DOI: 10.1002/hep.28356
54. Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., et al. Gut microbiome based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1054–62.e1e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.001
55. Rahman K., Desai C., Iyer S.S., Thorn N.E., Kumar P., Liu Y., et al. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology.* 2016;151(4):733–746.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.022

Сведения об авторах

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

Поступила: 31.03.2020 Поступила после доработки: 14.09.2020 Принята: 30.09.2020 Опубликовано: 30.10.2020
Submitted: 31.03.2020 Revision received: 14.09.2020 Accepted: 30.09.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Синдром Абернети в сочетании с синдромом Жильбера

Н.Б. Губергриц^{1*}, Э.Л. Бондарь¹, Е.А. Дядык², Э.В. Бережная¹, Ю.Э. Чирков³,
Н.В. Беляева¹, Г.М. Лукашевич⁴, Т.Л. Можина⁵

¹ Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

² Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

³ Универсальная клиника «Обериг», Киев, Украина

⁴ Донецкий национальный медицинский университет, Украина

⁵ Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Цель: представить клиническое наблюдение синдрома Абернети.

Основные положения. Синдром Абернети, редкая сосудистая аномалия, обусловлен врожденным отсутствием портальной вены, при которой венозная кровь от кишечника и селезенки не проходит через печень, а вследствие различных шунтов поступает сразу в системный кровоток. В подавляющем большинстве случаев синдром Абернети манифестирует в период новорожденности синдромом желтухи, гипергалактоземией, энцефалопатией, в редких случаях эта сосудистая мальформация диагностируется у лиц старшего возраста в ходе ультразвукового скрининга. Пациентка 31 года обратилась на консультативный прием с жалобами на нарушение сна, выраженную утомляемость. В ходе инструментального исследования выявлены эхопризнаки мальформации (агенезии) воротной вены, которые были подтверждены данными компьютерной томографии, результатами гистологического исследования биоптатов печени. Выявлен генотип UGT1A1*28, что подтвердило синдром Жильбера. Нейтропения ($0,8 \times 10^9/\text{л}$) с падением уровня сегментоядерных нейтрофилов до 27 % расценена как шунтовая нейтропения. Тест связи чисел свидетельствовал в пользу шунтовой энцефалопатии. Назначена консервативная терапия для коррекции печеночной энцефалопатии с последующим динамическим наблюдением за состоянием пациента.

Заключение. Диагностика синдрома Абернети важна для выбора правильной тактики ведения пациентов для своевременной коррекции осложнений заболевания и раннего выявления аденомы или гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: синдром Абернети, портосистемное шунтирование, нейтропения, шунтовая энцефалопатия
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Бондарь Э.Л., Дядык Е.А., Бережная Э.В., Чирков Ю.Э., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., Можина Т.Л. Синдром Абернети в сочетании с синдромом Жильбера. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):49–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-49-57>

Abernethy Malformation in Combination with Gilbert's Syndrome

Natalia B. Gubergriits^{1,*}, Eleonora L. Bondar¹, Elena A. Dyadyk², Elina V. Berezhnaya¹, Yuri E. Chirkov³,
Nadezhda V. Byelyayeva¹, Galina M. Lukashevich⁴, Tatiana L. Mozhyna⁵

¹ Medical Center "Medicap", Odessa, Ukraine

² National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kiev, Ukraine

³ Universal Clinic "Oberig", Kiev, Ukraine

⁴ Donetsk National Medical University, Ukraine

⁵ Healthy Heart Center, Kharkov, Ukraine

Aim. To present a clinical case of the Abernethy syndrome.

Key points. Abernethy syndrome is a rare vascular anomaly associated with a congenital absence of the portal vein, as a result of which portal blood from the intestines and spleen drains directly into the systemic circulation bypassing the liver through a complete or partial shunt. In the vast majority of cases, Abernethy syndrome is manifested during the newborn period by jaundice syndrome, hypergalactosemia and encephalopathy. In rare cases, this vascular malformation is diagnosed in older patients during ultrasound screening. A 31 year-old patient sought medical attention with the complaints of sleep disturbance and fatigue. The conducted instrumental observation revealed echo-signs of malformation (agenesis) of the portal vein, which was further confirmed by both X-ray-contrast computed tomography and the pathohistological analysis of liver biopsy slides. The genotype

UGT1A1 • 28 confirmed Gilbert's syndrome. Neutropenia ($0.8 \times 10^9/L$) with a drop in the level of segmented neutrophils up to 27% was regarded as shunt neutropenia. Number connection test confirmed shunt encephalopathy. Conservative therapy for correcting hepatic encephalopathy was prescribed, followed by a dynamic monitoring of the patient's condition.

Conclusion. Diagnosis of Abernethy malformation is important for choosing the right treatment for the timely correction of complications of the disease and early detection of adenoma or hepatocellular carcinoma.

Keywords: Abernethy syndrome, portosystemic bypass, neutropenia, shunt encephalopathy

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

For citation: Gubergits N.B., Bondar E.L., Dyadyk E.A., Berezhnaya E.V., Chirkov Y.E., Byelyayeva N.V., Lukashevich G.M., Mozhyna T.L. Abernethy Malformation in Combination with Gilbert's Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):49–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-49-57>

Портосистемный шунт — одна из наиболее редких аномалий (мальформаций) сосудов брюшной полости [1]. Имеющиеся научные публикации преимущественно описывают отдельные клинические наблюдения этой мальформации у детей [2–4]. Из-за редкости синдрома Абернети и сложности его диагностики проведены лишь единичные много- или одноцентровые исследования [1, 5].

Порок заключается в полном или частичном дренировании портальной крови в системный кровоток, минуя печень. Аномалию впервые описал John Abernethy, который в 1793 г. при секционном исследовании 10-месячной девочки выявил врожденный портокавальный шунт [6]. Синдром Абернети считают крайней степенью портосистемного шунтирования крови; частота различных вариантов врожденных портосистемных венозных шунтов составляет около 1: 30 000 новорожденных [7, 8].

Классификация синдрома Абернети, предложенная G. Morgan и R. Superina в 1994 г., используется по настоящее время [9]. Различают два варианта мальформации: при I типе портальная перфузия печени отсутствует полностью, при II — частично. I тип предполагает отсутствие внутripеченочных ветвей портальной вены и разделяется на 2 подтипа: Ia (верхнебрыжеечная вена и селезеночная вена отдельно дренируются в нижнюю полую вену или другие вены системного кровотока: левую почечную, левую желудочную) и Ib (верхняя брыжеечная и селезеночная вены формируют общий ствол, который дренируется в системный кровоток, как правило, в нижнюю полую вену). При II типе парциальная перфузия печени сохранена: имеется ствол портальной вены, и портосистемное шунтирование осуществляется посредством впадения одной из ветвей портальной вены в системные вены (обычно печеночные вены) [7, 10, 11].

Клиника синдрома Абернети складывается из проявлений:

- шунтирования портальной крови;
- ассоциированных аномалий;
- сопутствующей патологии печени [10].

Шунтирование портальной крови обуславливает появление печеночной энцефалопатии,

гепатопульмонального синдрома, метаболических нарушений. Печеночной энцефалопатии, или нервно-психическому синдрому, проявляющемуся расстройством поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленному метаболическими расстройствами, посвящено немало публикаций, поэтому в этой статье мы не будем детально его характеризовать.

Гепатопульмональный синдром характеризуется триадой из гипоксемии, внутрилегочной дилатации сосудов, первоначального заболевания печени. Патогенез его связан с поступлением медиаторов воспаления в системное кровообращение, последующим расширением внутрилегочных сосудов и артериовенозным шунтированием и несоответствием вентиляции/перфузии [12].

Спектр метаболических нарушений представлен гипераммониемией, галактоземией, аменореей, гиперандрогенией, легочной гипертензией, вирилизацией.

К *ассоциированным аномалиям* относят хромосомные аномалии, в частности синдром Дауна, синдром Шерешевского — Тернера, а также различные структурные аномалии сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, костной и сосудистой систем.

Среди сердечно-сосудистых аномалий доминируют декстрапозиция сердца и дуги аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярной перегородки, аортальный стеноз, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, незаращение артериального (боталлова) протока. Синдром Абернети формируется во время 4–8-й недели гестации, когда происходит развитие портальной системы, что объясняет формирование сочетанных аномалий сердца и других магистральных сосудов [13].

Изменения затрагивают венозные сосуды, вследствие чего развивается дупликация верхней и нижней полых вен, нижняя полая вена располагается слева, формируются различные аномалии v. azygos, v. hemiazygos, синдром Бадда — Киари [14]. Возможно поражение висцеральных артерий; самой известной аномалией сосудов внутренних органов является компенсаторное расширение печеночной артерии.

Развиваются разнообразные аномалии внутренних органов, в том числе гепатобилиарной и панкреатодуоденальной зоны (билиарная атрезия, болезнь Кароли, кисты холедоха, врожденный фиброз печени, внутрипеченочное расположение желчного пузыря, обратное расположение печени и других органов брюшной полости, рапсегас апаларе), мочеполовой системы (поликистоз почек, эктопия почек, гипоспадия), скелета (гипоплазия лучевой кости, врожденное отсутствие первых пястно-фаланговых суставов, аномалии позвонков, синдром Голденхарса, гипоплазия верхней челюсти, короткие пятые пальцы) [15].

Патология печени. Приблизительно у половины пациентов с синдромом Абернети имеют место различные очаговые изменения печени. Их формирование объясняют печеночной ишемией и компенсаторным увеличением артериального кровотока на фоне отсутствия факторов роста, гормонов в условиях снижения/отсутствия портального кровотока [16]. Очаговые поражения печени могут быть единичными или множественными, к ним относят регенераторную узловую гиперплазию, очаговую узловую гиперплазию, печеночные аденомы / печеночный аденоматоз и гепатоцеллюлярную карциному [17–22]. Последнюю, как и тромбозы различной локализации и кровотечения, относят к осложнениям синдрома Абернети [23, 24].

Клинических наблюдений сочетания синдрома Абернети с синдромом Жильбера мы в литературе не обнаружили.

Диагностика синдрома Абернети основывается исключительно на использовании визуализирующих методов: ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерографией, компьютерной томографии (КТ), магнитнорезонансной томографии [1, 5, 7].

Лечение варьирует в зависимости от степени тяжести клинических проявлений. При необходимости выполняют трансплантацию печени (в случае гепатоцеллюлярной карциномы), сосудистую реконструкцию, эндоваскулярные и открытые оперативные вмешательства [1, 25]. При бессимптомном течении предпочтительна тактика динамического контроля [5].

Клиническое наблюдение

Представляем клиническое наблюдение больной П., 31 года, домохозяйки. На момент обращения в клинику Into-Sana (г. Одесса) в марте 2020 г. предъявляла жалобы на плохой сон ночью и сонливость днем, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с октября 2016 г., когда появилось нарушение сна, снижение работоспособности. Пациентка обратилась к неврологу, которым диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия и рекомендованы сосудорасширяющие препараты (название лекарственных средств больная не помнит), однако состояние ее не улучшилось. В этот период на различных

клинических базах г. Харькова проведено лабораторно-инструментальное обследование; к сожалению, это самостоятельное хаотичное обследование не получило должной клинической оценки специалистов. Приводим основные данные. В общем анализе крови обращала на себя внимание нейтропения (снижение абсолютного количества нейтрофилов до $1,61 \times 10^9/\text{л}$ при норме $(2,0-7,5) \times 10^9/\text{л}$), на фоне сохранности относительного числа ($47,9\%$ при норме $47,0-72,0\%$), падение уровня сегментоядерных нейтрофилов ($45,0\%$ при норме $47,0-72,0\%$). В биохимическом анализе крови констатировано снижение содержания общего белка ($63,6\text{ г/л}$ при норме $66,0-87,0\text{ г/л}$) при незначительном изменении уровня билирубина (общий — $27,2\text{ мкмоль/л}$, прямой — $8,6\text{ мкмоль/л}$, непрямой — $18,6\text{ мкмоль/л}$). Остальные показатели, в т. ч. аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, глюкоза, альфа-амилаза, а также онкомаркеры (альфа-фетопротеин, СА 19-9, СЕА, СА 72,4) соответствовали нормативным значениям. В клиническом анализе мочи все параметры находились в пределах нормы. При УЗИ органов брюшной полости выявлены незначительные диффузные изменения печени, а также множественные образования в печени по типу гемангиом, зафиксирована облитерация воротной вены. При УЗИ малого таза отмечены незначительные диффузные изменения миометрия и паренхимы левого яичника, обнаружена малая дермоидная киста левого яичника.

Выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (17.10.2016). На КТ-сканах органов брюшной полости печень имела обычные размеры, структура ее оказалась неоднородной за счет множественных гиподенсных очагов от 10 до 25 мм в диаметре, накапливавших контраст в периферических отделах. В паренхиме печени обнаружены единичные простые кисты до 10 мм в диаметре без расширения внутрипеченочных желчных протоков. Отмечено сужение воротной вены до 8 мм. При обычных размерах селезенки, однородности ее структуры зафиксировано наличие сосудистой коллатерали между селезеночной веной и левой почечной веной. Несмотря на соответствие размеров, структуры брюшной аорты нормативным значениям, отмечено расширение нижней полой вены. В ходе КТ-исследования органов малого таза значимые изменения со стороны матки не обнаружены: она располагалась типично, имела обычные размеры, форму, структуру и плотность. Правый яичник не визуализирован, тогда как в левом яичнике обнаружено кистозное образование размерами $28 \times 30\text{ мм}$ с плотной капсулой, накапливающей контраст. Сделано следующее заключение: КТ-признаки вторичных изменений печени, кист печени, кистозного образования левого яичника, анатомический вариант развития вен брюшной полости.

Проведена тонкоигольная биопсия образования в четвертом сегменте печени с последующим

цитологическим исследованием полученного материала, в котором обнаружено умеренное количество гепатоцитов, но атипичные клетки не выявлены.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) заподозрен очаговый атрофический антрум-гастрит, при колоноскопии отмечены признаки внутреннего геморроя в стадии ремиссии. Проведено ультразвуковое сканирование артерий и вен нижних конечностей, констатирована недостаточность перфорантных вен левой голени при сохранности сафено-фemorального и сафено-подколенного соединений, полученные данные расценены как начальные проявления варикозной болезни.

Анамнез жизни. В 2000 г. пациентка перенесла резекцию правого придатка матки по поводу разрыва кисты правого яичника (со слов пациентки). Спустя 17 лет развилась частичная апоплексия левого яичника, проведено консервативное лечение, в 2018 г. — непроизвольное прерывание беременности на 21-й неделе на фоне раскрытия шейки матки. В 2013 г. перенесла острый левосторонний пиелонефрит.

Объективный статус на момент обращения (2020). Общее состояние удовлетворительное, положение активное. В месте и времени ориентирована, на вопросы отвечает правильно, но с небольшой задержкой. Вес — 62 кг, рост — 176 см, индекс массы тела — 20,0 кг/м². Кожные покровы чистые, следов расчесов и инъекций нет, легкая иктеричность склер. Периферические лимфоузлы не увеличены. Язык влажный, чистый. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, дополнительные хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, ясные, отмечен систолический шум на верхушке сердца и вдоль левого края грудины. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки обычных свойств. Большая кривизна желудка на 1 см ниже уровня пупка, чувствительна. Печень находится у края реберной дуги, нижний край ее эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет; на обеих голени, преимущественно слева, расположена «сеточка» несколько расширенных подкожных вен.

Учитывая жалобы, данные анамнеза болезни и жизни, результатов объективного и лабораторно-инструментального исследования, установлен следующий предварительный диагноз:

Основной. Синдром Абернети, I тип. Простые кисты печени. Регенераторные узлы печени? Гемангиомы печени? Печеночная энцефалопатия?

Сопутствующий: Синдром Жильбера? Киста левого яичника. Начальная стадия варикозной болезни поверхностных вен обеих голеней, венозная недостаточность 0–1 ст.

Результаты лабораторно-инструментального обследования (2020 г.)

Получены следующие результаты лабораторно-инструментального обследования. Выраженные

изменения зафиксированы в клиническом анализе крови: лейкопения ($2,8 \times 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0–9,0) \times 10^9/\text{л}$), нейтропения ($0,8 \times 10^9/\text{л}$ при норме $(1,8–7,7) \times 10^9/\text{л}$) с падением уровня сегментоядерных нейтрофилов до 27 % (при норме 47–72%); билирубин общий — 32,4 мкмоль/л, прямой — 4,4 мкмоль/л, непрямой — 28,0 мкмоль/л. Остальные показатели клинического анализа крови, клинического анализа мочи, так же как уровни АЛТ, АСТ, гамма-глутамил транспептидазы, щелочной фосфатазы, общего белка, альфа-фетопroteина соответствовали нормативным значениям (содержание общего и прямого билирубина составило, соответственно, 22,5 и 5,5 мкмоль/л).

По результатам генетического тестирования гена уридиндифосфат глюкоронозилтрансферазы (UGT1A1) выявлен генотип (ТА)7ТАА/(ТА)7ТАА, т.е. имеет место генотип с увеличением ТА-повторов в гомозиготном состоянии (также известен как UGT1A1*28), что соответствует очень высокому риску синдрома Жильбера.

При ЭГДС дано заключение: гастроптоз, недостаточность кардии I ст. При гистологическом исследовании биоптатов из антрального отдела, тела и угла желудка диагностирован хронический неатрофический неактивный гастрит, *Helicobacter pylori* не выявлен.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости (21.04.2020) (рис. 1).

В ходе исследования свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена, но отмечены явления дисморфогенеза печени в виде уменьшения размеров правой доли (краниокаудальный размер — 9,5 см) при сохранности размеров левой (краниокаудальный размер — 8,1 см). Контур органа четкий, ровный, капсула ее подчеркнута. Паренхима печени диффузно неоднородная за счет наличия мелких гиперэхогенных линейных включений, чередования участков различной эхогенности. В обеих долях печени обнаружены множественные (более трех) аваскулярные образования повышенной эхогенности, однородной структуры с нечетким ровным контуром от 8 до 11 мм в диаметре. В седьмом сегменте правой доли печени выявлено анэхогенное образование до 11,5 мм в диаметре (простая киста). Обращало на себя внимание отсутствие типичной ультразвуковой картины в проекции основного ствола воротной вены за счет наличия извитых сосудов (максимальный размер до 3 мм) с турбулентным артериальным кровотоком, а также незначительное расширение собственных вен печени (левая до 9 мм) при сохранности диаметра нижней полой вены (20 мм при норме до 25 мм). Признаки холестаза не обнаружены: внутрипеченочные желчные ходы, холедох не расширен, желчный пузырь не увеличен, содержимое его гомогенное. Увеличение поджелудочной железы в размерах, изменение ее структуры, эхогенности не зафиксировано. Размеры селезенки соответствовали нормативным значениям ($9,5 \times 4,5$ см), ее структура

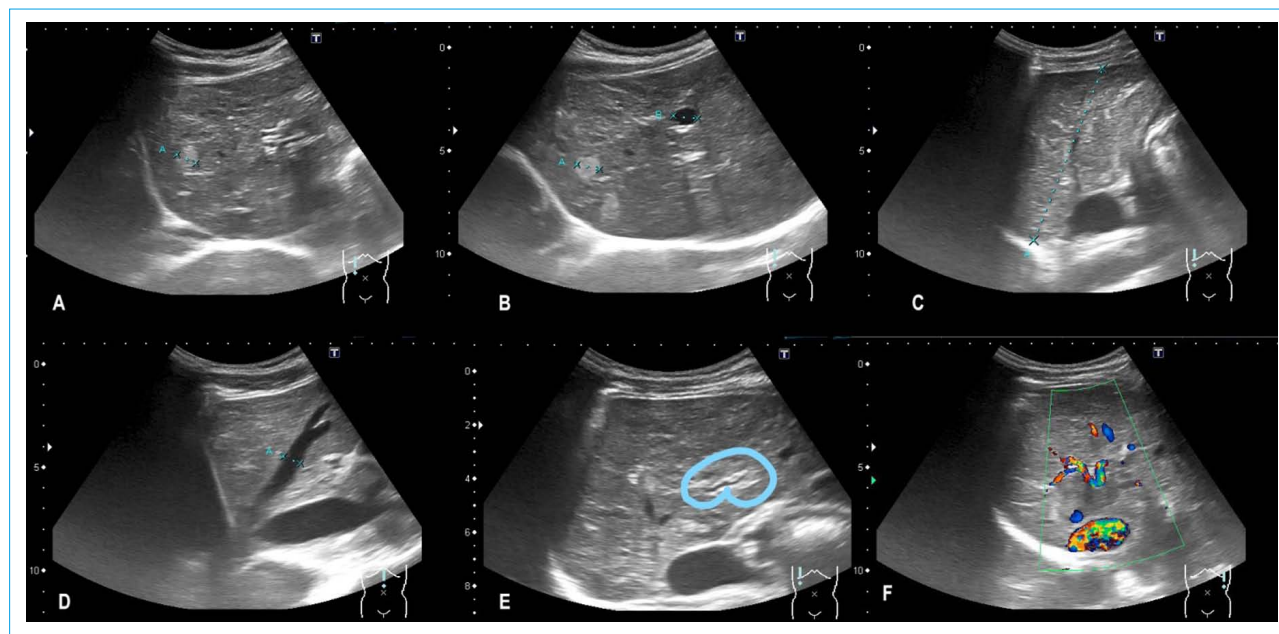


Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости

Примечание: А — гиперэхогенный очаг в правой доле печени; В — левая доля печени, расширение вены до 9 мм; С — правая доля печени, уменьшение краниокаудального размера; D — правая доля печени, гиперэхогенные очаги и киста; E — проекция основного ствола воротной вены, мальформация; F — проекция основного ствола воротной вены, нижняя полая вена, собственная печеночная артерия, режим ЦДК.

Fig. 1. Ultrasound examination of the abdominal organs

Note: A — hyperechoic focus in the right lobe of the liver; B — left lobe of the liver, vein expansion up to 9 mm; C — right lobe of the liver, decrease in craniocaudal size; D — right lobe of the liver, hyperechoic foci and cyst; E — projection of the main trunk of the portal vein, malformation; F — projection of the main trunk of the portal vein, inferior vena cava, own hepatic artery, Colour Doppler imaging.

и контуры не претерпели каких-либо изменений, так же как и размеры забрюшинных лимфатических узлов. Сделано заключение: эхографическая картина мальформации воротной вены (вероятно, агенезии), простой кисты правой доли печени небольших размеров, множественных гамартом печени (комплекс фон Мейенбурга?), диффузных изменений паренхимы печени. В ходе исследования не выявлены противопоказания к проведению биопсии печени, однако выполнение биопсии очаговых образований не показано вследствие отсутствия безопасного «акустического окна».

УЗИ органов малого таза выявило признаки незначительного увеличения матки за счет наличия у нее седловидной формы, мелких кист шейки матки, функциональных образований левого яичника, незначительного спаечного процесса в полости малого таза вследствие правосторонней аднексэктомии. В ходе эхокардиоскопии отмечено расширение нижней полой вены (внесердечного генеза) без изменения диаметра печеночных вен. Сократительная функция миокарда сохранена, фракция выброса составляла 69 %, диастолическая функция левого желудочка не изменена. Выявлены признаки синдрома малых аномалий развития сердца в виде дополнительных хорд левого желудочка, трикуспидальной регургитации 1-й степени (вариант нормы), пролапса передней

створки митрального клапана 1-й степени с гемодинамически незначимой регургитацией 1-й степени.

Выполнена КТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (27.03.2020). Отмечено внутривенное расположение желчного пузыря без каких-либо других изменений со стороны этого органа (рис. 2). Выявлена сосудистая аномалия — воротная вена не визуализирована. Зафиксирован ряд атипичных сосудистых анастомозов в брюшной полости: верхняя мезентериальная и селезеночная вены сливались с левой почечной и нижней мезентериальной венами и, располагаясь ретроаортально, дренировались в нижнюю полую вену, формируя внепеченочный порто-системный шунт (рис. 2). Несмотря на такие изменения, в магистральных сосудах признаки тромбоза не обнаружены. Расположение, размеры и плотность печени соответствовали нормативным значениям, однако структура ее оказалась неоднородной: во всех сегментах, преимущественно в левой доле, отмечено расширение внутривеночных венозных ветвей.

Почти во всех сегментах печени определялись гиповаскулярные включения диаметром до 23 мм, в четвертом и шестом сегментах локализовались узлы максимальных размеров, имевшие субкапсулярное расположение. В четвертом

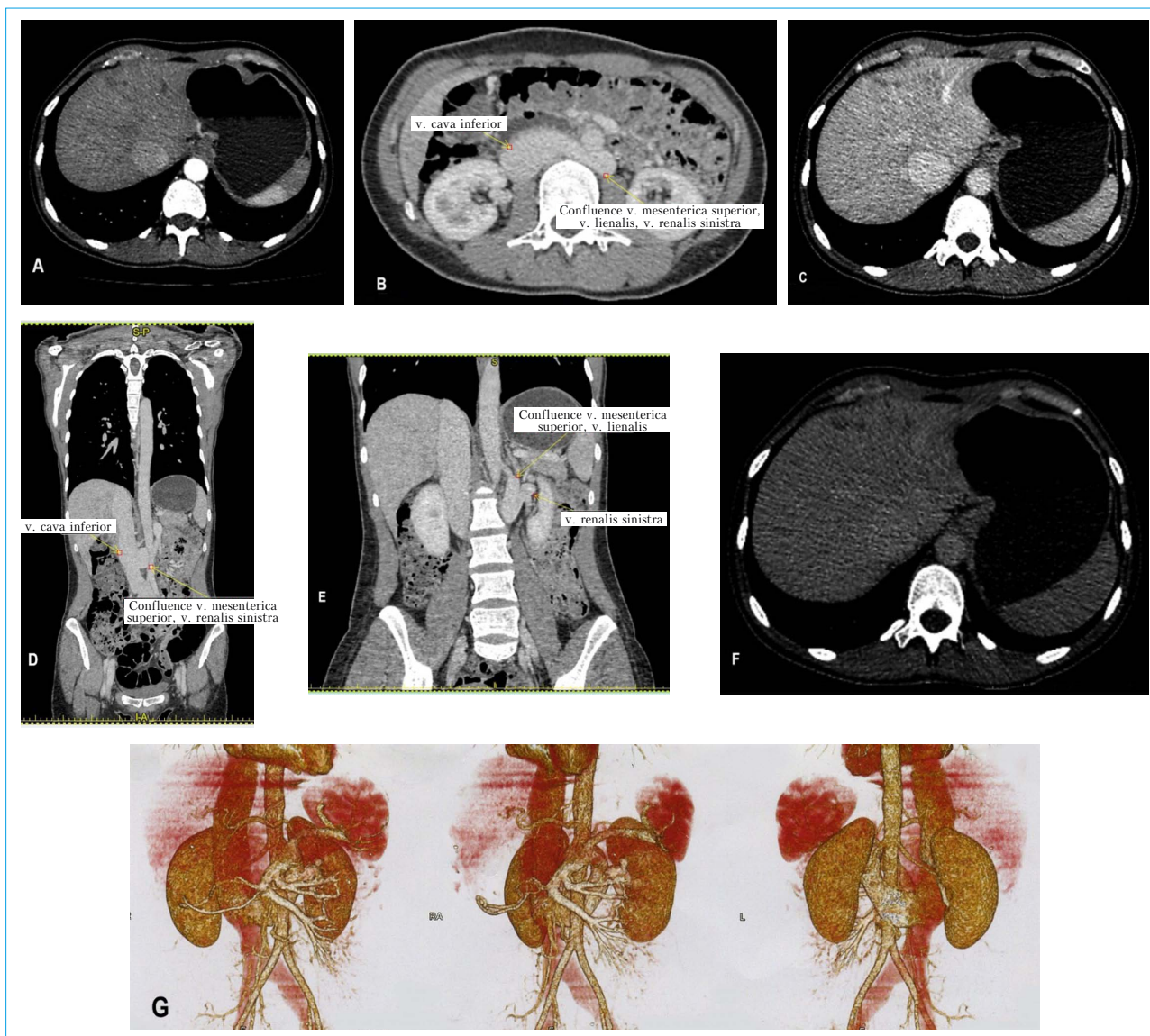


Рис. 2. Компьютерная томография

Примечание: А — аортальная фаза, аксиальная плоскость; В — венозная фаза, аксиальная плоскость; С — венозная фаза, аксиальная плоскость; D — венозная фаза, коронарная плоскость; E — венозная фаза, коронарная плоскость; F — отсроченная фаза, аксиальная плоскость; G — SSD-реконструкция.

Fig. 2. Computed tomography

Note: A — aortic phase, axial plane; B — venous phase, axial plane; C — venous phase, axial plane; D — venous phase, coronary plane; E — venous phase, coronary plane; F — delayed phase, axial plane; G — SSD reconstruction.

сегменте печени обнаружена простая киста диаметром 10 мм. Сформулировано следующее заключение: КТ-картина, с наибольшей вероятностью, обусловлена синдромом Абернети 1-го типа (агения воротной вены с наличием внепеченочного портосистемного шунта). Внутрипеченочный тип расположения желчного пузыря. Киста печени. Структурные изменения паренхимы печени.

Пациентка консультирована невропатологом. В рамках консультации проведен тест связи чисел, отмечено увеличение времени его выполнения, на основании чего диагностирована печеночная энцефалопатия I–II ст.

Больная осмотрена гинекологом, установлен диагноз: киста левого яичника (желтого тела? эндометриоидная?), состояние после частичной апоплексии левого яичника в результате гиперстимуляции (медикаментозное лечение), состояние после правосторонней аднексэктомии.

Выполнена пункционная биопсия печени (рис. 3). Обращает на себя внимание отсутствие веточек портальной вены в портальных трактах без признаков нарушения общей архитектоники; в гепатоцитах неравномерно выражены дистрофические изменения (очаговая зернистая и гидропическая, в отдельных клетках — жировая

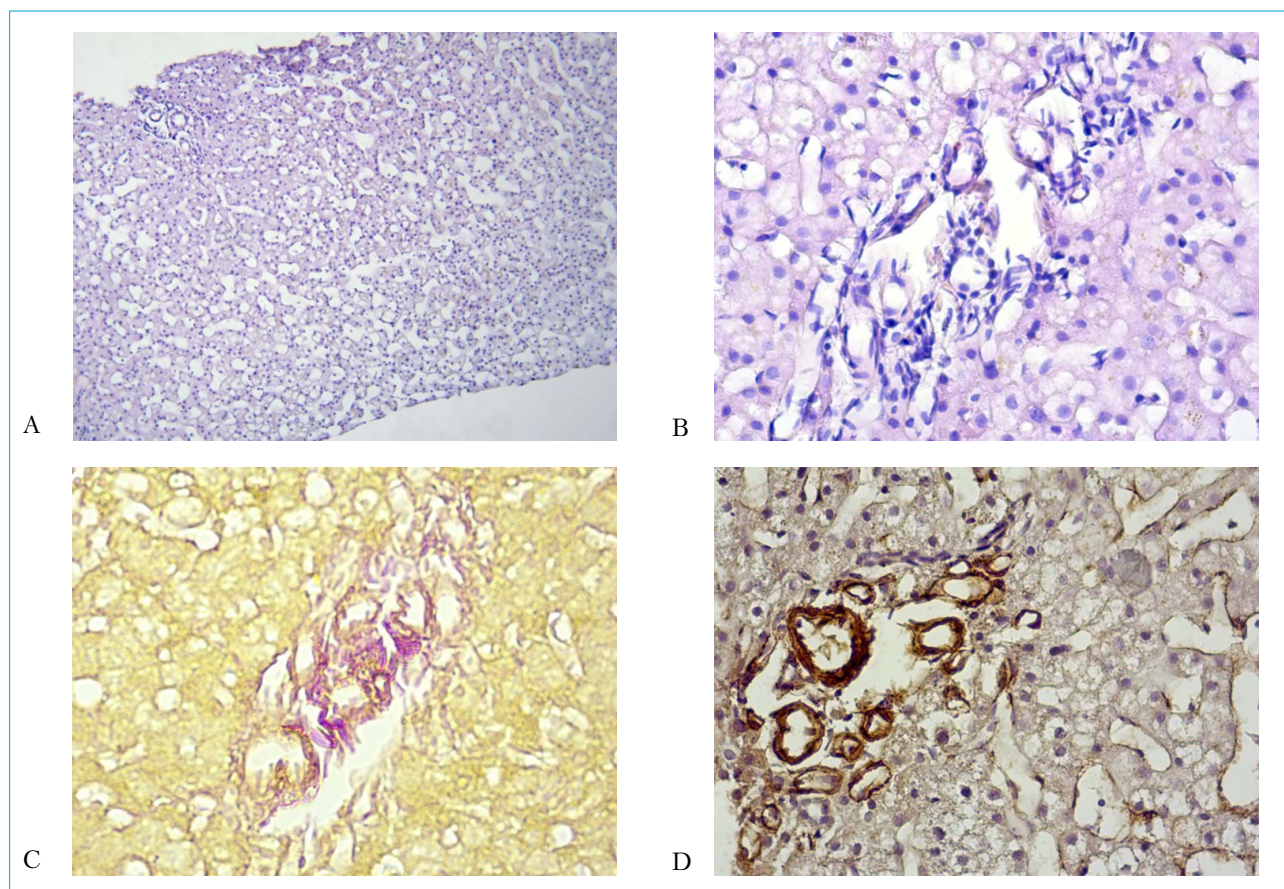


Рис. 3. Результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследования печени. А — общая архитектоника сохранена, отсутствие веточек портальной вены в портальном тракте, умеренно выраженные дистрофические изменения в гепатоцитах (увеличение $\times 100$); В — гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки внутриклеточного холестаза; слабая лимфо-макрофагальная инфильтрация портального тракта, неравномерное расширение просветов веточек печеночной артерии (увеличение $\times 400$); С — атрофия части желчных протоков, склероз стенок ветвей печеночной артерии (увеличение $\times 400$); D — умеренно выраженная экспрессия миофибробластов/фибробластов в стенках сосудов, желчных протоков, очаговая пролиферация сосудов синусоидного типа; очаговая экспрессия миофибробластов/фибробластов между гепатоцитами (увеличение $\times 400$). А, В — окраска гематоксилином и эозином, С — окраска пикрофуксином по ван Гизону, D — иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом α -SMA

Fig. 3. Pathomorphological and immunohistochemical study of the liver

A — the general architectonics is preserved, no branches of the portal vein in the portal tract are observed, moderately expressed degenerative changes in hepatocytes (magn. $\times 100$). B — hydropic degeneration of hepatocytes, signs of intracellular cholestasis; weak lymph-macrophage infiltration of the portal tract, uneven expansion of the lumen of the branches of the hepatic artery (magn. $\times 400$). C — atrophy of a part of the bile ducts, sclerosis of the walls of the hepatic artery branches (magn. $\times 400$). D — moderately pronounced expression of myofibroblasts/fibroblasts in the walls of blood vessels, bile ducts, focal proliferation of sinusoidal vessels; focal expression of myofibroblasts/fibroblasts between hepatocytes (magn. $\times 400$).

A, B — hematoxylin and eosin staining, C — van Gieson staining using picrofuchsin, D — immunohistochemical study with the monoclonal antibody α -SMA

дистрофия). В центрах долек встречаются единичные некротизированные гепатоциты, очажки гипертрофированных и отдельные двухъядерные гепатоциты; имеет место неравномерное снижение/исчезновение гликогена в гепатоцитах (2 балла). Отмечается слабо выраженная очаговая лимфо-гистиоцитарная инфильтрация; встречаются отдельные небольшие клеточные инфильтраты между гепатоцитами в дольках (1 балл). Неравномерно выражен периваскулярный, перидуктальный

фиброз, преимущественно слабой интенсивности (1–2 балла). Очажки внутриклеточного и внеклеточного холестаза, слабой гиперплазии желчных протоков (в некоторых желчных протоках имеются признаки атрофии). Просветы некоторых ветвей печеночной артерии различного калибра неравномерно расширены, с признаками склероза стенок сосудов различной степени выраженности. Индекс гистологической активности (индекс Knodell) — 6 баллов, реакция Перлса — отрицательная.

Выполнено иммуногистохимическое исследование. α -SMA: отмечена умеренно выраженная экспрессия миофибробластов/фибробластов периваскулярно, перидуктально, перисептально в стенке сосудов и части желчных протоков; очагово — экспрессия положительных клеток между гепатоцитами. CD68: зафиксирована положительная экспрессия небольшого количества разного размера макрофагов/гистиоцитов в клеточных инфильтратах различной локализации, обнаружены положительные гипертрофированные купфферовские клетки. CD3: выявлено небольшое количество положительных Т-лимфоцитов в участках клеточной инфильтрации, а также в виде очагов между гепатоцитами в долях. CD138: обнаружены единичные положительные плазматические клетки (синдекан-1 позитивные) в отдельных участках клеточных инфильтратов. Таким образом, данные патоморфологического, гистохимического, иммуногистохимического исследований свидетельствуют в пользу неспецифического реактивного гепатита со слабо выраженной активностью (индекс гистологической активности Knodell — 6 баллов, степень фиброза по Knodell — 1 ст., по шкале METAVIR — 1 ст.), синдрома Абернети.

Литература / References

- Baiges A., Turon F., Simón-Talero M., Tasayco S., Bueno J., Zekrini K., et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. *Hepatology*. 2020;71(2):658–69. DOI: 10.1002/hep.30817
- Ponziani F.R., Faccia M., Zocco M.A., Giannelli V., Pellicelli A., Ettorre G.M., et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunt: description of four cases and review of the literature. *J Ultrasound*. 2019;22(3):349–58. DOI: 10.1007/s40477-018-0329-y
- Xiang W., Wang H., Si Z.Z., Chen G.S., Wang G.W., Li T. Type I congenital extrahepatic portosystemic shunt treated by orthotopic liver transplantation: A case report. *World J Clin Cases*. 2019;7(7):903–7. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i7.903
- Xie L., Li Y., Jiang X., Zhao J., Xiao T. A 10-year-old boy with dyspnea and hypoxia: Abernethy malformation masquerading as pulmonary arteriovenous fistula. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):55. DOI: 10.1186/s12887-019-1422-x
- Kim E.S., Lee K.W., Choe Y.H. The Characteristics and Outcomes of Abernethy Syndrome in Korean Children: A Single Center Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):80–5. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.1.80
- Mistinova J., Valacsai F., Varga I. Congenital absence of the portal vein-Case report and a review of literature. *Clin Anat*. 2010;23(7):750–8. DOI: 10.1002/ca.21007
- Ольхова Е. Б., Туманян Г. Т., Венгерская Г. В., Кузнецова Е. В., Карцева Е. В., Кирсанов А. С. Мальформация Абернети у новорожденных. Эхографическая диагностика. Радиология — практика. 2015;6(54):46–58 [Olkhova E.B., Tumanyan G. T., Hungarian G. V., Kuznetsova E. V., Kartseva E. V., Kirsanov A. S. Abernethy Malformation in Newborns. Echographic diagnostics. Radiology — Practice. 2015;6(54):46–58. (In Russ.)].
- Bernard O., Franchi-Abella S., Branchereau S., Pariente D., Gauthier F., Jacquemin E. Congenital portosystemic shunts in children: recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):273–87. DOI: 10.1055/s-0032-1329896
- Morgan G., Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 1994;29(9):1239–41. DOI: 10.1016/0022-3468(94)90812-5
- На основании жалоб, данных анамнезов болезней и жизни, результатов объективного и лабораторно-инструментального, патоморфологического исследований сформулирован следующий клинический диагноз:
Основной. Синдром Абернети, Ib тип. Шунтовая энцефалопатия. Шунтовая нейтропения.
Сопутствующий. Синдром Жильбера. Киста левого яичника. Состояние после правосторонней аднексэктомии. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.
- Пациентке назначена медикаментозная терапия: лактулоза по 5–10 мл 3 раз/сут до достижения двукратного опорожнения кишечника в течение дня, длительно; рифаксимин-а по 400 мг 3 раз/сут курсами по 7–10 дней ежемесячно.
- Несмотря на широкие диагностические возможности визуализирующих методов исследований, современное ведение некоторых заболеваний, особенно врожденных сосудистых мальформаций при отсутствии яркой клинической симптоматики, заключаются в проведении активного динамического наблюдения без оказания значимого влияния на первопричину заболевания.
- Ghuman S.S., Gupta S., Buxi T.B., Rawat K.S., Yadav A., Mehta N., et al. The Abernethy malformation: myriad imaging manifestations of a single entity. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26(3):364–72. DOI: 10.4103/0971-3026.190420
- Nacif L.S., Paranaguá-Vezozzo D.C., Galvão F.H., Rocha M.S., Andraus W., Carrilho F.J., et al. Significance of CT scan and color Doppler duplex ultrasound in the assessment of Abernethy malformation. *BMC Med Imaging*. 2015;15:37. DOI: 10.1186/s12880-015-0079-7
- Sahu M.K., Bisoi A.K., Chander N.C., Agarwala S., Chauhan S. Abernethy syndrome, a rare cause of hypoxemia: A case report. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015;8(1):64–6. DOI: 10.4103/0974-2069.149526
- Guérin F., Blanc T., Gauthier F., Abella S.F., Branchereau S. Congenital portosystemic vascular malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(3):233–44. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.006
- Ding P.X., Han X.W., Liu C. Type II Abernethy Malformation in a Patient with Primary Budd-Chiari Syndrome. *Ann Hepatol*. 2019;18(1):246–9. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7933
- Mi X.X., Li X.G., Wang Z.R., Lin L., Xu C.H., Shi J.P. Abernethy malformation associated with Caroli's syndrome in a patient with a PKHD1 mutation: a case report. *Diagn Pathol*. 2017;12(1):61. DOI: 10.1186/s13000-017-0647-y
- Cusumano C., De Carlis L. Multinodular liver involvement in Abernethy syndrome. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017;6(3):210–1. DOI: 10.21037/hbsn.2017.03.08
- Banz V., Olliff S., Tanriere P., Mayer D., Isaac J. Liver tumours in patients with Abernethy malformation. *ANZ J Surg*. 2011;81(9):640–1. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2011.05842.x
- Barton J.W. 3rd, Keller M.S. Liver transplantation for hepatoblastoma in a child with congenital absence of the portal vein. *Pediatr Radiol*. 1989;20(1-2):113–4. DOI: 10.1007/BF02010653
- Jaklitsch M., Sobral M., Carvalho A.M., Marques H.P. Abernethy malformation and hepatocellular carcinoma: a serious consequence of a rare disease. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):e231843. DOI: 10.1136/bcr-2019-231843
- Kawano S., Hasegawa S., Urushihara N., Okazaki T., Yoshida A., Kusafuka J., et al. Hepatoblastoma with con-

- genital absence of the portal vein — a case report. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17(4):292–4. DOI: 10.1055/s-2007-965448
21. *Lundstedt C., Lindell G., Tranberg K.G., Svartholm E.* Congenital absence of the intrahepatic portion of the portal vein in an adult male resected for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2001;11(11):2228–31. DOI: 10.1007/s003300100833
 22. *Pichon N., Maissonnette F., Pichon-Lefèvre F., Valleix D., Pillegand B.* Hepatocarcinoma with congenital agenesis of the portal vein. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(6):314–6. DOI: 10.1093/jjco/hyg050
 23. *Jain V., Sangdip T., Agarwala S., Bishoi A.K., Chauhan S., Dhua A., et al.* Abernethy malformation type 2: varied presentation, management and outcome. *J Pediatr Surg.* 2019;54(4):760–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.053
 24. *Suárez Sánchez A., Solar García L., García Bernardo C.M., Miyar de León A.* Lower gastrointestinal bleeding as a form of presentation in an adult case of Abernethy syndrome. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(10):667–8. DOI: 10.17235/reed.2018.5615/2018
 25. *DiPaola F., Trout A.T., Walther A.E., Gupta A., Sheridan R., Campbell K.M., et al.* Congenital Portosystemic Shunts in Children: Associations, Complications, and Outcomes. *Dig Dis Sci.* 2020;65(4):1239–51. DOI: 10.1007/s10620-019-05834-w

Сведения об авторах

Губергриц Наталья Борисовна* — доктор медицинских наук, профессор, президент Украинского Клуба панкреатологов, ведущий консультант-гастроэнтеролог, «Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина.
Контактная информация: profnbg@ukr.net;
65114, Украина, г. Одесса, ул. Академика Королева, 17.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Бондарь Элеонора Леонидовна — врач-радиолог высшей категории, «Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина.
Контактная информация: info@into-sana.ua;
65114, Украина, г. Одесса, ул. Академика Королева, 17.

Дядык Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической и топографической анатомии Медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев, Украина.
Контактная информация: patholog-nmapo@ukr.net;
04107, Украина, г. Киев, ул. Багговутовская, 1, Киевская областная клиническая больница, корпус № 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Бережная Элина Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт высшей категории, «Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина.
Контактная информация: info@into-sana.ua;
65114, Украина, г. Одесса, ул. Академика Королева, 17.

Чирков Юрий Эдуардович — кандидат медицинских наук, интервенционный радиолог, врач ультразвуковой диагностики, Универсальная клиника «Обериг», Киев, Украина.
Контактная информация: l.kotliarchuk@oberig.ua;
03057, Украина, г. Киев, ул. Зоологическая, 3, корпус «В».

Беляева Надежда Владимировна — кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог, медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина.
Контактная информация: 771984@gmail.com;
65114, Украина, г. Одесса, ул. Академика Королева, 17.

Лукашевич Галина Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины им. А. Я. Губергрица медицинского факультета Донецкого национального медицинского университета.
Контактная информация: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru;
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16-Е.

Можина Татьяна Леонидовна — кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог, Центр здорового сердца доктора Крахмаловой.
Контактная информация: info@krakhmalova.com;
61000, Украина, г. Харьков, ул. Целиноградская, 58Б.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8239-6093>

Information about the authors

Natalia B. Gubergits* — Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Ukrainian Club of Pancreatology, Leading Consultant-Gastroenterologist, “Medikap” Medical Center, Odessa, Ukraine.
Contact information: profnbg@ukr.net;
65114, Ukraine, Odessa, Academician Korolev str., 17.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Eleonora L. Bondar — Radiologist of the highest category, “Medikap” Medical Center, Odessa, Ukraine.
Contact information: info@into-sana.ua;
65114, Ukraine, Odessa, Academician Korolev str., 17.

Elena A. Dyadyk — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological and Topographic Anatomy, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kiev, Ukraine.
Contact information: patholog-nmapo@ukr.net;
04107, Ukraine, Kiev, Baggovutovskaya str., 1, Kiev Regional Clinical Hospital, build. 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Elina V. Berezhnaya — Cand. Sci. (Med.), Therapist of the highest category, “Medikap” Medical Center, Odessa, Ukraine.
Contact information: info@into-sana.ua;
65114, Ukraine, Odessa, Academician Korolev str., 17.

Yuri E. Chirkov — Cand. Sci. (Med.), Interventional Radiologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Oberig Universal Clinic, Kiev, Ukraine.
Contact information: l.kotliarchuk@oberig.ua;
03057, Ukraine, Kiev, Zoological str., 3, building B.

Nadezhda V. Byelyayeva — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, “Medikap” Medical Center, Odessa, Ukraine.
Contact information: 771984@gmail.com;
65114, Ukraine, Odessa, Academician Korolev str., 17.

Galina M. Lukashevich — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, A. Ya. Gubergits Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Donetsk National Medical University.
Contact information: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru;
83003, Ukraine, Donetsk, Ilyicha avenue, 16-E.

Tatyana L. Mozhyna — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Center for Healthy Heart of Dr. Krakhmalova.
Contact information: info@krakhmalova.com;
61000, Ukraine, Kharkov, Tselinogradskaya str., 58B.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8239-6093>

Поступила: 15.05.2020 Принята: 29.06.2020 Опубликовано: 30.10.2020
Submitted: 15.05.2020 Accepted: 29.06.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Беременность и благополучный исход родов у пациентки 37 лет с дивертикулярной болезнью ободочной кишки

П.С. Андреев*, С.Е. Каторкин, О.Е. Давыдова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение беременности и успешного родоразрешения у молодой пациентки с неосложненной формой дивертикулярной болезни (ДБ).

Основные положения. В последние годы отмечается тенденция к снижению возраста начала ДБ. У женщины 37 лет симптомы ДБ манифестировали периодическими интенсивными болями в животе и постоянным ощущением дискомфорта в животе. По результатам ирригоскопии диагностирована ДБ ободочной кишки. Назначены высокошлаковая диета, рифаксимин-α по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение полугода, местная противовоспалительная терапия. Благодаря проводимому лечению достигнута ликвидация клинической симптоматики. Не зная о наступившей беременности, пациентка на второй неделе беременности приняла очередной курс рифаксимины-α. Медикаментозная терапия ДБ была остановлена. Рифаксимин-α, который практически не всасывается в кишечнике, не повлиял на развитие плода. Родоразрешение прошло благополучно посредством кесарева сечения, ребенок родился в срок без осложнений (оценка по шкале Апгар — 8 баллов).

Заключение. ДБ следует включать в круг дифференциального диагноза у пациентов с неспецифическими симптомами (боль, вздутие и дискомфорт в животе), несмотря на молодой возраст. В настоящее время отсутствуют протоколы по ведению дивертикулярной болезни во время беременности. В представленном клиническом наблюдении беременность у пациентки, страдающей дивертикулярной болезнью и принимавшей на ранних ее сроках рифаксимин-α, протекала без осложнений со стороны матери и плода.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, рифаксимин-α, беременность

Конфликт интересов: публикация при поддержке ООО «Альфасигма Рус».

Для цитирования: Андреев П.С., Каторкин С.Е., Давыдова О.Е. Беременность и благополучный исход родов у пациентки 37 лет с дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):58–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-58-62>

Pregnancy and Healthy Childbirth in a 37 Year-Old Patient with Diverticular Disease

Pavel S. Andreev*, Sergey E. Katorkin, Olga E. Davydova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Aim. To describe a clinical case of pregnancy and healthy labour in a young female patient with uncomplicated diverticular disease (DD).

Key points. In recent years, DD is more frequently observed in younger patients. A 37-yo woman manifested the symptoms of periodic intense abdominal pain and constant abdominal discomfort. Colonic DD was diagnosed with irrigoscopy. A high-fibre diet, rifaximin-α at 400 mg twice a day for one week, once a month for six months, and topical anti-inflammatory therapy were prescribed. Clinical symptoms were eradicated upon the treatment. Unaware of pregnancy, the patient had another course of rifaximin-α at the second week of gestation, after which the therapy was stopped. Rifaximin-α, which has a poor intestinal absorption, did not affect the foetal development. A caesarean childbirth was healthy, the newborn was delivered on term with no complications (Apgar score 8).

Conclusion. DD should be included in differential diagnosis for patients with non-specific symptoms (abdominal pain, bloating and discomfort), regardless of young age. No protocols are currently accepted for the DD management during gestation. In the clinical case reported, a patient having diverticular disease and a rifaximin-α therapy at an early term of gestation proceeded without complications for herself and the foetus.

Keywords: diverticular disease, rifaximin-α, pregnancy

Conflict of interest: the work was supported by “Alfasigma Rus” LLC.

For citation: Andreev P.S., Katorkin S.E., Davydova O.E. Pregnancy and Healthy Childbirth in a 37 Year-Old Patient with Diverticular Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):58–62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-58-62>

Дивертикулярная болезнь (ДБ) — заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями, обусловленными наличием мешковидных выпячиваний стенки ободочной кишки (дивертикулов). Подавляющее большинство случаев развития дивертикулов протекает бессимптомно, клинические проявления заболевания встречаются только у четверти пациентов [1, 2]. Распространенность ДБ и ее осложнений непрерывно увеличивается [3], а в последние годы также отмечается тенденция к снижению возраста начала заболевания. Если предыдущие исследования сообщали о низкой заболеваемости (2–5 %) среди людей моложе 40-ка лет [1, 4], то недавно полученные данные показали, что число пациентов моложе 40-ка лет возросло до 21 %, а моложе 50-ти лет — до 54 % [4–8]. Повышение заболеваемости у молодых подтверждается высокой частотой госпитализаций по поводу острого дивертикулита пациентов моложе 50-ти лет, на долю которых приходится 18–34 % от общего числа госпитализированных с острым дивертикулитом [5–7]. Для ДБ с ранним началом характерна более выраженная связь с ожирением, а также повышенный риск развития повторных эпизодов [4].

Изменение структуры возрастного распределения при данном заболевании толстой кишки определяет необходимость настороженности в отношении ДБ при проведении дифференциальной диагностики у молодых пациентов с гастроэнтерологическими жалобами. Боль в животе, дискомфорт, вздутие и изменение ритма дефекации являются неспецифическими симптомами, которые в силу молодого возраста пациента могут направить диагностический поиск в ложном направлении. Клиническая картина неосложненной формы ДБ с клиническими проявлениями схожа с таковой при синдроме раздраженного кишечника (СРК). СРК — самостоятельное нозологическое заболевание кишечника, проявляющееся комплексом моторно-секреторных расстройств при отсутствии органической патологии в кишечнике. Поскольку отсутствуют структурные изменения ЖКТ, диагноз СРК устанавливают на основании клинических симптомов и исключения других причин этих симптомов.

Существенно облегчает диагностику ДБ применение инструментальных методов обследования (УЗИ, ирригоскопия и колоноскопия, КТ, МРТ) [11]. При подозрении на дивертикулит и его осложнения предпочтение отдается менее инвазивным инструментальным методам. Чувствительность и специфичность абдоминального УЗИ толстой кишки и КТ практически сопоставимы. Тем не менее КТ считается «золотым стандартом» диагностики дивертикулита и его осложнений. Характер симптомов при СРК и ДБ отличается: боль в животе при ДБ носит локализованный характер, продолжительная (более 24-х часов), не исчезает в ночные часы. В дальнейшем может наблюдаться

продолжительный период ремиссии без боли [9]. При СРК боль кратковременная (минуты/часы), исчезает во время сна, но приступы более частые, с периодичностью раз в 2–3 дня. Возраст пациента моложе 40-ка лет рассматривается как более характерный для СРК, что не должно служить основанием для отказа от дальнейшего диагностического поиска и использования инструментальных методов обследования.

Цель — представить клиническое наблюдение беременности и успешного родоразрешения у молодой пациентки с неосложненной формой дивертикулярной болезни (ДБ).

В октябре 2017 г. пациентка Н. 37-ми лет обратилась в специализированный клинко-диагностический центр Клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» с жалобами на периодические интенсивные боли в животе, ощущение постоянного дискомфорта. Из анамнеза известно, что ранее ей был установлен диагноз дивертикулярной болезни ободочной кишки с левосторонним поражением, по поводу которой пациентка принимала стандартную терапию, включавшую в том числе рифаксимин-α. При ирригоскопии 04.10.2017 г. выявлены множественные дивертикулы округлой формы, размерами от 0,1 до 0,6 см, с неровными контурами в восходящей и нисходящей ободочных кишках, а также в сигмовидной ободочной кишке (рис. 1). Отмечена неравномерность, сглаженность гаустрации, участки преходящего спазма. На основании результатов ирригоскопии была подтверждена ДБ с поражением практически всей ободочной кишки.

Назначено лечение: соблюдение диеты с исключением острого, специй, пряностей, грубой пищи; рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) по 2 таблетки 3 раза в сутки 6 дней; метронидазол 500 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней, пищевые волокна в виде препарата оболочек семян подорожника овального по 1 мерной ложке 2 раза в сутки 1 месяц и фолиевая кислота по 2 таблетки 3 раза в сутки 1 месяц. Рекомендована повторная консультация через 1 месяц.

21.12.2017 г. пациентка после курса назначенной терапии отметила улучшение общего самочувствия. Интенсивность болей в животе уменьшились, но боль по-прежнему ограничивала ежедневную активность. При осмотре индекс массы тела 30,42 кг/м²; язык влажный, чистый; живот симметричный, не вздут, в акте дыхания участвует, мягкий, при пальпации чувствительный в левой половине околопупочной области; симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул без патологических примесей, мочеиспускание свободное, безболезненное. Для более эффективного контроля за симптомами было решено продолжить циклическое применение рифаксими-α. После подписания информированного согласия пациентка была включена в Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости

терапии рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях рутинной амбулаторной практики [10]. Назначена циклическая терапия: рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) по 2 таблетки 2 раза в сутки 7 дней; метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней каждый месяц на протяжении 3-х месяцев (декабрь, январь, февраль).

Через 3 месяца, 24.03.2018 г., согласно протоколу исследования, была проведена оценка динамики симптомов заболевания. Пациентка отмечала улучшение самочувствия, снижение интенсивности и длительности болей в животе. Учитывая положительную динамику и в соответствии с мировой практикой, продемонстрировавшей эффективность при длительном циклическом применении рифаксими-α [11, 12], решено продолжить лечение рифаксимин-α по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение еще 3-х месяцев (март, апрель, май).

При контрольном обследовании 25.06.2018 г. пациентка отметила улучшение самочувствия (отсутствие боли и других симптомов ДБ) и сообщила, что находится на 5-й неделе беременности. При включении в исследование и подписании информированного согласия пациентке было указано на необходимость контрацепции, но пациентка, как оказалось, не применяла методы контрацепции.

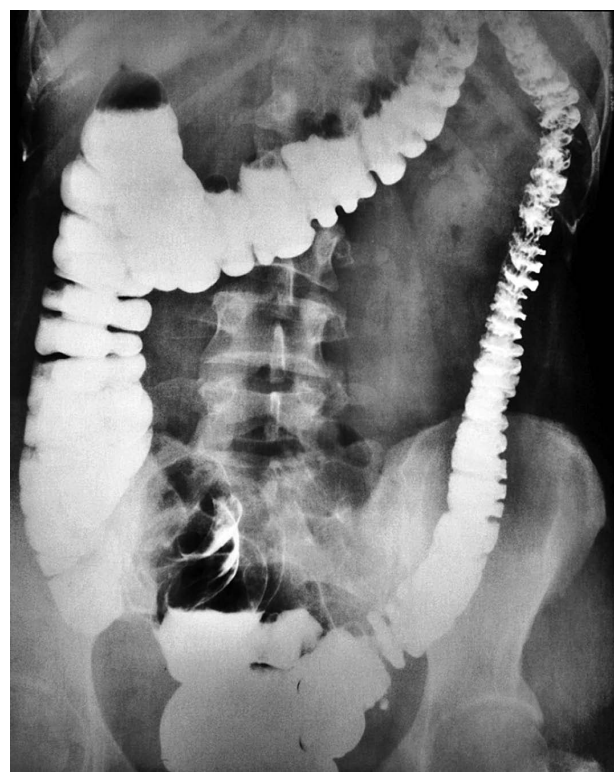


Рис. 1. Обзорная ирригограмма в прямой проекции с дивертикулами в нисходящей ободочной и сигмовидной кишках (04.10.2017 г.)

Fig. 1. General coronal irrigography with diverticula of descending and sigmoid colon (04.10.2017)

Не зная о наступившей беременности, пациентка с 30.05.2018 г. по 05.06.2018 г. приняла очередной (6-й по счету) курс рифаксими-α (Альфа Нормикс®). Прием препарата пришелся на вторую неделю беременности, нежелательных явлений не возникло. Согласно протоколу, был заполнен отчет о беременности, наступившей в ходе исследования, который был направлен спонсору исследования. По итогам консилиума с участием хирургов, колопроктологов и акушеров-гинекологов пациентке рекомендовано отказаться от приема лекарственных препаратов для терапии ДБ во время беременности. Дана рекомендация наблюдения у хирурга и гинеколога в поликлинике по месту жительства. Беременность протекала без осложнений — ребенок женского пола родился в срок 06.02.2019 г. посредством кесарева сечения, рост 56 см, вес 3980 грамм, оценка по шкале Апгар — 8 баллов. Клинических проявлений дивертикулярной болезни во время беременности пациентка не отмечала. Через 4 месяца после родов 06.06.2019 г. пациентке выполнена ирригография с целью определения возможного увеличения количества и размера дивертикулов в ободочной кишке, признаков воспаления в них: признаки дивертикулеза восходящей и нисходящей ободочных, сигмовидной ободочной кишок (рис. 2).

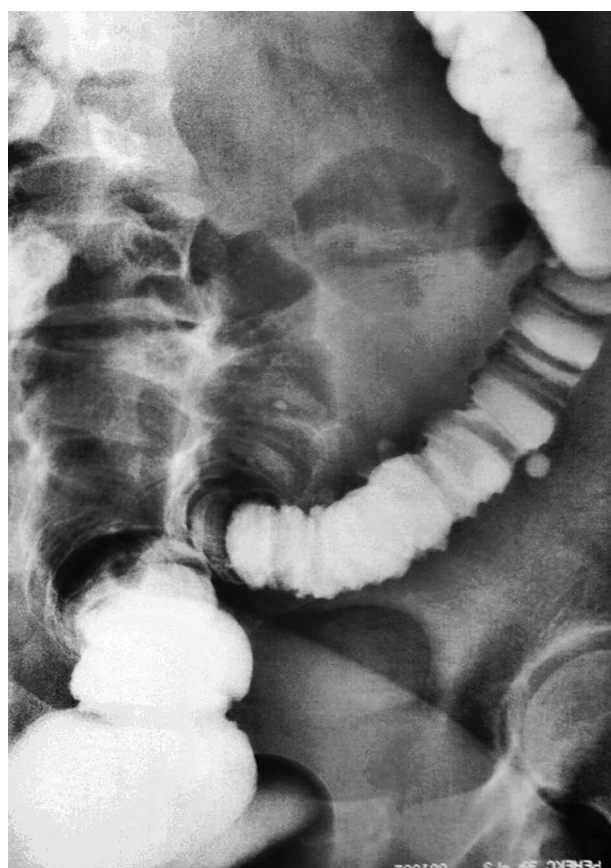


Рис. 2. Ирригограмма с дивертикулами в нисходящей ободочной и сигмовидной кишках (06.06.2019 г.)

Fig. 2. Irrigography with diverticula of descending and sigmoid colon (06.06.2019)

Обсуждение клинического случая

В формировании клинических проявлений и развитии осложнений ДБ немаловажную роль играют нарушения микробиоценоза толстой кишки и развитие воспалительного процесса [13]. Согласно рекомендациям, [1] консервативное лечение заболевания проводится в течение длительного времени с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает высокошлаковую диету с дополнительным введением рифаксимина-α по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, благодаря чему повышается результативность терапии. Противорецидивная терапия также может включать курсы месалазина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней [1].

Рифаксимин-α является полусинтетическим антибиотиком, обладает широким спектром действия и минимальной системной биодоступностью [14]. Рифаксимин-α плохо всасывается в ЖКТ и способен достигать высоких концентраций (до 8000 мкг/г) в образцах кала, что значительно превышает минимальные подавляющие концентрации для локальных изолятов бактерий и способствует антибактериальному действию непосредственно в кишечнике. Проведенные исследования продемонстрировали отсутствие острых и хронических токсических эффектов у лабораторных животных. При изучении *in vitro* и *in vivo* генотоксического воздействия не выявлено [15].

Специальных исследований применения рифаксимина-α у беременных, конечно, не проводилось, препарат относится к категории С по классификации FDA и запрещен к применению у беременных. В описанном клиническом случае беременность наступила на фоне проводимого лечения дивертикулярной болезни, рифаксимин-α принимался 7 дней ежемесячно в течение

5-ти месяцев прегравидарного периода и 7-ми дней на второй неделе беременности. Лечение не повлияло на развитие плода, родоразрешение закончилось благополучно — ребенок родился в срок, оценка по шкале Апгар — 8 баллов. Высокая безопасность и отсутствие системных эффектов рифаксимина-α объясняется его низкой абсорбцией в кишечнике и местным действием [10].

Распространенность дивертикулярной болезни у молодых репродуктивно активных пациентов считается невысокой, течение заболевания при беременности малоизучено, отсутствуют специфические протоколы ведения этой категории пациентов. Течение дивертикулярной болезни при беременности требует особого внимания, поскольку фекальная обструкция дивертикула приводит к воспалению и риску его разрыва. Воспалительный ответ может приводить к осложнению течения беременности и преждевременным родам [16]. Ведение такой беременности должно проводиться мультидисциплинарной группой, включающей хирургов, колопроктологов и акушеров-гинекологов.

На основании анализа описанного клинического случая можно сделать следующее заключение.

1. ДБ следует включать в круг дифференциального диагноза у пациентов с неспецифическими симптомами (боль, вздутие и дискомфорт в животе), несмотря на молодой возраст.

2. Течение дивертикулярной болезни при беременности требует особого мультидисциплинарного подхода.

3. Циклический прием невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксимин-α в прегравидарном периоде и на второй неделе беременности в описанном клиническом наблюдении не повлиял на развитие плода, беременность разрешилась благополучно.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2016;26(1):65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Vasilyev S.V., Grigoryev Ye.G., Dudka V.V., et al. Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(1):65–80 (In Russ.)].
- Tursi A. A critical appraisal of advances in the diagnosis of diverticular disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(8):791–96 DOI: 10.1080/17474124.2018.1487288
- Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9(2):213–28. DOI: 10.1177/1756283X15621228
- Zaidi E., Daly B. CT and clinical features of acute diverticulitis in an urban US population: rising frequency in young, obese adults. Am J Roentgenology. 2006;187(3):689–94. DOI: 10.2214/AJR.05.0033. PMID: 16928931
- Schweitzer J., Casillas R.A., Collins J.C. Acute diverticulitis in the young adult is not “virulent”. Am Surg. 2002;68(12):1044–7.
- Guzzo J., Hyman N. Diverticulitis in young patients: is resection after a single attack always warranted? Dis Colon Rectum. 2004;47(7):1187–90; discussion 1190–1. DOI: 10.1007/s10350-004-0546-7
- Nguyen G.C., Sam J., Anand N. Epidemiological trends and geographic variation in hospital admissions for diverticulitis in the United States. World J Gastroenterol. 2011;17(12):1600–5. DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1600
- Etzioni D.A., Mack T.M., Beart R.W., Kaiser A.M. Diverticulitis in the United States: 1998–2005: changing patterns of disease and treatment. Ann Surg. 2009;249(2):210–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181952888
- Cuomo R., Barbara G., Andreozzi P., Bassotti G., Casetti T., Grassini M., et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. Eur J Clin Invest. 2013;43(11):1147–55. DOI: 10.1111/eci.12152
- Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Королев А.В., Семенова Т.И., Шеин М.В., Лексикова Г.Н. и др. Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2020;30(1):14–25. [Shifrin O.S., Poluektova E.A., Korolev A.V., Semenova T.I., Shein M.V., Leksikova G.N., et al. Russian Non-Interventional Study

- of the Efficacy and Tolerability of Rifaximin- α Therapy in Patients with Uncomplicated Diverticular Disease under the Conditions of Outpatient Practice. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(1):14–25 (In Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25
11. Bianchi M., Festa V., Moretti A., Ciaco A., Mangone M., Tornatore V., et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x
 12. Stallinger S., Eller N., Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(1–2):9–14. DOI: 10.1007/s00508-013-0447-7
 13. Strate L.L., Morris A.M. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1282–98. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.033
 14. Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E., Riopel L., Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(8):2205–06. DOI: 10.1128/aac.44.8.2205-2206.2000
 15. Maccaferri S., Vitali B., Klinder A., Kolida S., Ndagi-jimana M., Laghi L., et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2556–65. DOI: 10.1093/jac/dkq345
 16. Longo S.A., Moore R.C., Canzonieri B.J., Robichaux A. Gastrointestinal Conditions during Pregnancy. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2010;23(2):80–9. DOI: 10.1055/s-0030-1254294

Сведения об авторах

Андреев Павел Сергеевич* — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pashaandreev@yandex.ru;
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-7305>

Каторкин Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, врач-колопроктолог, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katorkinse@mail.ru;
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>

Давыдова Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог Клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: davidolga77@yandex.ru;
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2403-1990>

Information about the authors

Pavel S. Andreev* — Cand. Sci. (Med.), Physician (coloproctology), Assoc. Prof., Chair of Hospital Surgery, Samara State Medical University.

Contact information: pashaandreev@yandex.ru;
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-7305>

Sergey E. Katorkin — Dr. Sci. (Med.), Physician (coloproctology), Head of the Chair and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University.

Contact information: katorkinse@mail.ru;
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>

Olga E. Davydova — Cand. Sci. (Med.), Physician (coloproctology), Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University.

Contact information: davidolga77@yandex.ru;
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2403-1990>

Поступила: 24.03.2020 Принята: 11.05.2020 Опубликована: 30.10.2020
Submitted: 24.03.2020 Accepted: 11.05.2020 Published: 30.10.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

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



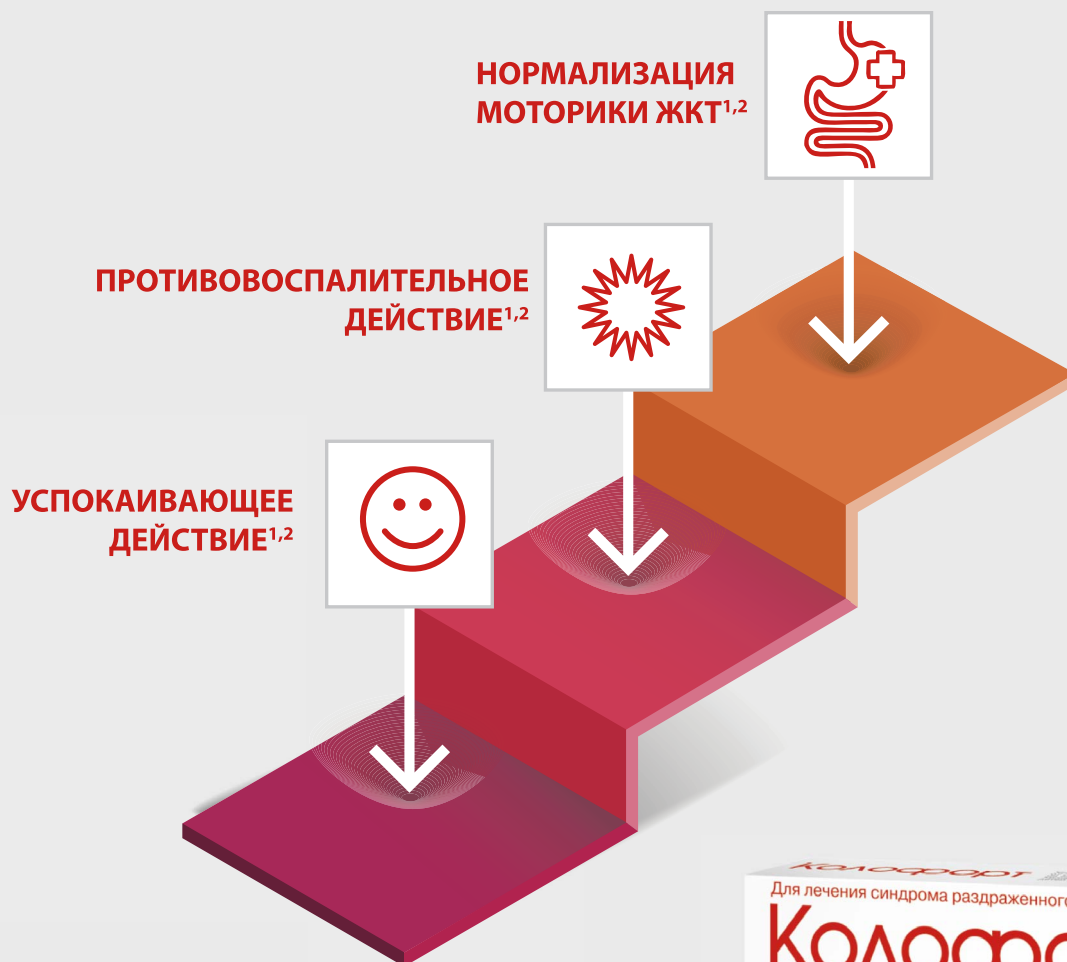
БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

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

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



ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

Колофорт - спазмолитик с дополнительным противовоспалительным и анксиолитическим действием, что важно для лечения пациентов с функциональной диспепсией и СРК

**СХЕМА
ПРИЕМА:**



УТРОМ



2 таблетки



ВЕЧЕРОМ



2 таблетки



**РЕКОМЕНДУЕМЫЙ КУРС
ОТ 1 МЕСЯЦА**

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЛП-N (000027) - (ПГ-RU)

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д.9
Тел./факс: +7 (495) 684-43-33



www.kolofort.ru
www.materiamedica.ru
реклама

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорт

²Авалуева Е.Б. и соавторы. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита

В.Т. Ивашкин¹, Н.Д. Ющук², И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, О.А. Сторонова^{1,*},
А.А. Макушина¹, С.С. Пирогов³, О.В. Зайратьянц², О.П. Алексеева⁴, Д.Н. Андреев²,
Т.Л. Лапина¹, А.В. Ткачев⁵, Ю.П. Успенский^{6,7}, А.А. Шептулин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена,

филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика

И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Основное содержание. Инфекционный эзофагит представляет собой заболевание пищевода, вызванное грибковыми, вирусными, бактериальными или паразитарными агентами. Пищевод может поражаться изолированно либо как часть распространенной инфекции желудочно-кишечного тракта. Всем пациентам с подозрением на инфекционный эзофагит, при отсутствии противопоказаний, с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсии. В ряде случаев пациентам с инфекционным эзофагитом с целью верификации инфекционного агента рекомендуется проведение гистологического исследования, иммуногистохимического исследования или анализа методом полимеразной цепной реакции. Пациенты с неосложненным течением инфекционного эзофагита подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при выраженной одиофагии, дисфагии, выраженном болевом синдроме, высоком риске развития осложнений (например, риск развития кровотечения из язв пищевода у пациентов с тромбоцитопенией), тяжелой степени иммунодефицита, развитии генерализованных форм заболевания, тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов. Клинические рекомендации содержат критерии оценки качества оказания медицинской помощи, информацию для пациента.

Заключение. Диагностика инфекционного эзофагита опирается на клиническую картину (одиофагия, дисфагия), наличие иммуносупрессии, данные эндоскопического и гистологического исследования. Всем пациентам с инфекционным эзофагитом с верифицированным возбудителем рекомендуется проведение соответствующей этиотропной терапии.

Ключевые слова: инфекционный эзофагит, кандидоз, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, иммунодефицит, одиофагия, дисфагия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Макушина А.А., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Алексеева О.П., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(5):63–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83>

Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Infectious Esophagitis

Vladimir T. Ivashkin¹, Nikolay D. Yuschuk², Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Olga A. Storonova^{1*}, Anastasia A. Makushina¹, Sergey S. Pirogov³, Oleg V. Zayratyants², Olga P. Alekseeva⁴, Dmitriy N. Andreyev², Tatyana L. Lapina¹, Alexander V. Tkachev⁵, Yuriy P. Uspenskiy^{6,7}, Arkadiy A. Sheptulin¹

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

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

³ Herzen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russian Federation

⁴ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

⁷ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. Current clinical recommendations aim to provide gastroenterologists, general practitioners (family doctors), endoscopists and infectionists with modern methods for diagnosis and treatment of infectious esophagitis.

Key points. Infectious esophagitis is an esophageal disease of fungal, viral, bacterial or parasitic origin. Esophagus may be affected per se or conjointly in a common gastrointestinal infection. All patients suspected for infectious esophagitis, unless contraindicated, are advised an esophagogastroduodenoscopy with biopsy to confirm diagnosis. Selected incidents of infectious esophagitis require a histological, immunohistochemical examination or polymerase chain reaction-based diagnosis to verify the infectious agent. Uncomplicated infectious esophagitis requires a conservative therapy, mostly on an outpatient basis. However, cases of severe odynophagia, dysphagia, severe pain syndrome, high complication risks (e.g., esophageal ulcer bleeding in thrombocytopenia), severe immunodeficiency, generalised forms of disease and severe concomitant disorders are considered for hospital care. The clinical recommendations outline criteria for the medical care quality assessment and provide relevant information to the patient.

Conclusion. Diagnosis of infectious esophagitis capitalises on the clinical picture (odynophagia, dysphagia), presence of immunosuppression, endoscopic and histological evidence. All patients with infectious esophagitis of verified origin are recommended a suitable etiotropic therapy.

Keywords: infectious esophagitis, candidiasis, herpes simplex virus, cytomegalovirus, immunodeficiency, odynophagia, dysphagia

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

For citation: Ivashkin V.T., Yuschuk N.D., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Makushina A.A., Pirogov S.S., Zayratyants O.V., Alekseeva O.P., Andreyev D.N., Lapina T.L., Tkachev A.V., Uspenskiy Y.P., Sheptulin A.A. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Infectious Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(5):63–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-63-83>

1. Краткая информация

1.1 Определение

Эзофагит — это воспаление слизистой оболочки (СО) пищевода, развивающееся вследствие воздействия различных факторов как неинфекционной, так и инфекционной природы. Инфекционный эзофагит — заболевание пищевода, вызванное грибковыми, вирусными, бактериальными или паразитарными агентами [1–4]. Пищевод может поражаться изолированно либо как часть распространенной инфекции желудочно-кишечного тракта [3].

1.2 Этиология и патогенез

Развитие инфекционного эзофагита, как правило, происходит вследствие нарушения функции гуморального или клеточного иммунитета, реже — изменений микробиоты пищевода [1]. Множество состояний, ассоциированных с дисфункцией иммунной системы, могут послужить предрасполагающими факторами развития ин-

фекционного поражения пищевода, включая сахарный диабет, длительный прием антибиотиков и стероидных препаратов, злокачественные новообразования, химиотерапию и лучевую терапию области головы и шеи, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), трансплантацию органов [1, 2, 5, 6]. В качестве факторов риска следует перечислить состояния, сопровождающиеся нарушением естественного защитного барьера пищевода: неэффективная моторика и замедление пищевода клиренса, длительный прием антацидных препаратов, нарушение целостности СО пищевода [4]. Этиологическими агентами инфекционного эзофагита преимущественно считаются грибки рода *Candida*, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) [2], тогда как такие возбудители инфекций, как микобактерия туберкулеза, вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна — Барр, встречаются гораздо реже [1, 7–11].

Candida относится к представителям нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта, однако в результате чрезмерного роста грибка в пищеводе, нарушения клеточного иммунитета или совокупности этих факторов данный микроорганизм может стать причиной эзофагита. Развитию кандидоза способствует повреждение СО пищевода [2]. Основным звеном патогенеза грибкового поражения для рода *Candida* служит продукция большого количества адгезинов и ферментов, определяющих инвазивность, а также способность формировать биопленки, которые снижают восприимчивость микроорганизма к противогрибковой терапии и к иммунному ответу [12]. В ряде исследований было показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с развитием кандидозной инфекции пищевода наблюдалось более низкое количество CD4⁺ клеток, чем у пациентов с ограниченным поражением ротоглотки, что позволяет сделать вывод о корреляции тяжести иммунодефицита с распространением кандидозной инфекции [13]. *Candida* склонна к чрезмерному росту в условиях, при которых происходит нарушение иммунной регуляции на уровне СО, структурной целостности пищевода или его двигательной функции [7]. Назначение топических кортикостероидов при эозинофильном эзофагите (ЭоЭ) служит важным фактором риска развития кандидозной инфекции, что связано с нарушением естественной защиты СО. В условиях длительной терапии кортикостероидами уровень заболеваемости кандидозным эзофагитом колеблется от 5 до 30 % [7, 14]. Препараты, подавляющие кислотность, в частности ингибиторы протонной помпы, также увеличивают риск развития кандидоза пищевода, что подтверждает гипотезу о защитной функции кислотного барьера желудочно-кишечного тракта [15]. Структурные и функциональные заболевания пищевода, такие как ахалазия кардии, склеродермия, диффузный спазм пищевода, болезнь оперированного желудка, представляют собой предрасполагающие факторы развития кандидозной инфекции пищевода, так как способствуют локальному застою и, как следствие, усилению грибкового роста [7, 16]. Из всех видов *Candida* наиболее распространена *Candida albicans* [1, 2].

Герпесвирусы вызывают острую инфекцию с последующим развитием латентной фазы заболевания, во время которой вирусы интегрируются в чувствительные нейроны и длительное время персистируют в неинфекционной (нереплицируемой) форме, однако в случае воздействия ряда внешних факторов (травма, стресс, иммуносупрессия), переходят в стадию реактивации [17, 18]. От 40 до 60 % чувствительных нейронов могут быть латентно инфицированы [19]. Реактивация может происходить неоднократно, с возникновением симптомов или в бессимптомной форме, приводя к распространению вируса от нейронов к коже или слизистым оболочкам. Таким образом, герпетический эзофагит может возникнуть вследствие

как первичного инфицирования, так и реактивации латентной инфекции, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [4]. Чаще всего заболевание обусловлено ВПГ типа 1, реже ВПГ типа 2 [1, 2]. В большинстве случаев эзофагит, вызванный ВПГ, встречается у реципиентов, получающих иммуносупрессивные препараты после трансплантации органов и пересадки костного мозга, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, лиц, получающих длительную терапию кортикостероидами [2, 4, 20–22]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что вирус герпеса имеет склонность к инфицированию тканей с нарушенным покровом [23]. Таким образом, в патогенезе развития заболевания возможно участие предрасполагающих факторов, нарушающих целостность СО пищевода, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс или инструментальные вмешательства [24, 25]. В таком случае инфекция пищевода развивается в результате контакта поврежденной СО с проглоченной слюной, содержащей вирус [26]. Роль стресса существенна как в реактивации вируса, так и в развитии первичной инфекции, поскольку он представляет собой важный фактор иммуносупрессии, приводящий к снижению антивирусного иммунного ответа, к инвазии и персистенции вируса в клетках [27, 28].

ЦМВ относится к β -группе герпесвирусов, но, в отличие от ВПГ, очаг латентной инфекции формируется в моноцитах, лимфоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Подобно ВПГ, ЦМВ может развиваться и как первичная инфекция, которая представляет около 60 % случаев, и как реактивация латентного вируса — примерно в 10–20 % [2, 4]. Суперинфекция имеет место в 10–20 % случаев [2]. Реактивация инфекции происходит при снижении клеточного иммунитета, что ведет к возобновлению репликации вируса, виремии, диссеминации возбудителя и развитию клинически выраженного заболевания. ЦМВ-эзофагит чаще всего наблюдается у пациентов со сниженным иммунитетом, перенесших трансплантацию, пациентов, находящихся на длительном диализе, а также у тех, кто получает длительную терапию стероидами, иммуносупрессивную терапию или химиотерапию [2, 29–31].

Туберкулез пищевода, как правило, оказывается вторичным поражением, при котором первичный очаг чаще всего располагается в легких и лимфатических узлах средостения [11]. Случаи первичного туберкулезного поражения пищевода встречаются крайне редко ввиду того, что бактерицидное действие слюны, защитные свойства слизи и устойчивость многослойного плоского эпителия к инфекционному агенту препятствуют инфицированию СО микобактерией [32, 33].

ВПЧ считается фактором риска развития плоскоклеточных папиллом пищевода (ППП), которые представляют собой редкие доброкачественные поражения пищевода, однако в настоящее время

взаимосвязь папилломавирусной инфекции и пищевого папилломатоза все еще не доказана [34].

Вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы относится к редким причинам развития инфекционного эзофагита у взрослых, и чаще всего инфицирование пищевода возникает уже при наличии поражения кожи, а не предшествует ему [1].

1.3 Эпидемиология

Инфекционное поражение пищевода — третья по частоте причина развития эзофагита после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ЭоЭ [29]. Наиболее распространенный возбудитель инфекционного эзофагита — грибы рода *Candida* [1, 2]. Согласно результатам крупного исследования, проведенного группой японских ученых, распространенность кандидоза пищевода среди когорты из 80 219 пациентов составила 1,7 %, также отмечалась тенденция к росту заболеваемости кандидозом пищевода среди пациентов без синдрома приобретенного иммунодефицита и снижение заболеваемости среди пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, что, вероятно, связано с эффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) [35]. До разработки АРТ и широкого применения противогрибковых препаратов во время серии проспективных исследований было выявлено, что инфицирование *Candida* было наиболее часто ассоциированным фактором риска развития инфекционного эзофагита у пациентов с ВИЧ-инфекцией и обнаруживалось примерно у 50 % лиц с наличием жалоб [36–38]. Также показано, что применение иммуносупрессивных схем лечения в сочетании с профилактической противогрибковой терапией снизило частоту кандидозных эзофагитов у пациентов после трансплантации [1, 39].

Второй наиболее распространенной причиной инфекционного эзофагита считается ВПГ [1, 2, 29]. Показано, что среди 1307 проведенных аутопсий ВПГ-эзофагит подтверждается в 1,8 % случаев [20]. В группе пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ВПГ-эзофагита 71,7 % составляют пациенты с иммунодефицитом, 28,3 % — иммунокомпетентные пациенты, причем 15,2 % из них не имеют в анамнезе предшествующих заболеваний пищевода [40]. Среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ хроническая вирусная инфекция СО пищевода диагностируется у 46,3 %, при этом наиболее часто определяют ВПГ (69,7 %) [41].

Эзофагит представляет собой одно из наиболее распространенных проявлений ЦМВ инфекции с поражением желудочно-кишечного тракта после колита [30]. Доля ЦМВ-серопозитивных лиц среди взрослого населения в мире составляет 50–100 %, на территории Российской Федерации 73–98 % [12, 42].

В настоящее время в группе пациентов после проведенной трансплантации наметилась тенденция к снижению частоты клинически выраженных вирусных заболеваний пищевода, таких

как ВПГ- и ЦМВ-эзофагит, что обусловлено профилактическим назначением противовирусных препаратов пациентам из группы высокого риска, а также пересадкой органов от ЦМВ-серонегативных доноров [43].

В развитых странах туберкулез желудочно-кишечного тракта встречается крайне редко и в большинстве случаев диагностируется у пациентов с иммуносупрессией [44]. В развивающихся странах частота туберкулеза намного выше, а внелегочные проявления, в том числе поражение пищевода, встречаются чаще [1]. Общая распространенность туберкулезного поражения пищевода составляет около 4,86 % от всех форм гастроинтестинального туберкулеза [45, 46].

Частота поражений пищевода, вызванных вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы, вирусом Эпштейна—Барр, ВПЧ, неизвестна, и в клинической практике заболевания, вызванные данными инфекционными агентами, встречаются редко [10, 34, 47].

1.4 Классификация

Общепринятой классификации инфекционных эзофагитов не существует. Различают изолированное поражение пищевода и поражение пищевода как часть распространенной инфекции желудочно-кишечного тракта [3]. Дифференциальный диагноз должен основываться на причине, степени тяжести и продолжительности иммунодефицита, факторах риска для развития инфекции, характере жалоб и результатах физикального исследования, в частности осмотра ротоглотки. Окончательный диагноз формируется после установления этиологии заболевания. При формулировке диагноза описываются дефекты СО пищевода по результатам эндоскопического исследования, а также указывается наличие осложнений инфекционного эзофагита (кровотечение, пенетрация, фиброз, формирование стриктур, фистул в трахеобронхиальное дерево) [1], характер оперативных вмешательств, если они проводились.

1.5 Клиническая картина

Клиническая картина инфекционного эзофагита, вне зависимости от его возбудителя, может быть крайне разнообразной — от полного отсутствия симптомов до крайне тяжелого течения заболевания с развитием осложнений, угрожающих жизни [1, 7].

Для заболевания характерно острое начало. Ведущим симптомом при инфекционном поражении пищевода пациенты отмечают одиофагию (от др. греч. *odyno* — боль и *phagēin* — есть, глотать) — интенсивную боль при прохождении пищи по пищеводу. Причиной развития одиофагии служит эрозивно-язвенное поражение СО пищевода. Острая дисфагия также может быть частым проявлением инфекционного эзофагита. Симптомы варьируют по степени тяжести, начиная от легкого затруднения при глотании до развития острой одиофагии, приводящей к отказу от пищи [1].

Также среди типичных жалоб можно выделить возникновение жгучей боли за грудиной, которая присутствует постоянно и усиливается при проглатывании пищи. Возможно развитие таких симптомов, как изжога, ощущение дискомфорта за грудиной, тошнота и рвота, не приносящая облегчения [1, 4].

Появлению пищеводных жалоб может предшествовать ряд внепищеводных проявлений, включая субфебрильную температуру, респираторные симптомы, в том числе кашель [1].

Поскольку заболевание часто протекает на фоне иммунодефицита, крайне важно провести тщательный сбор анамнеза, выявить причину, тяжесть и длительность иммунодефицитного состояния.

При объективном исследовании пациентов нередко отмечается похудание, поскольку они ограничивают себя в еде вследствие возникновения затруднения и боли при глотании. В некоторых случаях удается выявить болезненность в эпигастральной области при развитии инфекционного процесса в нижней трети пищевода [9]. Однако данные признаки не относятся к строго специфичным проявлениям инфекционного эзофагита.

Кандидоз пищевода может быть обнаружен у лиц без явных предрасполагающих факторов риска и клинических симптомов. Типичные клинические проявления кандидозного эзофагита — одинофагия и дисфагия [13, 48]. При тяжелом течении заболевания всегда следует учитывать отличные от *Candida* причины развития симптоматики либо присутствие сопутствующих инфекционных агентов, особенно у пациентов со СПИДом [1]. При объективном исследовании часто удается выявить ротоглоточный кандидоз, который, как правило, ассоциирован с кандидозом пищевода. Около 70 % пациентов со СПИДом и кандидозом пищевода также имеют орофарингеальный кандидоз [13, 49]. Тем не менее одно только наличие кандидоза ротоглотки не доказывает, что *Candida* представляет собой основную причину развития симптоматики, а отсутствие кандидоза ротоглотки, в свою очередь, не исключает наличие кандидозного эзофагита [1]. Также у пациентов с хроническим кожным кандидозом можно обнаружить грибковое поражение СО различной локализации, волос, ногтей, кожи, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона в анамнезе [1].

ВПГ-эзофагит обычно манифестирует внезапным возникновением острой одинофагии, изжоги или боли в груди. При объективном исследовании у пациентов могут выявляться сопутствующий *Herpes labialis* или язвы ротоглотки [2].

Основной симптом ЦМВ-эзофагита — одинофагия. Также могут быть жалобы на дисфагию, боли в груди, потерю веса, лихорадку. Однако проявление симптомов менее острое, чем при ВПГ-эзофагите [1]. На момент постановки диагноза ЦМВ-эзофагита примерно у 15 % больных СПИДом при объективном исследовании может наблюдаться ретинит [50].

При туберкулезе пищевода стойкая дисфагия служит основным симптомом, реже заболевание проявляется такими жалобами, как одинофагия, боль за грудиной, лихорадка неясного генеза, потеря веса [1, 11, 45]. Легочные жалобы могут преобладать при развитии осложнений в виде формирования свища в трахею, бронх или плевральное пространство [1].

Поражение пищевода, вызванное вирусом папилломы человека, чаще всего протекает бессимптомно, однако в некоторых случаях развиваются дисфагия и одинофагия [1, 9, 51, 52].

К основным жалобам пациентов с инфекционным эзофагитом, вызванным вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы, относятся дисфагия и одинофагия, при объективном обследовании наблюдаются дерматологические проявления заболевания с зудящими везикулярными поражениями [4, 9]. Инфекционный эзофагит, ассоциированный с вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы, часто может сопровождаться внепищеводными проявлениями, например такими, как пневмония, гепатит, энцефалит [4].

Клинические симптомы, наблюдаемые при обострении инфекционного эзофагита, не относятся к патогномичным и могут встречаться при других заболеваниях (например, ГЭРБ, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, нарушении двигательной функции грудного отдела пищевода, злокачественном новообразовании), поэтому диагноз инфекционного эзофагита должен обязательно подтверждаться инструментальными методами исследования.

Под влиянием неблагоприятных факторов (например, таких, как прием НПВП и/или препаратов, снижающих свертываемость крови, наличие у пациента в анамнезе коагулопатии, физическое перенапряжение) возможно развитие осложнений. К ним относятся пищеводное кровотечение, перфорация язвы, формирование свища в трахеобронхиальное дерево.

Пищеводное кровотечение — редкое осложнение инфекционного эзофагита, возникает при тяжелом течении заболевания [1, 53, 54]. Проявляется рвотой с прожилками алой крови, реже черным дегтеобразным стулом (мелена).

Перфорация (прободение) язвы пищевода встречается редко. Чаще всего перфорация представляет собой осложнение ВПГ-эзофагита [53, 55]. Перфорация язвы клинически манифестируется сильной рвотой и острой болью за грудиной. При обследовании пациента обнаруживается напряжение мышц передней брюшной стенки и резкая болезненность при пальпации живота. В дальнейшем начинают преобладать признаки медиастенита и плеврита.

Формирование свища в трахеобронхиальное дерево встречается при осложнении кандидозной инфекции пищевода, ВПГ- и ЦМВ-эзофагита, а также туберкулеза пищевода [1, 56,

57]. Трахеопищеводный свищ проявляется кашлем и удушьем, связанными с приемом пищи, болью в эпигастрии, рецидивирующими легочными инфекциями.

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

Критерии установления диагноза

Диагноз инфекционного эзофагита устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы, выявление инфекционного эзофагита прежде, наличие и степень иммунодефицита);
- 2) физикального обследования (обнаружение орофарингеального кандидоза при осмотре ротоглотки, *Herpes labialis*);
- 3) инструментального обследования (обнаружение характерных для инфекционного эзофагита поражений СО пищевода при проведении эндоскопического исследования пищевода с биопсией);
- 4) лабораторного обследования (идентификация возбудителя по результатам полимеразной цепной реакции или иммуногистохимического исследования).

2.1 Жалобы и анамнез

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

2.2 Физикальное обследование

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

• Тем пациентам с инфекционным эзофагитом, у которых имеется подозрение на развитие анемии как следствия скрытого кровотечения, рекомендуется выполнение общего анализа крови с определением уровня гемоглобина и гематокрита [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: основные жалобы при анемии на фоне скрытых кровотечений из эрозий и язв пищевода — повышенная слабость и утомляемость, головная боль, бледность кожных покровов и склер, шум в ушах, ангулярный стоматит, извращение вкуса, изменение формы ногтей (койлонихии) [60, 61]. Клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина и гематокрита — способ выявления скрытого кровотечения из верхней части ЖКТ [58].

• Всем пациентам с инфекционным эзофагитом при подозрении на наличие скрытого кровотечения рекомендуется проведение анализа кала на скрытую кровь.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: наличие скрытых кровотечений из эрозий и язв пищевода можно заподозрить при развитии симптомов хронической железодефицитной анемии [62]. Анализ кала на скрытую кровь — эффективный метод выявления скрытой кровопотери из желудочно-кишечного тракта, однако стоит учитывать, что положительная реакция кала на скрытую кровь встречается при многих заболеваниях, что требует их обязательного исключения [63].

• В ряде случаев пациентам с инфекционным эзофагитом с целью определения возбудителя рекомендуется проведение полимеразной цепной реакции или иммуногистохимического исследования.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: при затруднении идентификации возбудителя при проведении гистопатологического исследования пациентам с инфекционным эзофагитом в ряде случаев рекомендуется выполнение полимеразной цепной реакции или иммуногистохимического исследования [64, 65].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам с инфекционным эзофагитом рекомендуется выполнение эндоскопического исследования со взятием биопсии с целью проведения диагностики заболевания и идентификации этиологического агента.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: плановое эндоскопическое исследование с биопсией — основной метод диагностики инфекционного эзофагита [1, 29]. В ряде случаев гистологическое исследование биоптатов пищевода при подозрении на инфекционный эзофагит более достоверно, чем цитологическое, поэтому считается предпочтительным методом. Для диагностически адекватного забора биоптатов в ходе эндоскопического исследования важно помнить, что при разных инфекционных эзофагитах возбудитель и характерные морфологические изменения локализуются в различных участках, например в дне или, наоборот, краях язвенных дефектов, в эпителии или, напротив, в собственной пластинке слизистой оболочки [1, 29]. При многих инфекциях этиология эзофагита должна быть подтверждена иммуногистохимически или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР *in situ*).

Очаговые белесоватые или белесовато-желтые наложения на поверхности СО пищевода, не смывающиеся при орошении водой через спрей-катетер или специальный ирригационный канал эндоскопа, служат типичными эндоскопическими признаками **кандидозного** эзофагита. В отдельных случаях кандидозный эзофагит может проявляться, наряду с наложениями и эрозивным поражением

СО пищевода, изъязвлениями. Для оценки стадии кандидозного эзофагита целесообразно использовать классификацию по шкале Kodsí [66, 67] (см. рис. 1). При кандидозном эзофагите в биоптатах наряду с воспалительным инфильтратом с преобладанием лейкоцитов характерно выявление псевдогрибов или, редко, истинного мицелия гриба, которые плохо различимы при окраске гематоксилином и эозином и визуализируются с помощью PAS-реакции среди некротических масс, в толще многослойного плоского эпителия, реже глубже. Выявление дрожжеподобных грибов в тканевом детрите в дне язв пищевода без признаков

их инвазии в ткани не позволяет диагностировать микотический эзофагит (что ограничивает применение цитологического метода исследования), а у больных, принимающих противогрибковые препараты, нередко обнаруживают только споры гриба. Возможности гистологического метода исследования ограничены при выявлении спор *Candida* и иногда при дифференциальной диагностике с другими микозами, в таких случаях рекомендуется верификация возбудителя иммуногистохимическим методом или методом ПЦР.

При эзофагите, вызванном **вирусом простого герпеса**, при эзофагоскопии выявляются

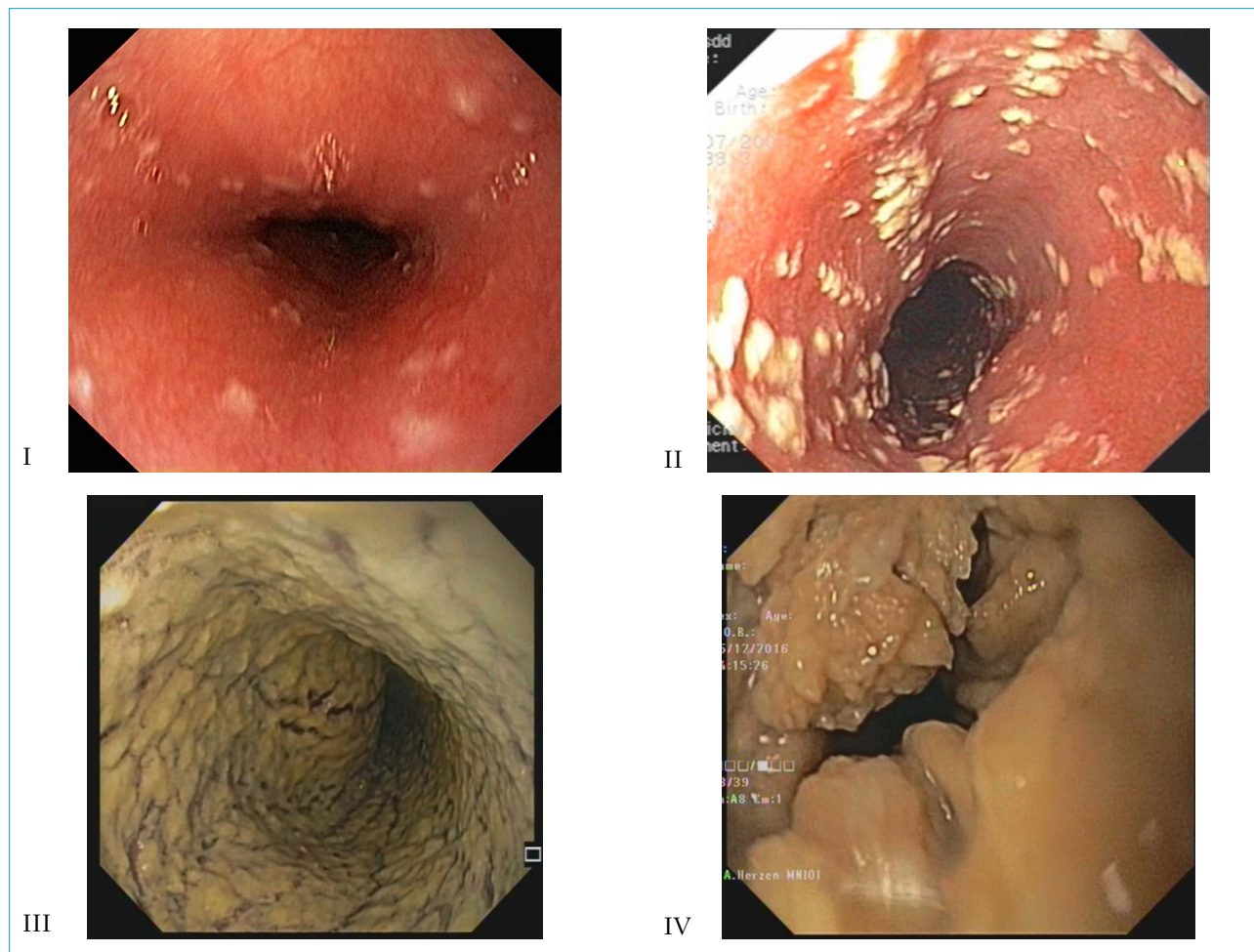


Рис. 1. Степени кандидозного эзофагита по шкале Kodsí:

степень по Kodsí I. Единичные приподнятые белесоватые бляшки размерами до 2 мм в диаметре с гиперемией окружающей СО, без отека или изъязвлений;

степень по Kodsí II. Множественные приподнятые белесоватые бляшки размерами более 2 мм в диаметре с гиперемией окружающей СО, без отека или изъязвлений;

степень по Kodsí III. Сливные линейные и узловой формы приподнятые бляшки с гиперемией окружающей СО и изъязвлениями;

степень по Kodsí IV. Те же изменения, что и при III степени, плюс контактная кровоточивость СО и иногда сужение просвета пищевода

Fig. 1. Kodsí classification of esophageal candidiasis

Grade I. Few raised white plaques up to 2 mm in size with hyperemia, no edema or ulceration

Grade II. Multiple raised white plaques greater than 2 mm in size with hyperemia, no edema or ulceration

Grade III. Confluent linear and nodular elevated plaques with hyperemia and frank ulceration

Grade IV. Finding of grade III with increased friability of mucous membranes and occasional lumen narrowing

множественные не сливающиеся мелкие изъязвления, афты СО пищевода, покрытые фибринозным налетом, также могут отмечаться везикулы и буллы [40, 68] (см. рис. 2). При ВПГ-эзофагите диагностически значимы биоптаты из краев эрозий и язв, в которых в многослойном плоском эпителии, наряду с воспалительной инфильтрацией, диагностируется вирус-ассоциированный цитопатический эффект (в клетках стромы и эндотелии — редко) [4]. Характерно увеличение отдельных эпителиоцитов в размерах, появление многоядерных клеток. Специфично выявление в эпителиоцитах внутриядерных включений типа Cowdry A (эозинофильных, окруженных узким базофильным ободком уплотненного хроматина) или Cowdry B (базофильных, похожих на матовое стекло). Сходные гистологические изменения обнаруживают при эзофагите, вызванном вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы, поэтому

важно определение вируса иммуногистохимическим методом или методом ПЦР.

При **цитомегаловирусном** эзофагите при проведении эндоскопического исследования в средней и нижней трети пищевода определяются удлиненные, сливающиеся между собой изъязвления с подрывными или приподнятыми краями, мелкобугристым дном. ЦМВ-эзофагит зачастую характеризуется полиморфизмом язвенного поражения: одновременно определяются как эпителизирующиеся изъязвления, так и острые, выявляются язвы разных размеров, формы и глубины (см. рис. 3). Также при ЦМВ-эзофагите нередко встречается циркулярное язвенное поражение СО пищевода [29, 30, 68]. При ЦМВ-эзофагите специфический цитопатический эффект цитомегаловируса выражается в появлении крупных клеток стромы (макрофагов и фибробластов) и эндотелия с внутриядерными включениями, обычно типа Cowdry A, что диктует целесообразность забора

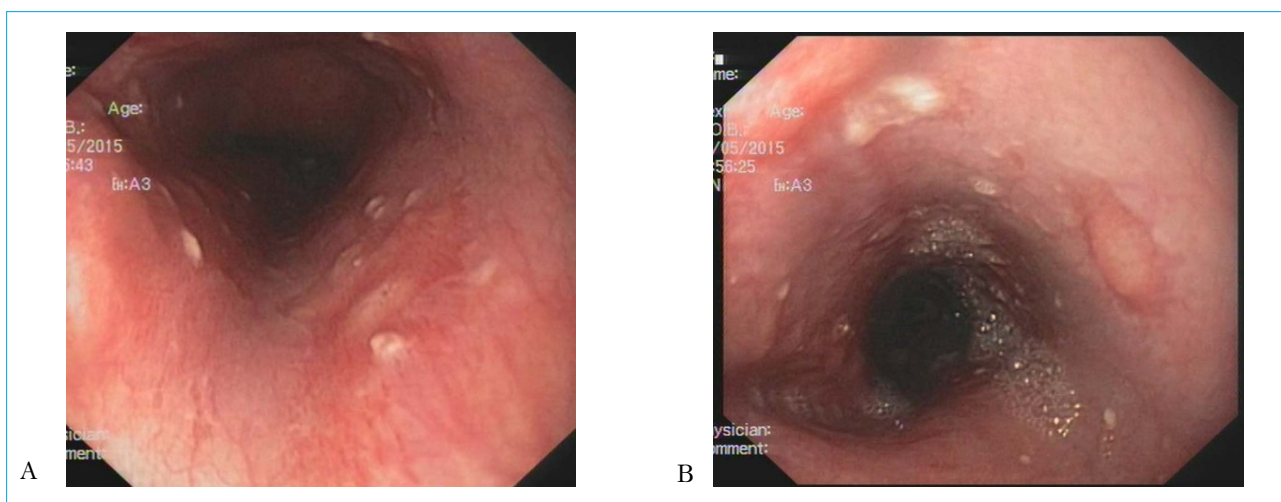


Рис. 2. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса: А — афты; В — везикулы
Fig. 2. Herpes simplex virus esophagitis: A — Aphthae; B — Vesicles

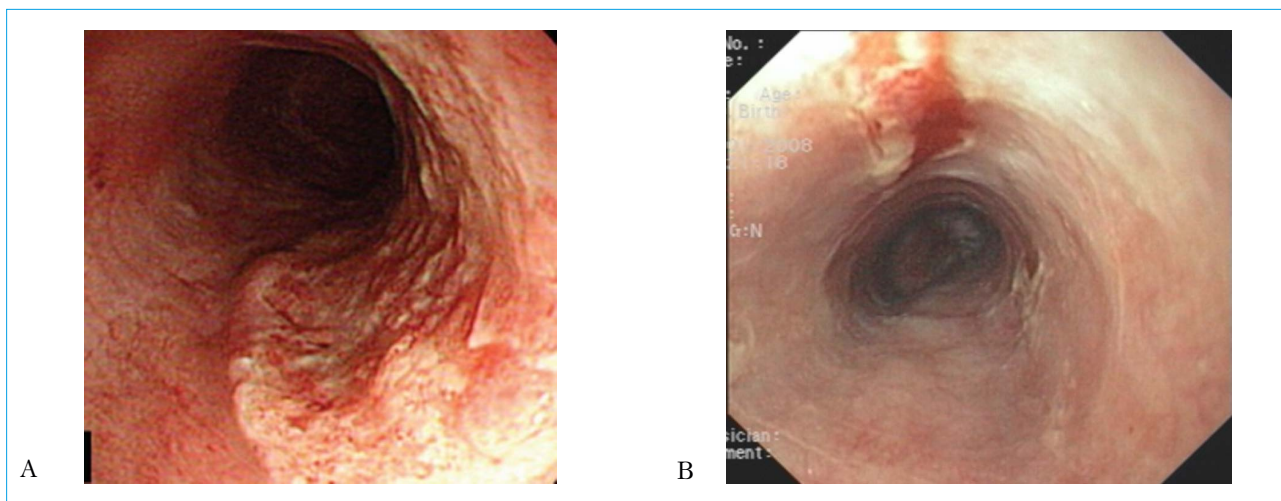


Рис. 3. Цитомегаловирусный эзофагит: А–В — неглубокое изъязвление в пищеводе
Fig. 3. Cytomegalovirus esophagitis: A–B — Shallow ulceration in esophagus

биоптатов из дна язвенных дефектов с фрагментом собственной пластинки слизистой оболочки. Возможно формирование макрофагальных гранул без некроза. Диагноз уточняется иммуногистохимическим методом или методом ПЦР.

Поражение пищевода при **туберкулезе** наиболее часто наблюдается в грудном отделе и характеризуется наличием вытянутых изъязвлений или специфической инфильтрации стенки [69–72]. При туберкулезе пищевода эндоскопическая биопсия не всегда информативна в связи с частым распространением патологического процесса из средостения и поражением наружных слоев стенки пищевода. Гистологически характерны классические эпителиоидноклеточные гранулемы с центральным казеозным некрозом, наличием гигантских клеток Пирогова — Лангханса и кислотоустойчивых микобактерий, выявляемых при окраске по Цилю — Нильсену. Дифференциальная диагностика проводится с другими гранулематозными поражениями (например, с болезнью Крона). В нетипичных случаях и для окончательного подтверждения диагноза рекомендуется применение метода ПЦР.

Изменения СО пищевода, обусловленные **вирусом папилломы человека**, разнообразны и неспецифичны, определяются и как изъязвления различных форм и размеров, и как папилломатоз (см. рис. 5) [29, 47, 73]. Считается, что одиночные плоскоклеточные папилломы пищевода не связаны с вирусом папилломы человека [74]. Изменения СО пищевода, обусловленные вирусом папилломы человека, считаются предраковыми, однако четкая связь HPV и плоскоклеточного рака пищевода не доказана [75]. Эзофагит, вызванный вирусом папилломы человека, проявляется койлоцитозом эпителиоцитов. Воспалительная инфильтрация не характерна. Диагноз уточняется иммуногистохимическим методом или методом ПЦР.

Эзофагит, вызванный **вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы**, характеризуется наличием в пищеводе плоских изъязвлений с контактной кровоточивостью (см. рис. 6) [76–78]. Поражение пищевода при эзофагите, вызванном вирусом ветряной оспы, морфологически сходно с описанным при герпетическом эзофагите, причем вирус-ассоциированные цитопатические изменения (внутриядерные включения типа Cowdry A или B в увеличенных по размеру, иногда многоядерных клетках) наблюдаются как в эпителиоцитах, так и в эндотелии и клетках стромы. Типичны межклеточный отек, вакуолизация и некроз эпителиоцитов базального слоя многослойного плоского эпителия с очаговым отслоением его от базальной мембраны и образованием везикул. Диагноз уточняется иммуногистохимическим методом или методом ПЦР.

• Пациентам с туберкулезом пищевода рекомендуется использование эндоскопической ультрасонографии (EUS) с целью дифференциальной

диагностики первичного и вторичного поражения пищевода, а также рака пищевода.

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

Комментарии: при стандартном эндоскопическом исследовании в белом свете достаточно сложно дифференцировать первичный туберкулез пищевода и рак пищевода. Использование узкоспектральной эндоскопии (NBI) с увеличением в ряде случаев позволяет визуализировать характерные для туберкулеза субэпителиальные микрогранулемы и отсутствие типичных для рака патологически извитых капиллярных петель СО [75]. Первичный туберкулез пищевода при эндосонографии характеризуется наличием в стенке пищевода гипоехогенной массы или гипоехогенного утолщения слоев стенки с наличием анэхогенных фокусов некроза и гиперэхогенных кальцинатов (см. рис. 4). Адвентиция пищевода при первичном туберкулезе повреждается редко. Вторичный туберкулез пищевода характеризуется при эндосонографии визуализацией внепищеводно расположенных округлой формы увеличенных лимфатических узлов размерами 0,8–1,5 см с гиперэхогенными кальцинатами в центрах, врастающих в стенку пищевода [79, 80].

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

Лечение инфекционного эзофагита должно быть комплексным и включать себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: модификацию образа жизни, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализацию режима труда и отдыха, по возможности ограничение в использовании глюкокортикостероидов, антибиотиков, иммуносупрессивных препаратов.

Пациенты с неосложненным течением инфекционного эзофагита подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при выраженной одиофагии, дисфагии, выраженном болевом синдроме, высоком риске развития осложнений (например, риск развития кровотечения из язв пищевода у пациентов с тромбоцитопенией), тяжелой степени иммунодефицита, развитии генерализованных форм заболевания, тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

3.1. Консервативное лечение

• Пациентам с кандидозом пищевода с целью проведения этиотропной терапии рекомендуется

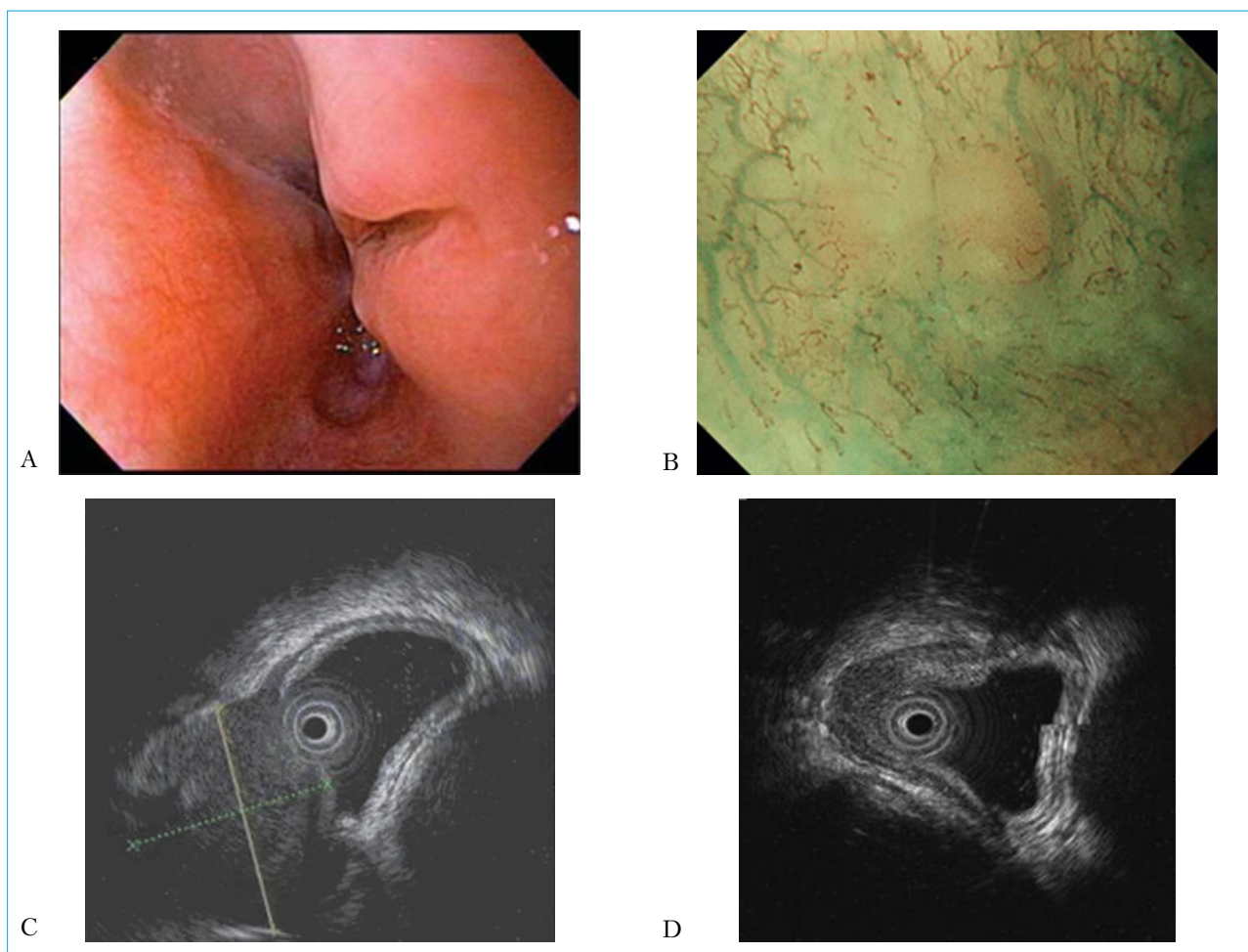


Рис. 4. Туберкулез пищевода: А — изъязвление стенки грудного отдела пищевода при первичном туберкулезе; В — микрогранулема при туберкулезе пищевода. Осмотр в режиме NBI с ув. 150; С — псевдоопухолевый инфильтрат в стенке пищевода при первичном туберкулезе. Эндоскопическая ультрасонография; D — инфильтрация стенки пищевода при первичном туберкулезе. Эндоскопическая ультрасонография

Fig. 4. Esophageal tuberculosis:

A: Ulceration of thoracic esophageal wall in primary tuberculosis

B: Microgranuloma in esophageal tuberculosis. Inspection in NBI mode at 150x magnification

C: Pseudotumor infiltration in esophageal wall in primary tuberculosis. Endoscopic ultrasonography.

D: Infiltration of esophageal wall in primary tuberculosis. Endoscopic ultrasonography

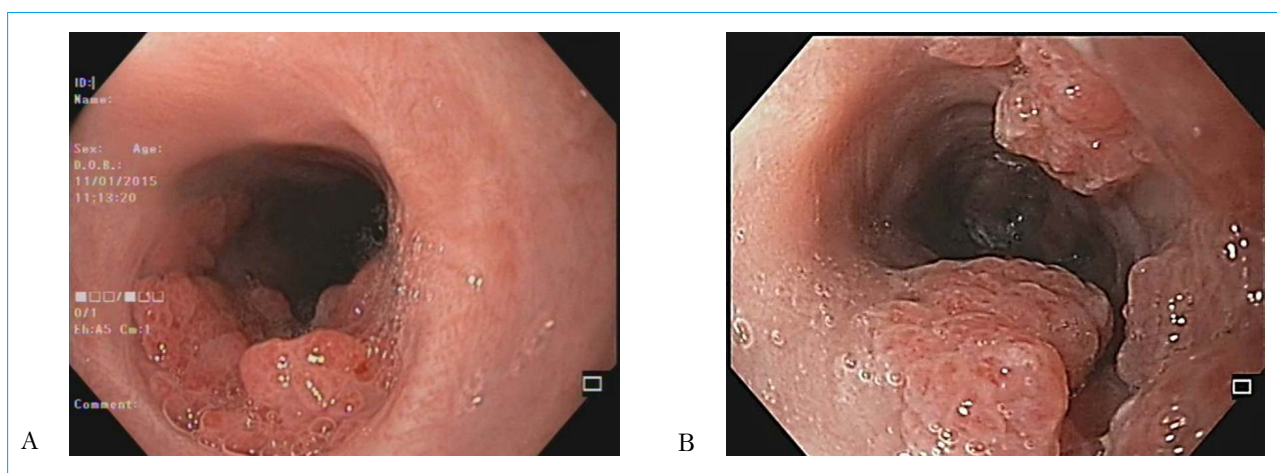


Рис. 5. А–В — папилломатоз пищевода, обусловленный вирусом папилломы человека

Fig. 5. A–B — Esophageal papillomatosis induced by human papillomavirus

назначение системной противогрибковой терапии азолами в течение 14–21 дня.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: в отличие от ротоглоточного кандидоза, при лечении пищевого кандидоза необходимо применение системной противогрибковой терапии [1, 2, 81, 82]. Первой линией терапии кандидозного эзофагита служит пероральное назначение флуконазола с начальной дозы 400 мг, затем по 200–400 мг один раз в день в течение 14–21 дня [2, 82]. Внутривенная терапия флуконазолом в дозе 400 мг один раз в день в течение 14–21 дня назначается пациентам, которые не могут принимать препараты перорально [1, 82]. Согласно результатам нескольких больших рандомизированных исследований, в лечении кандидозного эзофагита флуконазол представляет собой более эффективное средство, чем итраконазол, вориконазол и кетаконазол [83–85]. Основным механизмом действия азолов служит воздействие на проницаемость грибковых клеточных мембран вследствие цитохром Р450-зависимого вмешательства в биосинтез эргостерола, что в результате приводит к гибели грибковых клеток. Флуконазол имеет большее сродство к цитохрому Р450 грибов и при этом оказывает меньшее воздействие на ферменты данного семейства цитохромов в организме человека, чем другие азолы [1]. При рефрактерности к лечению флуконазолом рекомендуется назначение вориконазола в дозе 200 мг два раза в день или итраконазола в дозе 200 мг один раз в день в течение 14–21 дня [82]. Системная противогрибковая терапия азолами служит основным методом лечения кандидоза пищевода, однако при беременности следует избегать применения азолов, особенно в первом триместре, ввиду тератогенного эффекта [2, 82, 86, 87].

- При неэффективности терапии азолами или наличии противопоказаний к их применению, а также при отсутствии возможности проведения пероральной терапии пациентам с кандидозом пищевода с целью этиотропной терапии рекомендуется парентеральное назначение эхинокандинов в течение 14–21 дня или амфотерицина в течение 21 дня.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: эхинокандины, такие как каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин, относятся к классу полусинтетических амфифильных липопептидов, которые могут неконкурентно ингибировать синтез (1,3)- β -D-глюканового компонента клеточной стенки грибов [88]. Поскольку (1,3)- β -D-глюкановый компонент обнаружен только в клеточной стенке гриба, эхинокандины не оказывают своего влияния на клетки млекопитающих

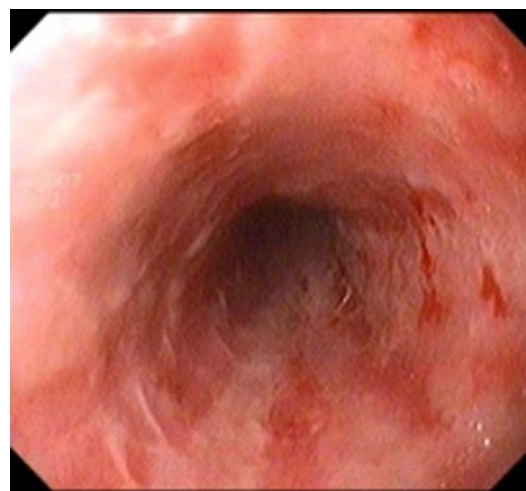


Рис. 6. Эзофагит, обусловленный varicella zoster virus
Fig. 6. Esophagitis induced by varicella zoster virus

[89]. В метаанализе, обобщившем результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с инвазивной грибковой инфекцией, продемонстрированы эффективность и безопасность эхинокандинов для профилактики и лечения грибковой инфекции. Однако показано, что в лечении инвазивной грибковой инфекции эхинокандины не превосходят препараты группы азолов (ОР = 1,02; 95 % ДИ: 0,97–1,08) [88]. Эхинокандины назначаются в следующей дозировке: микафунгин 150 мг в сутки, каспофунгин с начальной дозы 70 мг в сутки, затем 50 мг в сутки, анидулафунгин 200 мг в сутки [82]. При беременности не рекомендуется назначение эхинокандинов, поскольку при тестировании на животных проявились эмбриотоксические и тератогенные эффекты данной группы препаратов [86]. Амфотерицин относится к полиеновым антибиотикам. Препарат необратимо связывается со стеролами клеточной мембраны грибковых клеток, что приводит к нарушению проницаемости мембраны и гибели клетки [1]. Амфотерицин считается эффективным лекарственным средством в лечении кандидоза пищевода, однако данный препарат обладает нефротоксическими свойствами, что ограничивает его применение [1, 90, 91]. Амфотерицин назначается в дозировке 0,3–0,7 мг/кг в сутки [82]. Данный препарат считается самым безопасным противогрибковым лекарственным средством во время беременности и служит основным средством лечения грибковой инфекции у данной категории пациентов [2, 86].

- Пациентам с иммунодефицитом при подозрении на кандидоз пищевода рекомендуется назначать пробную терапию системными противогрибковыми препаратами без проведения эндоскопического вмешательства.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: назначение пробной терапии флуконазолом пациентам с иммунодефицитом с предполагаемым кандидозом пищевода (жалобы на дисфагию и одинофагию, кандидоз ротоглотки) может рассматриваться как неинвазивная альтернатива эндоскопическому исследованию. Как правило, у большинства пациентов с кандидозом пищевода улучшение или разрешение их симптомов происходит в течение 7 дней после начала противогрибковой терапии [38]. Если в течение 3–5 дней состояние не улучшается, для уточнения диагноза необходимо выполнить эзофагоскопию со взятием биоптата [1, 2, 4].

- Пациентам с ВПГ-эзофагитом с целью проведения этиотропной терапии рекомендуется назначение противовирусной терапии ацикловиром в течение 14–21 дня.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: ацикловир представляет собой синтетический аналог нуклеозидов, его основной механизм действия — ингибирование репликации вирусов герпеса человека. Терапия назначается в зависимости от иммунного статуса пациента. Пациентам с иммунодефицитом рекомендуется пероральное назначение ацикловира в дозировке 400 мг 5 раз в день в течение 14–21 дня [2, 4, 40, 92]. Также может быть назначен пероральный прием фамцикловира 500 мг 3 раза в день или валацикловира по 1 г 3 раза в сутки [2, 4]. У иммунокомпетентных пациентов спонтанное выздоровление обычно наступает через 1–2 недели, однако назначение короткого курса перорального применения ацикловира 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней может значительно ускорить разрешение симптомов и процесс выздоровления [2, 6, 93]. Средние сроки восстановления у пациентов, получающих противовирусную терапию, и у пациентов, не получающих антивирусную терапию, составили $4,6 \pm 4,7$ и $10,0 \pm 6,8$ дня соответственно ($p < 0,05$) [94]. Пациентам, которые не могут принимать ацикловир перорально, назначается внутривенное введение препарата, рекомендуемая доза 5 мг/кг 3 раза в день в течение 7–14 дней с последующим переводом на пероральную терапию в случае улучшения состояния пациента [2, 4]. При развитии резистентности к ацикловиру вследствие мутаций в генах тимидинкиназы или ДНК-полимеразы ВПГ рекомендуется назначение фоскарнета в дозировке 40 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10–24 дней [2, 95, 96].

- Пациентам с ЦМВ-эзофагитом с целью проведения этиотропной терапии рекомендуется внутривенное назначение ганцикловира в течение 3–6 недель.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: в качестве базисной терапии ЦМВ-эзофагита проводят внутривенное введение ганцикловира в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки [2, 7, 50, 97]. Вследствие низкой биодоступности пероральный прием ганцикловира при лечении активной инфекции неэффективен [97]. Противовирусный эффект ганцикловира обусловлен образованием в пораженных вирусом клетках ганцикловиртрифосфата, который тормозит синтез вирусной ДНК [42]. Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, в отличие от ганцикловира, при пероральном приеме препарат имеет высокую биодоступность, достигая терапевтических концентраций [42, 98]. Пациентам с рецидивирующим характером заболевания назначается пероральный прием 900 мг валганцикловира 2 раза в день [2]. Для пациентов, имеющих противопоказания к введению ганцикловира, такие как умеренная или тяжелая тромбоцитопения, или резистентность к ганцикловиру, рекомендуется внутривенное назначение фоскарнета [99–101]. Фоскарнет, ненуклеозидный аналог пирофосфата, проявляет свою противовирусную активность посредством прямого обратимого ингибирования связывания пирофосфата с вирус-специфической ДНК-полимеразой в концентрациях, которые не влияют на клеточные ДНК-полимеразы [100]. Фоскарнет представляет собой эффективный препарат для лечения ЦМВ-инфекции, однако ввиду нефротоксичности его относят к препаратам выбора второй линии [1]. Фоскарнет назначается в дозе 90 мг/кг два раза в сутки [4, 100, 101]. Длительность противовирусной терапии ЦМВ-эзофагита составляет 21 день и более до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови [42]. В настоящее время считается, что ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных пациентов не требует лечения, однако риски и преимущества специфического противовирусного лечения для тяжело больных пациентов не были рассмотрены должным образом. Стоит отметить, что в большинстве описанных в литературе случаев ЦМВ-эзофагита пациенты получали терапию ганцикловиrom с положительным эффектом [7, 102].

- Пациентам с туберкулезом пищевода с целью проведения этиотропной терапии рекомендуется проведение курса специфической лекарственной терапии под наблюдением врача фтизиатра от 6 до 9 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: как и при любых проявлениях активного туберкулеза, туберкулез пищевода лечится с помощью специфической терапии от 6 до 9 месяцев [7]. К препаратам первой линии выбора относятся рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол [1], однако ввиду роста

распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью для проведения эффективного лечения требуется определение чувствительности к лекарственным препаратам. Лечение туберкулеза проводится в противотуберкулезном диспансере под контролем врача-фтизиатра.

- Пациентам с эзофагитом, вызванным вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы, с целью проведения этиотропной терапии рекомендуется пероральное назначение противовирусной терапии ацикловиром в дозе 800 мг 5 раз в день в течение 7 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: препаратом первой линии при лечении эзофагита, вызванного вирусом опоясывающего лишая и ветряной оспы, назначается ацикловир в дозе 800 мг перорально 5 раз в день в течение 7 дней [4]. Пациентам, которые не могут принимать ацикловир перорально, выполняется внутривенное введение препарата, рекомендуемая доза 10–12 мг/кг 3 раза в день в течение 7 дней [4]. Также пациентам может быть назначен пероральный прием фамцикловира 500 мг 3 раза в день или валацикловира по 1 г 3 раза в сутки в течение 7 дней [4]. При развитии резистентности к ацикловиру может быть рекомендован фоскарнет перорально в дозировке 40 мг/кг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней [4].

3.2 Хирургическое лечение

- Хирургическое лечение при инфекционных эзофагитах рекомендуется только в случаях туберкулеза пищевода с распадом, значимой дисфагией или формированием свищевых ходов [103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: пациентам, страдающим осложненным течением туберкулеза пищевода, хирургическая помощь, как правило, оказывается в плановом порядке.

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

- Всем лицам после проведения трансплантации органов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение валганцикловира с целью профилактики развития ЦМВ-эзофагита в течение 3–6 месяцев начиная с 10-го дня после проведения трансплантации [104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: учитывая высокую частоту развития первичной инфекции и реактивации ЦМВ, профилактика после проведенной трансплантации внутренних органов имеет первостепенное значение ввиду снижения риска инфицирования и реактивации ЦМВ и, как следствие, развития ЦМВ-эзофагита. К группе риска относятся ЦМВ-серопозитивные пациенты, ЦМВ-серонегативные пациенты после пересадки органов от ЦМВ-серопозитивных доноров, а также пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию ввиду эпизодов отторжения трансплантата [1]. Валганцикловир назначается в дозе 900 мг в сутки в течение 3–6 месяцев начиная с 10-го дня после проведения трансплантации, продолжительность профилактики зависит от степени иммуносупрессии [105]. Согласно данным метаанализа, обобщившего результаты 32 рандомизированных клинических исследований, профилактика противовирусными препаратами снижает риск развития ЦМВ-инфекции, а также связанную с ней летальность у пациентов после трансплантации внутренних органов и рекомендуется для проведения всем пациентам из группы риска [106].

5. Организация оказания медицинской помощи

Показаниями к плановой госпитализации пациентов с инфекционным эзофагитом служат резко выраженная клиническая картина с упорной дисфагией и одиофагией, обострение инфекционного эзофагита в анамнезе, инфекционный эзофагит с сопутствующими заболеваниями. Продолжительность стационарного лечения пациентов с инфекционным эзофагитом должна составлять 14–21 день. Показаниями к экстренной госпитализации пациентов с инфекционным эзофагитом служат: наличие признаков желудочного кровотечения (мелена, рвота с кровью), перфорации и пенетрации язвы. Пациенты с неосложненным течением инфекционного эзофагита подлежат лечению в амбулаторных условиях. Пациентам с инфекционным эзофагитом оказывается специализированная медицинская помощь как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при инфекционном эзофагите.

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

6.1. Особенности течения инфекционного эзофагита у отдельных групп пациентов указаны в подразделе 1.6

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 1. Criteria for medical care quality assessment

№ No	Критерии качества Quality criteria
1	Пациентам из группы высокого риска развития ЦМВ-эзофагита проведена профилактическая терапия Patients at high risk of developing infectious esophagitis underwent preventive therapy
2	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией Esophagogastroduodenoscopy with biopsy performed
3	Взятие биопсии произведено из соответствующего участка поражения СО пищевода Biopsy taken from corresponding lesion of esophageal mucosa
4	Проведено определение инфекции методом иммуногистохимии или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР <i>in situ</i>), если она не была диагностирована во время гистологического исследования Infectious agent verified with immunohistochemistry or polymerase chain reaction (PCR <i>in situ</i>), if not diagnosed histologically
5	Проведена соответствующая этиотропная терапия Appropriate etiotropic therapy performed
6	При подозрении на скрытое язвенное кровотечение выполнен общий анализ крови с определением уровня гемоглобина и гематокрита, выполнен анализ кала на скрытую кровь In suspected occult ulcerative bleeding, general blood hemoglobin and hematocrit levels determined, fecal occult blood test performed
7	Проведено своевременное хирургическое вмешательство в случаях туберкулеза пищевода с распадом, значимой дисфагией или формированием свищевых ходов Timely surgical intervention performed in cases of esophageal tuberculosis with disintegration, significant dysphagia or fistulous tract formation

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 2. Assessment scale for reliability and validity of diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД Level	Расшифровка Content
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic reviews of reference control or randomised clinical trials with meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Selected reference control or randomised clinical trials and systematic reviews of any design studies, except for randomised clinical trials, using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Trials without consistent reference control or using non-unbiased reference with respect to the tested method or non-randomised comparative trials, including cohort trials
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая Non-comparative studies, clinical case descriptions
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов Only mechanism's of action validation or expert opinion

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-эндоскописты.
5. Врачи-инфекционисты.

Таблица 3. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

Table 3. Levels of evidence reliability and validity with indication of the assessment classification used

УДД Level	Расшифровка Content
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Selected randomised clinical trials and systematic reviews of any design studies, except for randomised clinical trials, using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomised comparative trials, including cohort trials
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль» Non-comparative studies, clinical case or case series descriptions, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта Only mechanism's of intervention validation (preclinical trials) or expert opinion

Таблица 4. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Table 4. Levels of credibility of recommendations with indication of the assessment classification used

УУР	Расшифровка Content
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) Strong recommendation (all efficacy criteria (outcomes) are important, all studies possess high or satisfactory methodological quality, conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Conditional recommendation (not all efficacy criteria (outcomes) are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Weak recommendation (lack of evidence of appropriate quality (all efficacy criteria (outcomes) are irrelevant, all studies are of poor methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики инфекционного эзофагита и реабилитации таких больных, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

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

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка

оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля».

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

Приложение В. Информация для пациента

Основным фактором риска развития инфекционного эзофагита служит снижение иммунной защиты. К самым частым возбудителям заболевания относятся грибы рода *Candida*, вирус простого герпеса и цитомегаловирус. Характерные жалобы

при инфекционном эзофагите — боль и затруднение при глотании. Каждому пациенту с подозрением на инфекционное поражение пищевода должно проводиться тщательное обследование на наличие инфекции и идентификации возбудителя, а также назначаться лечение, направленное на уничтожение микроорганизма (эрадикация). При неэффективности проведенного лечения следует провести повторный курс терапии с другой схемой назначения лекарственных средств. Пациенту важно соблюдать приверженность к лечению и строго контролировать прием лекарственных препаратов, а также модифицировать образ жизни, отказаться от курения и употребления алкоголя, соблюдать режим труда и отдыха.

Литература / References

1. Wilcox C.M. Esophagitis in the immunocompromised host. In: *Castell D.O., Richter J.E., eds. The esophagus*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2012:724–39. DOI: 10.1002/9781444346220.ch39. 5
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Трухманов А.С., Алексеева О.П., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Ткачев А.В., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2015;25(6):77–81. [Ivashkin V.T., Jushhuk N.D., Maev I.V., Truhmanov A.S., Alekseyeva O.P., Lapina T.L., Pirogov S.S., Tkachev A.V., Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of infectious esophagitis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroent Hepatol Coloproctol*. 2015;25(6):77–81 (In Russ.).]
3. O'Rourke A. Infective oesophagitis: epidemiology, cause, diagnosis and treatment options. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2015;23(6):459–63. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000199
4. Mulhall B.P., Wong R.K.H. Infectious Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6(1):55–70. DOI: 10.1007/s11938-003-0034-5
5. Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20(1):16–21. DOI: 10.1097/00001574-200401000-00005
6. Rosołowski M., Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. *Gastroenterol*. 2013;8(6):333–7. DOI: 10.5114/pg.2013.39914
7. Ahuja N.K., Clarke J.O. Evaluation and Management of Infectious Esophagitis in Immunocompromised and Immunocompetent Individuals. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14(1):28–38. DOI: 10.1007/s11938-016-0082-2
8. Winkler B., Capo V., Reumann W., Ma A., Porta R.L., Reilly S., et al. Human papillomavirus infection of the esophagus. A clinicopathologic study with demonstration of papillomavirus antigen by the immunoperoxidase technique. *Cancer*. 1985;55(1):149–55. DOI: 10.1002/1097-0142(19850101)55:1
9. Baehr P.H., McDonald G.B. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;106(2):509–32. DOI: 10.1016/S0885(94)90613-0
10. Gill R.A., Gebhard R.L., Dozeman R.L., Sumner H.W. Shingles esophagitis: endoscopic diagnosis in two patients. *Gastrointest Endosc*. 1984;30(1):26–7. DOI: 10.1016/S0016-5107(84)72290-5
11. Jain S.K., Jain S., Jain M., Yaduvanshi A. Esophageal tuberculosis: is it so rare? Report of 12 cases and review of the literature. *Am. J. Gastroenterol*. 2002;97(2):287–91. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05456.x
12. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.
13. López-Dupla M., Sanz P.M., Garcia V.P., Ortega E.V., Uriol P.L., Khamashta M.A., Aguado A.G. Clinical, endoscopic, immunologic, and therapeutic aspects of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV-infected patients: a survey of 114 cases. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(12):1771–6.
14. von Arnim U., Malfetherthiner P. Eosinophilic Esophagitis — Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Drugs: Corticosteroids. *Dig. Dis*. 2014;32(1–2):126–9. DOI: 10.1159/000357089
15. Daniell H.W. Acid suppressing therapy as a risk factor for Candida esophagitis: Acid suppression and Candida esophagitis. *Dis. Esophagus*. 2016;29(5):479–83. DOI: 10.1111/dote.12354.
16. Underwood J.A., Williams J.W., Keate R.F. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. *Dis. Esophagus*. 2003;16(2):66–9. DOI: 10.1046/j.1442-2050.2003.00305.x
17. Jones C. Alphaherpesvirus Latency: Its Role in Disease and Survival of the Virus in Nature. *Adv Virus Res*. 1998;51:81–133. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)60784-8
18. Wagner E.K., Bloom D.C. Experimental investigation of herpes simplex virus latency. *Clin. Microbiol. Rev*. 1997;10(3):419–43. DOI: 10.1128/CMR.10.3.419-443.1997
19. Jones C. Herpes Simplex Virus Type 1 and Bovine Herpesvirus 1 Latency. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(1):79–95. DOI: 10.1128/cmr.16.1.79-95.2003
20. Itoh T., Takahashi T., Kusaka K., Kawaura K., Nakagawa Y., Yamakawa J., Kanda T. Herpes simplex esophagitis from 1307 autopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(12):1407–11. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03166.x
21. Mosimann F., Cuénoud P.F., Steinhäuslin F., Wauters J.P. Herpes simplex esophagitis after renal transplantation. *Transpl Int*. 1994;7(2):79–82. DOI: 10.1007/BF00336466
22. McBane R.D., Gross J.B. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance, and diagnosis in 23 patients. *Gastrointest Endosc*. 1991;37(6):600–3. DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70862-6
23. Nash G., Ross J.S. Herpetic esophagitis. A common cause of esophageal ulceration. *Hum Pathol*. 1974;5(3):339–45. DOI: 10.1016/S0046-8177(74)80116-4
24. DiPalma J.A., Brady C.E. Herpes simplex esophagitis in a nonimmunosuppressed host with gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc*. 1984;30(1):24–5. DOI: 10.1016/S0016-5107(84)72289-9
25. Pazin G.J. Herpes simplex esophagitis after trigeminal nerve surgery. *Gastroenterology*. 1978;74(4):741–3.
26. Castrillero E.C., Durán F.G., Cabello N., Martínez J.G. Herpes Esophagitis in Healthy Adults and Adolescents: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):204–10. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181e949ed
27. Marinho A.V., Bonfim V.M., Alencar L.R., Pinto S.A., Filho J.A.A. Herpetic Esophagitis in Immunocompetent Medical Student. *Case Rep Infect Dis*. 2014;2014:930459. DOI: 10.1155/2014/930459

28. Ashcraft K.A., Hunzeker J., Bonneau R.H. Psychological stress impairs the local CD8+ T cell response to mucosal HSV-1 infection and allows for increased pathogenicity via a glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):951–63. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.04.010
29. Hoversten P., Kamboj A.K., Katzka D.A. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Dis Esophagus*. 2018;31(12). DOI: 10.1093/dote/doy094
30. Wang H-W., Kuo C-J., Lin W-R., Hsu C-M., Ho Y-P., et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29(4):392–9. DOI: 10.1111/dote.12340
31. Bonetti L.R., Losi L., Gregorio C.D., Bertani A., Merighi A., Bettelli S., et al. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scand. J. Gastroenterol*. 2011;46(10):1228–35. DOI: 10.3109/00365521.2011.594083
32. Jain S.S., Somani P.O., Mahey R.C., Shah D.K., Contractor Q.Q., Rathi P.M. Esophageal tuberculosis presenting with hematemesis. *World J Gastrointest Endosc*. 2013;5(11):581. DOI: 10.4253/wjge.v5.i11.581
33. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка. М.: МЕДпресс-информ, 2010. [Chernehovskaja N.E. Endoscopic diagnostics of diseases of the esophagus, stomach. Moscow: MEDpress-inform; 2010 (ISBN 5-98322-639-8) (In Russ.)].
34. Bohn O.L., Saldívar J., Sanchez-Sosa S. Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papillomas. *World J Gastroenterol*. 2008;14(46):7107. DOI: 10.3748/wjg.14.7107
35. Takahashi Y., Nagata N., Shimbo T., Nishijima T., Watanabe K., Aoki T., et al. Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80,219 Patients. *PLoS One*. 2015;10(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0133589
36. Connolly G.M., Hawkins D., Harcourt-Webster J.N., Parsons P.A., Husain O.A., Gazzard B.G. Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Gut*. 1989;30(8):1033–9. DOI: 10.1136/gut.30.8.1033
37. Bonacini M., Young T., Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1567–72.
38. Wilcox C.M., Alexander L.N., Clark W.S., Thompson S.E. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1803–9. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8964406
39. Frick T., Fryd D.S., Goodale R.L., Simmons R.L., Sutherland D.E., Najarian J.S. Incidence and treatment of candida esophagitis in patients undergoing renal transplantation. Data from the Minnesota prospective randomized trial of cyclosporine versus antilymphocyte globulin-azathioprine. *Am J Surg*. 1988;155(2):311–3. DOI: 10.1016/s0002-9610(88)80722-0
40. Hoversten P., Kamboj A.K., Wu T.T., Katzka D.V. Variations in the Clinical Course of Patients with Herpes Simplex Virus Esophagitis Based on Immunocompetence and Presence of Underlying Esophageal Disease. *Dig. Dis. Sci*. 2019;64(7):1893–900. DOI: 10.1007/s10620-019-05493-x
41. Шулепова А.Г., Минушкин О.Н., Данилов Д.В., Бондарева К.А. Изучение персистенции вирусной инфекции в слизистой оболочке пищевода и её возможная роль в развитии эрозивного эзофагита; лечебные подходы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;3:105–11. [Shulepova A.G., Minushkin O.N., Danilov D.V., Bondareva K.A. Viral persistence in esophageal mucosa and its putative role in erosive esophagitis development; therapeutic approaches. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2017; 3:105–111 (In Russ.)].
42. Шестакова И.В., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Прокопенко Е.И., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых. Клинические рекомендации Международной ассоциации специалистов в области инфекций. 2016. [Shestakova I.V., Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Y., Prokopenko E.I., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Cytomegalovirus disease in adults. Clinical recommendations of the International Association of Specialists in Infectious Diseases. 2016. (In Russ.)] URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-tsitomegalovirusnaja-bolezn-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/>
43. Torres-Madriz G., Boucher H.W. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):702–11. DOI: 10.1086/590934
44. Welzel T.M., Kawan T., Bohle W., Richter G.M., Bosse A., Zoller W.G. An unusual cause of dysphagia: esophageal tuberculosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(3):321–4.
45. Кузьмина А.О., Таланова О.С., Холева А.О., Савоненкова Л.Н., Арямкина О.Л. Туберкулез пищевода. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012;4(24):82–9. [Kuzmina A.O., Talanova O.S., Kholeva A.O., Savonenkova L.N., Aryamkina O.L. Esophageal tuberculosis. *Transactions of Higher Education Institutions. Volga Region. Medical Science*. 2012;4(24):82–89 (In Russ.)].
46. Patel N., Amarapurkar D., Agal S., Baijal R., Kulshrestha P., Pramanik S., Gupte P. Gastrointestinal luminal tuberculosis: establishing the diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(11):1240–6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03485.x
47. Quarto G., Sivero L., Somma P., Rosa G.D., Mosella F., Nunziata G., et al. A case of infectious esophagitis caused by human papilloma virus. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(3):317–21.
48. Mimidis K., Papadopoulos V., Margaritis V., Thomopoulos K., Gatopoulou A., Nikolopoulou V., Kartalis G. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with Candida oesophagitis: are they always present? *Int J Clin Pract*. 2005;59(2):210–3. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00249.x
49. Wilcox C.M., Straub R.F., Clark W.S. Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(11):1938–41.
50. Wilcox C.M., Straub R.F., Schwartz D.A. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: a prospective evaluation of clinical response to ganciclovir therapy, relapse rate, and long-term outcome. *Am J Med*. 1995;98(2):169–76. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80400-8
51. Orłowska J., Jarosz D., Gugulski A., Pachlewski J., Butruk E. Squamous Cell Papillomas of the Esophagus: Report of 20 Cases and Literature Review. *Am. J. Gastroenterol*. 1994;89(3):434–7.
52. Jia N., Tang Y., Li Y., Gan Y. A case report: Does the ulcer belong to esophageal carcinoma or HIV? *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9137. DOI: 10.1097/MD.00000000000009137
53. Ramanathan J., Rammouni M., Baran J., Khatib R. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview. *Am. J. Gastroenterol*. 2000;95(9):2171–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02299.x
54. Byard R.W., Champion M.C., Orizaga M. Variability in the clinical presentation and endoscopic findings of herpetic esophagitis. *Endoscopy*. 1987;19(4):153–5. DOI: 10.1055/s-2007-1018267
55. Cronstedt J.L., Bouchama A., Hainau B., Halim M., Khouqeir F., Darsouny T. Spontaneous esophageal perforation in herpes simplex esophagitis. *Am. J. Gastroenterol*. 1992;87(1):124–7.
56. Chalasani N., Parker K.M., Wilcox C.M. Bronchoesophageal fistula as a complication of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Endoscopy*. 1997;29(5):S28–29. DOI: 10.1055/s-2007-1004237

57. Obrecht W.F., Richter J.E., Olympio G.A., Gelfand D.W. Tracheoesophageal Fistula: A Serious Complication of Infectious Esophagitis. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1174–79.
58. Tomizawa M., Shinozaki F., Hasegawa R., Shirai Y., Motoyoshi Y., Sugiyama T., Yamamoto S., Ishige N. Low hemoglobin levels are associated with upper gastrointestinal bleeding. *Biomed Rep*. 2016;5(3):349–52. DOI: 10.3892/br.2016.727
59. Tomizawa M., Shinozaki F., Hasegawa R., Shirai Y., Motoyoshi Y., Sugiyama T., et al. Change ratio of hemoglobin has predictive value for upper gastrointestinal bleeding. *Biomed Rep*. 2016;5(4):479–82. DOI: 10.3892/br.2016.753
60. Clark S.F. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(2):128–41. DOI: 10.1177/0884533608314536
61. Абдурахманов Д.Т. Железодефицитная анемия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Фарматека*. 2012;13:9–14 [Abdurakhmanov D.T. Iron deficiency anaemia in gastrointestinal diseases. *Farmateka*. 2012; 13:9–14 (In Russ.)].
62. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений с позиций терапевта. *Трудный пациент*. 2014;12(6). [Kucheryaviy Yu.A., Andreev D.N., Andreev N.G. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding, a therapist's view. *Difficult Patient*. 2014; 12(6) (In Russ.)].
63. Harewood G.C., McConnell J.P., Harrington J.J., Mahoney D.W., Ahlquist D.A. Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. *Mayo Clin. Proc*. 2002;77(1):23–8. DOI: 10.4065/77.1.23
64. Jazeron J.-F., Barbe C., Frobert E., Renois F., Tal-mud D., Brixi-Benmansour H., et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):948–52. DOI: 10.1128/JCM.05748-11
65. Muir S.W., Farquharson M.A., Wheatley D.J., McPhaden A.R. Detection of cytomegalovirus in upper gastrointestinal biopsies from heart transplant recipients: comparison of light microscopy, immunocytochemistry, in situ hybridisation, and nested PCR. *J Clin Pathol*. 1998;51(11):807–11. DOI: 10.1136/jcp.51.11.807
66. Nishimura S., Nagata N., Shimbo T., Asayama N., Akiyama J., Ohmagari N., et al. Factors associated with esophageal candidiasis and its endoscopic severity in the era of antiretroviral therapy. *PloS One*. 2013;8(3):e58217. DOI: 10.1371/journal.pone.0058217
67. Sumantri S., Simadibrata M., Mokoagow M.I., Gunawanjati D., Ulin S.M.M., Adhista B., et al. Candida Esophagitis: a Retrospective Study of Upper Gastrointestinal Endoscopic Grading and the Characteristic Profile. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc*. 2011;12(2):95–9. DOI: 10.24871/122201195-99
68. Jung K.H., Choi J., Gong E.J., Lee J.H., Choi K.D., Song H.J., et al. Can endoscopists differentiate cytomegalovirus esophagitis from herpes simplex virus esophagitis based on gross endoscopic findings? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15845. DOI: 10.1097/MD.00000000000015845
69. Abid S., Jafri W., Hamid S., Khan H., Hussaini A. Endoscopic features of esophageal tuberculosis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(6):759–62. DOI: 10.1067/mge.2003.205
70. Dahale A.S., Kumar A., Srivastava S., Varakanahalli S., Sachdeva S., Puri A.S. Esophageal tuberculosis: Uncommon of common. *JGH Open*. 2018;2(2):34–8. DOI: 10.1002/jgh3.12043
71. Fagundes R.B., Dalcin R.P., Rocha M.P., Moraes C.C., Carlotto V.S., Wink M.O. Esophageal tuberculosis. *Endoscopy*. 2007;39(1):e149. DOI: 10.1055/s-2007-966152
72. Park J.H., Kim S.U., Sohn J.W., Chung I.K., Jung M.K., Jeon S.W., Kim S.K. Endoscopic findings and clinical features of esophageal tuberculosis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11):1269–72. DOI: 10.3109/00365521.2010.501524
73. Kao P.C., Vecchio J.A., Schned L.M., Blaszyk H. Esophageal squamous papillomatosis. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(11):1233–7. DOI: 10.1097/00042737-200511000-00013
74. Mosca S., Manes G., Monaco R., Bellomo P.F., Bottino V., Balzano A. Squamous papilloma of the esophagus: long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(8):857–61. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02531.x
75. Bucci D., Stracci F., Buonora N., Masanotti G. Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7415–30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7415
76. Krones E., Petritsch W., Valentin T., Durchschein F., Gorkiewicz G. Visceral dissemination of herpes zoster with multiple ulcers in the upper gastrointestinal tract of an apparently immunocompetent patient. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2 UCTN:E302–3. DOI: 10.1055/s-0032-1309926
77. Paliwal M., Prasanna K.S., Saraswat V.A., Misra A., Krishnani N., Ghoshal U.C. Varicella Zoster Cranial Polyneuropathy Presenting With Dysphagia, Esophagitis and Gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(2):192–4. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.2.192
78. Shallal A., Patel P., Reaume M., Tariq T., Garg D. Varicella Zoster Virus Esophagitis in an Immunocompetent Patient. *ACG Case Rep J*. 2019;6(4):e00044. DOI: 10.14309/crj.0000000000000044
79. Han X-M., Yang J-M., Xu L-H., Nie L-H., Zhao Z-S. Endoscopic ultrasonography in esophageal tuberculosis. *Endoscopy*. 2008;40(8):701–2. DOI: 10.1055/s-2008-1077479
80. Puri R., Puri R., Khaliq A., Kumar M., Sud R., Vasdev N. Esophageal tuberculosis: role of endoscopic ultrasound in diagnosis. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):102–6. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01223.x
81. Mohamed A.A., Lu X.L., Mounmin F.A. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3585136. DOI: 10.1155/2019/3585136
82. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):409–17. DOI: 10.1093/cid/civ1194
83. Ally R., Schürmann D., Kreisel W., Carosi G., Aguirrebengoa K., Dupont B., et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1447–54. DOI: 10.1086/322653
84. Barbaro G., Barbarini G., Di Lorenzo G. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis*. 1995;27(6):613–7. DOI: 10.3109/00365549509047076
85. Laine L., Dretler R.H., Contee C.N., Tuazon C., Koster F.M., Sattler F., et al. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of Candida esophagitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1992;117(8):655–60. DOI: 10.7326/0003-4819-117-8-655
86. Pilms B., Jullien V., Sobel J., Lecuit M., Lortholary O., Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):14–22. DOI: 10.1093/jac/dku355
87. Aleck K.A., Bartley D.L. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: Report of an additional patient. *Am J Med Genet*. 1997;72(3):253–6.
88. Wang J-F., Xue Y., Zhu X-B., Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol. Infect Dis*. 2015;34(4):651–9. DOI: 10.1007/s10096-014-2287-4
89. Kim R., Khachikian D., Rebolí A.C. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echino-

- candins. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(10):1479–92. DOI: 10.1517/14656566.8.10.1479
90. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(1):37–41. DOI: 10.1093/jac/49.suppl_1.37
 91. Cannon J.P., Garey K.W., Danziger L.H. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy.* 2001;21(9):1107–14. DOI: 10.1592/phco.21.13.1107.34613
 92. G  n  reau T., Lortholary O., Bouchaud O., Lacassin F., Vinceneux P., Truchis P.D., et al. Herpes simplex esophagitis in patients with AIDS: report of 34 cases. The Cooperative Study Group on Herpetic Esophagitis in HIV Infection. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):926–31. DOI: 10.1093/clinids/22.6.926
 93. Kurahara K., Aoyagi K., Nakamura S., Kuwano Y., Yamamoto C., Iida M., Fujishima M. Treatment of herpes simplex esophagitis in an immunocompetent patient with intravenous acyclovir: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(11):2239–40. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00623.x
 94. Kato S., Yamamoto R., Yoshimitsu S., Shimazaki K., Oga-wa S., Itoh K., Miura S. Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent host. *Dis Esophagus.* 2005;18(5):340–4. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2005.00510.x
 95. Safrin S., Crumpacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J., et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1991;325(8):551–5. DOI: 10.1056/NEJM199108223250805
 96. Chatis P.A., Miller C.H., Schrager L.E., Crumpacker C.S. Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989;320(5):297–300. DOI: 10.1056/NEJM198902023200507
 97. Biron K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res.* 2006;1(2–3):154–63. DOI: 10.1016/j.antiviral.2006.05.002
 98. Martin D.F., Sierra-Madero J., Walmsley S., Wolitz R.A., Macey K., Georgiou P., et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1119–26. DOI: 10.1056/NEJMoa011759
 99. Dieterich D.T., Poles M.A., Dicker M., Tepper R., Lew E. Foscarnet treatment of cytomegalovirus gastrointestinal infections in acquired immunodeficiency syndrome patients who have failed ganciclovir induction. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):542–8.
 100. Bacigalupo A., Boyd A., Slipper J., Curtis J., Clissold S. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(11):1249–64. DOI: 10.1586/eri.12.115
 101. Blanshard C., Benhamou Y., Dohin E., Lernerstedt J.O., Gazzard B.G., Katlama C. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison. *J Infect Dis.* 1995;172(3):622–8. DOI: 10.1093/infdis/172.3.622
 102. Lim D.S., Lee T.H., Jin S.Y., Lee J.S. Cytomegalovirus esophagitis in an immunocompetent patient: Case report. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(5):571–4. DOI: 10.5152/tjg.2014.4073
 103. Ni B., Lu X., Gong Q., Zhang W., Li X., Xu H., et al. Surgical outcome of esophageal tuberculosis secondary to mediastinal lymphadenitis in adults: experience from single center in China. *J Thorac Dis.* 2013;5(4):498–505. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.33
 104. Paya C., Humar A., Dominguez E., Washburn K., Blumberg E., Alexander B., et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611–20. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x
 105. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., Huprikar S., Chou S., Danziger-Isakov L., Humar A. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900–31. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191
 106. Hodson E.M., Jones C.A., Webster A.C., Stripoli G.F.M., Barclay P.G., Kable K., et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2005;365(9477):2105–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66553-1

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); главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: v.t.ivashkin@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ющук Николай Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии; президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: prof.uyshuk@gmail.com; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Gastroenterologist, Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: v.t.ivashkin@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Nikolay D. Yushuk — Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Infectious Diseases and Epidemiology; President, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: prof.uyshuk@gmail.com; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

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).

Контактная информация: troukh@mail.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Сторонова Ольга Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) 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>

Макушина Анастасия Алексеевна — ординатор 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: makushinanast@gmail.com;

119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии Московского научно-исследовательского онкологического института 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 пр., д. 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

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>

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

Контактная информация: al_op@mail.ru;

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Igor V. Maev — Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov 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., Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: troukh@mail.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Physician (functional diagnostics), Vasilenko Clinic of Internal Disease 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>

Anastasia A. Makushina — Clinical Resident, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: makushinanast@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Herzen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center.

Contact information: pirogov@mail.ru;

125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy pr., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Oleg V. Zayratyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Morbid Anatomy, Yevdokimov 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>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;

603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

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. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

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).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

Контактная информация: tkachev@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

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, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Dmitriy N. Andreyev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Tatyana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Disease 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>

Alexander V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Rostov State Medical University.

Contact information: tkachev@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy per., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Yuriy P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Prof., Chair of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease 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>

Поступила: 07.09.2020 Принята: 30.09.2020 Опубликовано: 30.10.2020
Submitted: 07.09.2020 Accepted: 30.09.2020 Published: 30.10.2020



Информация о 26-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе и заседании Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

Information about the 25th Anniversary of the United Russian Gastroenterology Week and the Meeting of the Special Committee by the RF Ministry of Health on the Gastroenterology Speciality

Arkady A. Sheptulin

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

С 28 по 30 сентября 2020 г. в г. Москве под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Гастроэнтерология», Отделения медицинских наук Российской академии наук и ООО «ГАСТРО» в формате онлайн проходила 26-я Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (ОРГН). В ее работе приняли участие почти 3000 врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, хирургов, эндоскопистов и др.) из 17 стран: России, Азербайджана, Армении, Беларуси, Бельгии, Германии, Казахстана, КНР, Кыргызстана, Латвии, Молдовы, США, Таджикистана, Турции, Узбекистана, Украины, Чехии. Одновременно заседания проходили на 4 онлайн-каналах. В ходе ОРГН было проведено 47 симпозиумов, пленарных сессий и секционных заседаний, заслушаны 197 устных докладов и представлено 37 постерных докладов. Партнерами мероприятия выступили 24 фармацевтические компании. Информационная поддержка была оказана 14 издательствами и изданиями, в том числе «Российским журналом гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». В рамках ОРГН была организована виртуальная выставка, включавшая 13 экспонентов.

На пленарных заседаниях обсуждались вопросы патогенеза, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК), заболеваний билиарного тракта и поджелудочной железы, воспалительных заболеваний кишечника, взаимосвязь заболеваний печени и иммунной системы, особенности сочетанных форм гастроэнтерологических

заболеваний, факторы риска и совершенствование ранней диагностики злокачественных новообразований органов пищеварения, современные возможности лучевой диагностики в гастроэнтерологии, актуальные проблемы детской гастроэнтерологии (в частности, синдром мальабсорбции и особенности антицитокиновой терапии воспалительных заболеваний кишечника).

Были проведены симпозиумы, посвященные современным подходам к лечению болезней пищевода и желудка (включая цитопротективную терапию), СРК и других функциональных гастроэнтерологических заболеваний, роли изменений микробиоты кишечника в развитии заболеваний органов пищеварения, персонализированному подходу к лечению болезней Крона и язвенного колита, вопросам диагностики и лечения заболеваний панкреато-билиарной зоны, жировой болезни печени. На четырех симпозиумах рассматривались влияние инфекции COVID-19 на желудочно-кишечный тракт и печень и особенности ведения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в период пандемии коронавирусной инфекции.

В ходе четырех симпозиумов обсуждались современные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных СРК и функциональной диспепсией, хроническим панкреатитом, дискинезиями желчного пузыря и желчевыводящих путей, а также применению пробиотиков в лечении гастроэнтерологических заболеваний. Было проведено пять симпозиумов, на которых рассматривались вопросы профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований пищевода, желудка, толстой кишки и печени.

Президентом РГА академиком РАН **В.Т. Ивашкиным** были прочитаны лекции мастер-класса, посвященные наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии: диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, патогенезу жирового гепатоза, значению поджелудочной железы в физиологии пищеварения, роли повышенной проницаемости слизисто-эпителиального барьера как базисного механизма патогенеза заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В ходе ОРГН 30 сентября 2020 г. состоялось заседание Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» МЗ РФ. Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В.Т. Ивашкин** (Москва) представил отчет о ее работе и изложил основные задачи, стоящие перед гастроэнтерологической службой Российской Федерации по снижению смертности от заболеваний органов пищеварения.

В соответствии с поручением Минздрава России был проведен сравнительный анализ динамики смертности от основных заболеваний органов пищеварения (язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы) за первую половину 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. в следующих федеральных округах: Центральном, Уральском, Южном, Приволжском, а также анализ показателей смертности в субъектах РФ Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Главные внештатные гастроэнтерологи всех упомянутых федеральных округов полно и своевременно представили данные о динамике показателей смертности от заболеваний органов пищеварения за упомянутое время.

При некотором повышении общих показателей смертности от заболеваний органов пищеварения в Центральном федеральном округе отмечалось значительное снижение смертности в нем от язвенной болезни (почти на 13 %) при существенном повышении показателей смертности от заболеваний поджелудочной железы (на 19,5 %).

Выявлена устойчивая динамика снижения смертности от болезней органов пищеварения в Южном федеральном округе. При этом особенно следует отметить снижение смертности от заболеваний печени (на 3,5 %), составляющих основную долю в структуре смертности. Особенно отчетливо эта динамика прослеживалась в Республике Калмыкия, Краснодарском крае, Астраханской, Волгоградской, Ростовской областях.

В Приволжском федеральном округе обнаружено снижение показателей смертности от язвенной болезни (на 15,8 %) и повышение показателей смертности от заболеваний печени (на 8,4 %) и поджелудочной железы (на 4,2 %).

В Сибирском федеральном округе был отмечен рост показателей смертности от болезней органов пищеварения в Иркутской области (на 18,8 %), Красноярском крае (на 12,6 %), Томской (на 9,8 %) и Кемеровской областях (на 7,2 %). Наибольший рост смертности от язвенной болезни наблюдался

в Томской (на 29,4 %) и Иркутской (на 16,1 %) областях. Значимый рост смертности от болезней печени выявлен в Республике Хакасия (на 30,2 %), Красноярском крае (на 25,4 %), Иркутской (на 9,6 %) и Томской (на 11,2 %) областях. Заметное увеличение смертности от болезней поджелудочной железы зарегистрировано в Республике Хакасия (на 25,4 %) и Томской области (12,0 %).

Анализ динамики показателей смертности от болезней органов пищеварения в Дальневосточном федеральном округе свидетельствовал о снижении ее показателей по всем нозологическим формам в Республике Саха (Якутия). Вместе с тем отмечен рост общих показателей смерти от болезней органов пищеварения в Амурской области (на 7,1 %), Приморском (на 5,3 %) и Забайкальском (на 13,2 %) краях. В тех же субъектах Российской Федерации наблюдалось увеличение смертности от болезней печени, а в Хабаровском и Забайкальском краях — повышение смертности от болезней поджелудочной железы.

Следует сказать, что во втором и третьем кварталах 2020 г. оказание медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в субъектах РФ всех федеральных округов было связано с целым рядом трудностей, связанных с эпидемиологической обстановкой в стране, обусловленной коронавирусной инфекцией и повлекшей за собой перепрофилирование отделений стационаров, снижение доступности специализированной медицинской помощи, а также ряда диагностических исследований (в частности, эндоскопических).

Среди причин сохраняющихся высоких показателей смертности от болезней органов пищеварения следует назвать также недостаточный охват больных гастроэнтерологического профиля диспансерным наблюдением, отсутствие надлежащей преемственности между стационаром и поликлиникой, недостаточное взаимодействие между врачами различных специальностей, нехватку врачей первичного звена, дефицит современного оборудования, а также узких специалистов (эндоскопистов, врачей лучевой диагностики, морфологов и др.), особенно в районных учреждениях, недостаточное образование врачей-терапевтов в области гастроэнтерологии.

Рост смертности от заболеваний печени и поджелудочной железы, наблюдающийся во многих регионах, можно объяснить многократно отмеченным увеличением потребления алкоголя населением в период пандемии. Так, по данным главного внештатного гастроэнтеролога Забайкальского края Л.В. Федоровой, значительный рост смертности от заболеваний печени и поджелудочной железы был всецело связан с приемом алкоголя.

В рамках мероприятий по снижению смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения важной задачей является повышение образовательного уровня врачей, оказывающих помощь больным с гастроэнтерологическими заболеваниями.

Большая работа в отчетном году проводилась Российской гастроэнтерологической ассоциацией, общероссийской общественной организацией, объединяющей в своих рядах более 14 000 гастроэнтерологов и врачей других специальностей из России и зарубежных стран. В конце июля 2019 г. на сайте Минздрава России был вывешен список заболеваний, по диагностике и лечению которых некоммерческим медицинским организациям и обществам было предложено разработать по определенной форме клинические рекомендации. РГА взяла на себя подготовку 14 клинических рекомендаций. В настоящее время утверждены Научно-практическим советом (НПС) Минздрава России и размещены в его рубрикаторе клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. Готовятся к утверждению на НПС МЗ РФ клинические рекомендации по болезни Крона. Остальные клинические рекомендации (по диагностике и лечению гастрита и дуоденита, язвенного колита, дивертикулярной болезни кишечника, синдрома раздраженного кишечника, запора, хронического вирусного гепатита В, хронического вирусного гепатита С, алкогольной болезни печени, фиброза и цирроза печени, желчнокаменной болезни, холецистита, хронического панкреатита) проходят рецензирование в ЦЭКМП МЗ РФ или готовятся к подаче в Минздрав России.

За период, прошедший после предыдущей 25-й ОРГН, состоялись специализированные монотематические научно-практические конференции. Большую работу по их подготовке проводит профессор А.С. Трухманов.

В декабре 2019 г. состоялась научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2019. Воспаление, моторика, микробиом» (400 участников), в феврале 2020 г. — научно-практическая конференция «Желудок 2020. Метаболическая организация функций желудка» (450 участников).

С учетом эпидемиологической ситуации, сложившейся в результате коронавирусной инфекции, последующие научно-практические конференции проходили в режиме онлайн. В июне 2020 г. была проведена монотематическая научно-практическая конференция «Pancreas. Как сберечь жизнь больным с заболеваниями поджелудочной железы» (950 участников), 10 сентября — конференция «Пищевод 2020. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция» (1050 участников). 3 декабря 2020 г. планируется проведение конференции «Intestinum 2020». Кроме того, начиная с апреля 2020 г. в рамках РГА в режиме онлайн еженедельно проводились вебинары по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии.

Большая работа, направленная на улучшение качества оказания помощи пациентам с заболеваниями печени, была проведена Российским обществом по изучению печени (РОПИП). Членами правления РОПИП и приглашенными лекторами было проведено 30 вебинаров, в том числе посвященных

особенностям поражения печени при инфекции COVID-19 и проблеме возросшей алкоголизации населения во время карантина. В сентябре 2020 г. в формате интернет-конференции состоялась VIII ежегодная конференция «Алкоголь, алкоголизм и последствия», в которой приняли участие более 200 врачей,

Активно продолжала свою работу Национальная Школа гастроэнтерологии, гепатологии РГА. С 28 февраля по 1 марта 2020 г. проходила ее 116-я Международная сессия «Клинические разборы в гастроэнтерологии» (более 1200 участников), 22 ноября 2019 г. в Екатеринбурге была проведена 115-я выездная сессия «Передовые рубежи теории и клинической практики гастроэнтерологии», в которой приняли участие 350 врачей разных специальностей. Очередная осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА в режиме онлайн намечена на конец октября 2020 г.

По заданию Минздрава России в сентябре этого года при участии главных внештатных гастроэнтерологов федеральных округов был определен новый состав Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава России в количестве 88 человек, который был утвержден заместителем министра здравоохранения РФ Т.В. Семеновой. Сформирован новый состав президиума Профильной комиссии, в который вошли 11 человек: главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ В.Т. Ивашкин (председатель), А.А. Шептулин (заместитель председателя), А.С. Трухманов (секретарь), главные внештатные гастроэнтерологи федеральных округов: Центрального (О.Ю. Зольникова), Приволжского (О.П. Алексеева), Южного (Н.В. Корочанская), Уральского (И.Б. Хлынов), Сибирского (В.В. Цуканов), Дальневосточного (С.А. Алексеев), Северо-Кавказского (С.Н. Маммаев), а также главный внештатный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга Ю.П. Успенский.

Вместе с тем задача снижения смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения остается в настоящее время наиболее важной, в связи с чем в Минздрав РФ был направлен план мероприятий по снижению смертности от болезней органов пищеварения, включающий в себя анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в субъектах Российской Федерации, повышение охвата диспансерным наблюдением гастроэнтерологических больных, комплекс мероприятий по профилактике и ранней диагностике злокачественных новообразований органов пищеварения, санитарно-просветительскую работу среди населения.

Главный внештатный гастроэнтеролог ПФО **О.П. Алексеева** (Нижний Новгород) выступила с анализом работы гастроэнтерологической службы в Приволжском федеральном округе за первое полугодие 2020 г. Было отмечено повышение показателей смертности от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в Саратовской

области (на 17 %) и Чувашии (на 40 %), от заболеваний печени — в Татарстане (на 34 %), Самарской области (на 24 %), Кировской области (на 46 %), Оренбургской области (на 20 %), от заболеваний поджелудочной железы — в Татарстане (на 13 %), Башкортостане (на 12 %), Самарской области (на 42 %), Оренбургской области (на 36 %). Обращало на себя внимание то, что повышение смертности от болезней печени и поджелудочной железы произошло и в тех регионах, где она ранее не была столь высокой (Татарстан, Башкортостан, Кировская и Оренбургская области).

Повышение показателей смертности было во многом связано с ограничением доступной плановой специализированной и амбулаторно-поликлинической помощи в период пандемии коронавирусной инфекции, изменением образа жизни и питания, а также повышением употребления алкоголя в период самоизоляции, поздним обращением пациентов за медицинской помощью. Основные направления работы по снижению смертности от болезней органов пищеварения включают в себя повышение профессионального образования врачей различных специальностей, улучшение качества диспансерного наблюдения, усиление контроля за маршрутизацией пациентов.

Главный внештатный гастроэнтеролог УФО **И.Б. Хлынов** (Екатеринбург) представил анализ показателей смертности от заболеваний органов пищеварения и мер по их снижению в Уральском федеральном округе. За первые 6 месяцев 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. в УФО произошло снижение как общих показателей смертности от болезней органов пищеварения (на 3,6 %), так и показателей смертности от язвенной болезни (на 3,1 %), болезней печени (на 2,3 %) и поджелудочной железы (8,4 %). Лишь у лиц трудоспособного возраста было отмечено повышение смертности от заболеваний поджелудочной железы (на 12,0 %). В число проблем, сохраняющихся в регионе, входят высокий уровень потребления алкоголя, низкая санитарная грамотность населения, его недостаточный охват диспансерным наблюдением, неполная укомплектованность врачебными кадрами, недостаточная обеспеченность гастроэнтерологическими койками и эндоскопической аппаратурой.

Комплекс мероприятий, направленных на снижение смертности от заболеваний органов пищеварения, включает в себя усиление контроля за проведением диспансеризации больных с заболеваниями

органов пищеварения, более широкое обследование населения на наличие вирусов гепатитов В и С, проведение обследования и лечения гастроэнтерологических больных в соответствии с клиническими рекомендациями, дистанционное консультирование пациентов и повышение профессионального уровня врачей в режиме онлайн в период мер по защите населения от инфекции COVID-19.

Главный внештатный гастроэнтеролог СФО **В.В. Цуканов** (Красноярск) рассказал об особенностях организации медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в субъектах Сибирского федерального округа. Оказание специализированной медицинской помощи было затруднено тем, что ряд гастроэнтерологических отделений (в Иркутске, Новосибирске, Красноярске), гепатологический центр в Кемерове были перепрофилированы для лечения больных с инфекцией COVID-19. В Красноярске, например, с этой целью было развернуто 1000 коек. Некоторые гастроэнтерологические отделения и в настоящее время остались перепрофилированными, а врачи-гастроэнтерологи продолжают работать в «красной» зоне. Важно, чтобы в период пандемии в федеральном округе оставались базовые центры, способные оказывать специализированную медицинскую помощь.

Завершая заседание Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Минздрава России, главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В.Т. Ивашкин** отметил, что, несмотря на сложные условия, обусловленные ограничениями, связанными с инфекцией COVID-19, проведение 26-й ОРГН можно считать успешным. Уровень заслушанных докладов был очень высоким и вызвал большой интерес участников. В целом можно заключить, что Профильной комиссией Минздрава России по специальности «Гастроэнтерология» проводится большая работа, направленная на своевременное выявление и лечение заболеваний органов пищеварения (прежде всего онкологических) и предупреждение их осложнений, а также повышение образовательного уровня и профессиональной квалификации врачей первичного звена здравоохранения, участвующих в организации медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями. Разработанный план мероприятий позволит снизить показатели заболеваемости и смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения.

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>

Information about author

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



Исправление к статье: Маевская М.В. и др., «Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ»

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

Многоуважаемые читатели! В номере 4 «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» (2020;29(4):22–29) на стр. 24 вместо:

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

следует читать:

«За время исследования, на фоне соблюдения диеты и модификации образа жизни, у 27,8% пациентов наблюдалось снижение веса на 1–5%, у 32,3% пациентов более чем на 5%; никто из них не достиг идеальной массы тела.»

Исправление не повлияло на сделанные авторами выводы.

Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Erratum: Mayevskaya M.V. et al., “An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study”

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

Issue 4 of the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology (2020; 29 (4): 22–29) contained an error on page 24. The sentence “During the study, 23% of the patients with dietary and lifestyle modifications demonstrated a weight loss of 1–3%; none of them achieved ideal body weight.”

was corrected to

“During the study, against the background of adherence to diet and lifestyle modifications, 27.8% and 32.3% of the patients demonstrated a weight loss of 1–5% and higher than 5%, respectively. None of the patients reached ideal body weight.”

These errors do not affect the conclusions of the article.

The correction has been made to the on-line Journal version

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® – единственный альгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Гевискон® Двойное Действие в течение 3-х минут образует в желудке защитный барьер, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса на период до 4-х часов.³

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЪЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года

¹ По данным с официального сайта ГРЛС grls.rosminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

² Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Мец, Г. В. Фалк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-9.

³ Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь (желейная) от 16.09.2019.

Гевискон® Двойное Действие; суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10 – 20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

Меры предосторожности: В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезнью с образованием кальций-оксалатных камней. Препарат содержит в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно снижение эффективности препарата у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемию, состояние кислотного рикошета, молочно-щелочной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001587; ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** май 2020 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам

РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

Результат

Высокая частота
заживления эрозий
пищевода и поддержания
длительной ремиссии
ГЭРБ на рабепразоле¹
(например, РАЗО[®])

Защита

Рабепразол ИПП
выбора у полимор-
бидных пациентов
(минимальный риск
межлекарственных
взаимодействий)¹



1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Согласно данным базы ООО «АЙКЫОВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средняя розничная цена за 1 таблетку лекарственного препарата Разо[®] в июле 2020 года составила 17 рублей.



17
рублей
за таб²