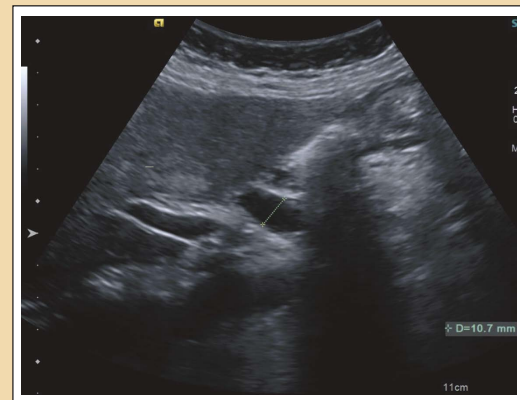
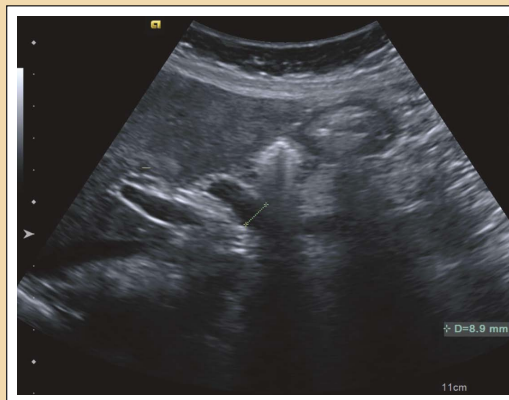




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Измерение диаметра общего желчного протока у пациента со спазмом сфинктера Одди натощак и после стимуляции. Пояснения на с. 37–44

Measurement of common bile duct diameter in a patient with sphincter of Oddi dysfunction before and after the test meal stimulation. See pp. 37–44

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

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



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ujjima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507.
 2. Suzuki T. et al., «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci. 2008 Mar;106(3):469–77.
 3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats» Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
 4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to it ulcer healing action?, Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9.
- Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 4 • Том 31 • 2021

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, 2021

Подписано в печать: 29.09.2021

«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://mcbrbm.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 последиplomного 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, гастроэнтерологии и гепатологии, 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, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 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

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 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», 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», Москва, Россия

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

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

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

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, 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-иссле-

довательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

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

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 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), 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», 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, 2021

Signed to print: 29.09.2021

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 the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Roman V. Maslennikov — MD, PhD, research assistant, department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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 In-

stitution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

- В.Т. Ивашкин, М.Г. Мнацаканян, В.С. Остапенко, А.П. Погромов, В.М. Нековаль, Е.А. Полуэктова, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина, Н.В. Шарашкина, П.В. Царьков, О.Н. Ткачева, Ю.Н. Беленков*
 Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов7

Оригинальные исследования

- В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, Э.В. Каспаров, О.В. Смирнова*
 Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири..... 21
- Е.В. Гаранина*
 Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипергаммонию.....31
- А.В. Охлобыстин, А.К. Уфимцева, М.А. Татаркина, О.З. Охлобыстина, В.Т. Ивашкин*
 Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом..... 37
- А.И. Кушнеров, И.А. Хаджи-Исмаил, А.В. Воробей, С.И. Руденко*
 Комплексная ультразвуковая диагностика дивертикулита сигмовидной кишки..... 45

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- О.Д. Лопина, Б.К. Нургалиева, Т.Л. Лапина*
 Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола..... 55

Клинические наблюдения

- А.И. Долгушина, А.А. Селянина, Е.А. Мезенцева, А.Г. Василенко, Л.И. Поздеева, Л.Ю. Журавлева, Е.Р. Олевская, Е.А. Федорова*
 Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила и инфекцией *Clostridium difficile*.....64

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, Е.Д. Федоров, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, А.В. Кононов, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, Д.Н. Андреев, Е.К. Баранская, Н.И. Дехнич, И.Л. Кляритская, Р.С. Козлов, Е.А. Коган, М.П. Королев, Н.В. Корочанская, С.А. Курилович, М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко, П.В. Павлов, С.С. Пирогов, А.С. Сарсенбаева, В.И. Симаненков, А.С.Тертычный, А.В. Ткачев, Ю.П. Успенский, И.Б. Хлынов, В.В. Цуканов*
 Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита.....70

Contents

Reviews

- Vladimir T. Ivashkin, Marina G. Mnatsakanyan, Valentina S. Ostapenko, Aleksandr P. Pogromov, Valeriy M. Nekoval, Elena A. Poluectova, Yulia V. Kotovskaya, Nadezhda K. Runikhina, Natalia V. Sharashkina, Petr V. Tsarkov, Olga N. Tkacheva, Yuri N. Belenkov*
Diagnosis and Treatment of Elderly and Senile Chronic Constipation: an Expert Consensus7

Original articles

- Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasiutin, Julia L. Tonkikh, Eduard V. Kasparov, Olga V. Smirnova*
Uninvestigated Dyspepsia and Heartburn Overlap Syndrome at Industrial Hub of Eastern Siberia.....21
- Elena V. Garanina*
Effect of L-Ornithine-L-Aspartate on Liver Fibrosis and Steatosis in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) and Hyperammonaemia.....31
- Alexey V. Okhlobystin, Anna K. Ufimtseva, Maria A. Tatarkina, Olga Z. Okhlobystina, Vladimir T. Ivashkin*
Efficacy of Hymecromone in Post-Cholecystectomy Patients.....37
- Alexander I. Koushnerou, Ismail A. Hadji-Ismail, Aliaksandr V. Vorobei, Svetlana I. Rudenka*
Comprehensive Ultrasound Diagnosis of Sigmoid Diverticulitis.....45

National college of gastroenterology, hepatology

- Olga D. Lopina, Bayan K. Nurgalieva, Tatiana L. Lapina*
Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole.....55

Clinical cases

- Anastasia I. Dolgushina, Anna A. Selyanina, Elena A. Mezenceva, Alexander G. Vasilenko, Larisa I. Pozdeeva, Lyudmila Yu. Zhuravleva, Elena R. Olevskaya, Elena A. Fedorova*
Mycophenolate Mofetil and *Clostridium difficile*-associated Colitis.....64

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Tatyana L. Lapina, Evgeny D. Fedorov, Arkadiy A. Sheptulin, Aleksandr S. Trukhmanov, Alexey V. Kononov, Rustam A. Abdulkhakov, Olga P. Alexeeva, Sergey A. Alekseenko, Dmitriy N. Andreev, Elena K. Baranskaya, Natalya N. Dekhnich, Irina L. Klyaritskaya, Roman S. Kozlov, Evgenya A. Kogan, Mikhail P. Korolev, Natalya V. Korochanskaya, Svetlana A. Kurilovich, Maria A. Livsan, Marina F. Osipenko, Pavel V. Pavlov, Sergey S. Pirogov, Aiman S. Sarsenbaeva, Vladimir I. Simanenko, Alexander S. Tertychny, Aleksandr V. Tkachev, Yuri P. Uspensky, Igor B. Khlynov, Vladislav V. Tsukanov*
Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis70



Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов

В.Т. Ивашкин¹, М.Г. Мнацаканян¹, В.С. Остапенко^{2,*}, А. П. Погромов¹,
В.М. Нековаль¹, Е.А. Полуэктова¹, Ю.В. Котовская², Н.К. Рунихина²,
Н.В. Шарашкина², П.В. Царьков¹, О.Н. Ткачева², Ю.Н. Беленков¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
² ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»

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

Цель публикации: ознакомить практикующих врачей с особенностями ведения пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим запором.

Основные положения. Хронический запор — распространенная проблема в гериатрии. Причинами более частого формирования запоров с возрастом кроме физиологических изменений в работе кишечника являются снижение физической активности и синдром старческой астении, полипрагмазия, а также ряд хронических заболеваний и состояний с вторичным развитием запоров. Хронический запор ассоциирован с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, ухудшением общего восприятия здоровья и боли, развитием тревоги, депрессии и снижением качества жизни. Выбор лечебной тактики при хроническом запоре зависит от причины, лежащей в его основе, и должен проводиться с учетом данных анамнеза и получаемой лекарственной терапии, общего клинического состояния, когнитивного статуса, а также уровня функциональной активности пациента. Необходимым начальным элементом коррекции запора является обучение и информирование пациента и его семьи о факторах, лежащих в основе его развития, методах немедикаментозной и медикаментозной коррекции. В первую очередь рекомендуется увеличение потребления клетчатки. При отсутствии эффекта от немедикаментозных методов и увеличения потребления клетчатки к терапии добавляются осмотические слабительные и титруются до клинического ответа. Стимулирующие слабительные и прокинетики следует рекомендовать пациентам, резистентным к назначению клетчатки и осмотических слабительных. К дополнительным методам коррекции запоров относятся биологическая обратная связь, трансанальное орошение, иглоукалывание, рефлексотерапия стоп и чрескожная стимуляция большеберцового нерва.

Заключение: хронический запор у пациентов пожилого и старческого возраста является распространенной многофакторной проблемой, успешное ведение которой предполагает оценку и коррекцию всех возможных факторов риска, а также последовательное использование немедикаментозных и медикаментозных методов.

Ключевые слова: хронический запор, пациенты пожилого и старческого возраста, старческая астения, слабительные препараты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Мнацаканян М. Г., Остапенко В.С., Погромов А. П., Нековаль В.М., Полуэктова Е.А., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Шарашкина Н. В., Царьков П.В., Ткачева О.Н., Беленков Ю.Н. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):7–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20>

Diagnosis and Treatment of Elderly and Senile Chronic Constipation: an Expert Consensus

Vladimir T. Ivashkin¹, Marina G. Mnatsakanyan¹, Valentina S. Ostapenko^{2,*}, Aleksandr P. Pogromov¹,
Valeriy M. Nekoval¹, Elena A. Poluektova¹, Yulia V. Kotovskaya², Nadezhda K. Runikhina², Natalia V. Sharashkina²,
Petr V. Tsarkov¹, Olga N. Tkacheva², Yuri N. Belenkov¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. An appraisal of practitioners with chronic constipation management details in older and senile adults.

Key points. Chronic constipation is a common issue in geriatrics. Aside to age-related physiological bowel dysfunction, a higher constipation incidence is conditioned by declined physical activity and frailty, polypharmacy and a series of secondary constipation-developing chronic states and diseases. Chronic constipation is associated with a higher risk of cardiovascular disease and complications, impaired general perception of health and pain, growing alarm and depression, and reduced quality of life. The treatment tactics in chronic constipation is cause-conditioned and should account for the patient's history and therapy line, overall clinical condition, cognitive status and functional activity level. An essential baseline aspect of constipation management is apprising the patient and his family of the underlying factors and methods for non-drug and drug correction. An higher-fibre diet is recommended as first measure, with osmotic laxatives added and titrated to clinical response if none observed towards the non-drug and high-fibre regimens. Stimulant laxatives and prokinetics should be recommended in patients reluctant to fibre supplements and osmotic laxatives. Subsidiary correction includes biofeedback, transanal irrigation, acupuncture, foot reflexology and percutaneous tibial nerve stimulation.

Conclusion. Elderly and senile chronic constipation is a prevalent multifactorial state requiring an efficient management via assessment and correction of total risk factors and consistent use of non-medication and drug therapies.

Keywords: chronic constipation, elderly and senile patients, frailty, laxatives

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

For citation: Ivashkin V.T., Mnatsakanyan M.G., Ostapenko V.S., Pogromov A.P., Nekoval V. M., Poluectova E.A., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Sharashkina N.V., Tsarkov P.V., Tkacheva O.N., Belenkov Yu.N. Diagnosis and Treatment of Elderly and Senile Chronic Constipation: an Expert Consensus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):7–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20>

Введение

Хронический запор является одним из наиболее распространенных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов пожилого и старческого возраста. Хронический запор остается сложной клинической проблемой, оказывает значительное влияние на качество жизни, физическое и психическое здоровье пациентов и требует привлечения значительных ресурсов здравоохранения. Многие пожилые люди считают здоровье кишечника личным и трудным для обсуждения вопросом, в результате чего часто прибегают к самолечению. Основные подходы к диагностике и лечению хронического запора у взрослых отражены как в российских [1], так и в зарубежных рекомендациях с достаточным уровнем доказательной базы [2, 3], однако в отношении запора у людей пожилого и старческого возраста доказательной базы первого уровня не существует из-за отсутствия плацебо-контролируемых исследований и метаанализов.

Цель данной публикации — ознакомить практикующих врачей с особенностями ведения пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим запором.

Определение

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) [4] для диагностики хронического запора необходимо наличие 2 и более из следующих критериев: необходимость в дополнительном натуживании, твердый стул, ощущение неполного опорожнения, ощущение аноректальной непроходимости/блокады, ручное пособие для облегчения дефекации более чем в 25 % дефекаций или менее 3 самопроизвольных дефекаций в течение недели. Эти признаки должны присутствовать в течение последних 3 месяцев с появлением

симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза.

Эпидемиология запоров

Хронический запор выявляется у 20–36 % лиц старшего возраста и 74 % проживающих в домах престарелых [5, 6]. С возрастом проблемы с опорожнением кишечника встречаются чаще, при этом если в среднем возрасте ими чаще страдают женщины, то в пожилом возрасте различия между полами исчезают [7, 8]. Повышение распространенности хронического запора у пожилых людей вызвано не только возрастными физиологическими изменениями, но и такими факторами, как снижение физической активности и полипрагмазия [9–11].

Запор как фактор риска неблагоприятных исходов у лиц старшего возраста

Хронический запор ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Крупное популяционное когортное исследование с участием более 83 тыс. пациентов после поправок на коморбидность и лекарственную терапию продемонстрировало ассоциации хронического запора с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ОР 2,04), инфарктом миокарда (ОР 1,24), ишемическим (ОР 1,50) и геморрагическим инсультами (ОР 1,46), а также заболеваниями периферических артерий (ОР 1,34), фибрилляцией/трепетанием предсердий (ОР 1,27) и сердечной недостаточностью (ОР 1,52) [12]. В национальном когортном исследовании с участием 237 тыс. ветеранов США после поправок на демографические характеристики, распространенные сопутствующие заболевания, лекарства и социально-экономический статус у пациентов с хроническим запором на 12 % была выше смертность от всех причин (ОР 1,12), на 11 % — от ишемической болезни сердца

(ОР 1,11) и на 19% — от ишемического инсульта (ОР 1,19) [13]. Метаанализ, включивший более 35 тыс. участников, в том числе 6054 пациентов с недержанием мочи, продемонстрировал достоверную ассоциацию между хроническим запором и недержанием мочи у женщин (ОШ 2,46) [14]. В Китайском консенсусе экспертов среди осложнений хронического запора перечислены развитие копростазы, изъязвление и перфорация стенки толстой кишки, дивертикулез и дивертикулит, геморрой и выпадение прямой кишки, развитие грыжи передней брюшной стенки, задержка мочи и инфекция мочевыводящих путей, а также развитие псевдодиареи [15].

Кроме того, хронический запор ассоциирован с более низким качеством жизни, уровнем физического функционирования, психического здоровья, а также общего восприятия здоровья и боли по сравнению с пациентами без запора. Хронический запор приводит к развитию подавленного состояния, тревоги и депрессии, вызывая бессонницу и затрудняя концентрацию внимания, тем самым влияя на повседневную активность и качество жизни пожилых людей [16].

Этиология и патогенез

Изменение физиологии толстой кишки в процессе старения. Общее количество нейронов в нервно-мышечных сплетениях кишечника с возрастом уменьшается, а количество коллагена в дистальном отделе толстой кишки — увеличивается [17]. Исследования продемонстрировали изменение моторики толстой кишки, опосредованное возраст-ассоциированной потерей нейронов и увеличением количества измененных и дисфункциональных ганглиев в кишечнике [18–20]. С.Е. Bernard и соавт. описали избирательную потерю нейронов, экспрессирующих холинацетилтрансферазу, с сохранением нейронов, экспрессирующих оксид азота в толстой кишке человека [21]. Е. Lagier и соавт. выявили более высокий порог чувствительности к растяжению прямой кишки, что указывает на изменение ректальной чувствительности у пожилых людей [22]. В ряде исследований описаны снижение пропульсивной активности [23] и задержка транзита по толстой кишке у пожилых людей [24, 25], в то время как другие авторы не выявили существенной разницы времени транзита у пожилых и более молодых пациентов [26, 27]. Существует множество вторичных причин задержки кишечного транзита: лекарственные препараты, другие заболевания, дисфункция тазового дна [28, 29]. Описаны изменения аноректальной функции в виде снижения ректальной чувствительности, увеличение порога позыва к дефекации и снижение давления в анальном канале в состоянии покоя [17, 30–33].

Факторы риска. К модифицируемым и частично модифицируемым факторам риска развития хронического запора относят низкий уровень

физической активности, зависимость от посторонней помощи и синдром старческой астении, недостаточный уровень потребления клетчатки и жидкости, наличие неблагоприятных психологических факторов с развитием тревоги и депрессии, низкий уровень образования и дохода, отсутствие социальной поддержки, а также неблагоприятные окружающие условия, создающие трудности для акта дефекации [34]. К немодифицируемым факторам риска развития запоров относятся возраст и женский пол.

Подтипы запоров

Наиболее распространенный тип запора у людей пожилого возраста — хронический функциональный запор.

В соответствии с характеристикой времени транзита содержимого по кишечнику и нарушением акта дефекации выделяют 4 подтипа хронического запора [35]:

- запор с замедлением транзита;
- запор, вызванный нарушением акта дефекации;
- смешанный запор (сочетание замедления транзита и нарушение акта дефекации);
- запор с нормальным транзитом.

Кроме того, хронический запор может быть симптомом эндокринных и метаболических нарушений, системных и неврологических заболеваний (табл. 1) [36], а также побочным эффектом некоторых лекарственных препаратов, например препаратов кальция или железа (табл. 2) [36–39].

Клиническая картина

У пациентов пожилого и старческого возраста не всегда может отмечаться снижение частоты дефекаций или изменение консистенции стула, однако часто встречаются такие симптомы, как необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника и аноректального препятствия. Выраженные запоры могут приводить к вторичным изменениям моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта и появлению симптомов диспепсии, изжоги, тошноты и рвоты.

При опросе пациента необходимо обратить внимание на следующие факторы: количество актов дефекации в течение недели, консистенцию кала — наличие комков и/или твердый кал (1-й или 2-й тип по Бристольской шкале формы стула), наличие примесей в кале (кровь, слизь, непереваренные фрагменты пищи), качество дефекации (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении), необходимость в чрезмерном натуживании при дефекации, неудовлетворенность дефекацией (чувство неполного опорожнения кишечника), потребность в ручном пособии для облегчения дефекации.

Сбор анамнеза пациента с хроническим запором должен включать оценку сопутствующих заболеваний с целью исключения вторичных причин запора

Таблица 1. Заболевания и состояния, ассоциированные с развитием хронического запора

Заболевания кишечника	Колоректальный рак Дивертикулёз Геморрой Ректоцеле Анальная трещина Вентральная грыжа Злокачественное поражение окружающих тканей с компрессией толстой кишки Послеоперационные нарушения
Метаболические состояния	Сахарный диабет Гипотиреоз Гиперпаратиреоз Гиперкальциемия Гипокалиемия Гипомагниемия Уремия Отравление тяжелыми металлами
Системные заболевания	Амилоидоз Склеродермия
Неврологические заболевания и невропатии	Болезнь Паркинсона Дегенеративные заболевания Деменция Травма или опухоль спинного мозга Цереброваскулярная болезнь Рассеянный склероз Автономная невропатия
Заболевания сердца	Хроническая сердечная недостаточность

Table 1. Diseases and states associated with chronic constipation

Bowel diseases	Colorectal cancer Diverticulosis Haemorrhoids Rectocele Anal fissure Ventral hernia Surrounding tissue malignancy with colon compression Postoperative disorders
Metabolic conditions	Diabetes mellitus Hypothyroidism Hyperparathyroidism Hypercalcaemia Hypokalaemia Hypomagnesaemia Uraemia Heavy metal poisoning
Systemic disorders	Amyloidosis Scleroderma
Neurological diseases and neuropathies	Parkinson's disease Degenerative diseases Dementia Spinal cord injury or tumour Cerebrovascular disease Multiple sclerosis Autonomic neuropathy
Heart diseases	Chronic heart failure

(табл. 1), анализ принимаемых лекарственных препаратов ввиду того, что многие из них могут приводить к развитию или усилению симптомов запора (табл. 2). Не рекомендовано назначение пациентам с хроническим запором лекарственных средств с антихолинергической активностью, пероральных препаратов железа, опиатов, верапамила, алюминийсодержащих антацидов при наличии соответствующей альтернативы [40]. Следует уточнять информацию о приеме слабительных препаратов, в том числе в форме суппозиториев, и клизм. Длительное применение стимулирующих слабительных в высоких дозах может замедлять транзит по толстой кишке. Необходимо уточнять личный и семейный анамнез колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника, информацию о предшествующем выполнении колоноскопии.

Оценка функциональной активности, наличия когнитивных нарушений и симптомов депрессии, пищевых привычек, объема потребляемой жидкости и социальной ситуации является необходимой частью обследования пациентов пожилого и старческого возраста [15, 41]. Пациенты могут не испытывать чувство жажды даже при обезвоживании. Оценить уровень потребления жидкости можно, ориентируясь на показатели суточного диуреза, эластичности кожи и влажность слизистой оболочки полости рта. Трудности с пережевыванием пищи

приводят к недостаточному потреблению клетчатки и замедлению времени транзита по кишечнику. Хронический запор, связанный со снижением физической активности, наиболее часто встречается у пациентов с синдромом старческой астении и зависимостью от посторонней помощи [42]. Так, если время транзита по толстой кишке в норме у пожилого человека составляет до 5 дней, то у пациентов с синдромом старческой астении может увеличиваться до 8 дней [43]. Задержка фекалий в кишечнике приводит к формированию более твердого кала за счет абсорбции воды, что усугубляет запор. Кроме того, низкая физическая активность является одним из важнейших факторов развития и прогрессирования саркопении. Саркопения может быть связана с нарушением акта дефекации за счет снижения мышечной силы и мобильности пациента, развития атрофии мышц живота и затруднения задержки дыхания во время акта дефекации.

Тяжесть запора положительно коррелирует с наличием и выраженностью когнитивных расстройств [44]. Пациенты с деменцией часто не предъявляют жалобы на наличие симптомов запора и вместо этого могут демонстрировать агрессивное поведение, что приводит к назначению антипсихотических препаратов и, как следствие, усугублению симптомов запора [45, 46].

Таблица 2. Лекарственные препараты, способствующие формированию хронического запора

Антагонисты 5-HT ₃ рецепторов: ондансетрон
Анальгетики: опиаты, трамадол
Антихолинергические агенты
Нестероидные противовоспалительные средства: ибупрофен
Трициклические антидепрессанты ^а : амитриптилин
Другие антидепрессанты: ингибиторы моноаминоксидазы
Антипаркинсонические препараты: бензотропин
Другие противопаркинсонические препараты, агонисты дофамина
Нейролептики: аминазин
Спазмолитики: дицикломин
Другие спазмолитики: мебеверин, масло мяты перечной
Антигистаминные препараты ^а : димедрол
Антиконвульсанты ^а : карбамазепин
Блокаторы кальциевых каналов: верапамил, нифедипин
Диуретики ^{а,б} : фуросемид
Препараты центрального действия: клонидин
Антиаритмические препараты: амиодарон
Бета-блокаторы: атенолол
Секвестранты желчных кислот: холестирамин, коlestипол
Катионосодержащие агенты
Алюминий содержащие антациды, сукральфат
Кальций
Препараты железа: сульфат железа
Висмут
Химиотерапевтические агенты: винкристин
Алкилирующие агенты: циклофосфамид
Разные соединения: сульфат бария, полистирольные смолы
Препараты, используемые в эндокринологии: памидронат и алендроновая кислота
Симпатомиметики: эфедрин, тербуталин
Другие антипсихотические средства: клозепин, галоперидол, рисперидон

Примечание: ^а — препараты, связь которых с запором продемонстрирована в исследованиях в различных группах населения; ^б — препараты, связь которых с запором, возможно, обусловлена электролитными расстройствами.

Вклад в развитие хронического запора вносят и психологические факторы, оказывая влияние на сенсорную систему, моторную активность и секрецию желудочно-кишечного тракта [42, 47]. Неподходящие условия для посещения

Table 2. Chronic constipation-contributing drugs

5-HT ₃ receptor antagonists: Ondansetron
Analgesics: opiates, tramadol
Anticholinergic agents
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Ibuprofen
Tricyclic antidepressants ^a : Amitriptyline
Other antidepressants: Monoamine oxidase inhibitors
Antiparkinsonian drugs: Benzotropine
Other antiparkinsonian drugs, Dopamine agonists
Neuroleptics: Aminazin
Antispasmodics: Dicyclomine
Other antispasmodics: Mebeverine, peppermint oil
Antihistamines ^a : Dimedrol
Anticonvulsants ^a : Carbamazepine
Calcium channel blockers: Verapamil, Nifedipine
Diuretics ^{a,b} : Furosemide
Centrally acting drugs: Clonidine
Antiarrhythmic agents: Amiodarone
Beta blockers: Atenolol
Bile acid sequestrants: Cholestyramine, Colestipol
Cationic agents
Aluminium-containing antacids, Sucralfate
Calcium
Iron preparations: Ferric sulphate
Bismuth
Chemotherapeutic agents: Vincristine
Alkylating agents: Cyclophosphamide
Miscellaneous compounds: Barium sulphate, polystyrene resins
Endocrinology drugs: Pamidronate and Alendronic acid
Sympathomimetics: Ephedrine, Terbutaline
Other antipsychotics: Clozapine, Haloperidol, Risperidone

Note: ^a — constipation-associated drugs demonstrated in cross-cohort studies; ^b — constipation-associated drugs with putative electrolyte-disorder interlink.

туалета, отсутствие возможности уединения, потребность в посторонней помощи усугубляют проблемы с дефекацией. Тревога и депрессия, связанные с тяжелыми заболеваниями, потерей близких и социальной изоляцией, а также неблагоприятные

жизненные события оказывают негативное влияние на качество жизни, приводят к снижению физической активности и тесно ассоциированы с развитием хронического запора. Важно оценивать наличие социальной поддержки, в том числе заботу и эмпатию со стороны близких [48].

Диагностика

Обязательные методы исследования

Физическое обследование пациентов с запором должно включать поверхностную и глубокую пальпацию живота, исследование аноректальной области, что позволяет выявить рубцы, свищи, трещины заднего прохода, наружный геморрой, кожную эритему или экскориацию.

Проведение рутинных лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови с определением уровня глюкозы, электролитов, кальция, тиреотропного гормона, исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом) позволяет выявить причины развития вторичных запоров и симптомы «тревоги» (табл. 3), указывающие на необходимость проведения колоноскопии [7, 15].

Всем пациентам с хроническим запором следует проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Рекомендуются консультация

врача-проктолога с целью исключения свищей, трещин заднего прохода, рубцовых изменений, новообразований в прямой кишке, внутреннего геморроя, копростазы, ректоцеле, уточнения состояния мышц тазового дна. Консультация гинеколога и при необходимости ультразвуковое исследование органов малого таза должно быть выполнено у женщин в постменопаузе с локализованными болями в нижних отделах живота, вздутием или распирающим животом с целью исключения органической патологии малого таза.

При выявлении симптомов «тревоги» (табл. 3) пациенту должны быть проведены эзофагогастро-дуоденоскопия и колоноскопия с целью исключения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и колоректального рака. С помощью эндоскопического исследования можно диагностировать меланоз толстой кишки, являющийся результатом длительного применения слабительных препаратов антрахинонового ряда. При наличии противопоказаний к эзофагогастро-дуоденоскопии и/или колоноскопии следует рассмотреть возможность проведения неинвазивных методов обследования — мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и виртуальной колоноскопии.

При наличии ограничений функциональной активности и низкой ожидаемой продолжительности

Таблица 3. Симптомы «тревоги» у пациентов с хроническим запором

Жалобы и анамнез: • непреднамеренная потеря массы тела • постоянная боль в животе • семейный или личный анамнез колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника • внезапное начало • тяжелый стойкий запор, не поддающийся терапии
Физикальное обследование: • повышение температуры тела • патологические симптомы (гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия)
Лабораторные показатели: • кровь в кале (при отсутствии документированного кровоточащего геморроя или анальных трещин) • лейкоцитоз • анемия • повышение скорости оседания эритроцитов

Table 3. “Alarms” in chronic constipation patients

Complaints and history: • sudden weight loss • persistent abdominal pain • familial or personal history of colorectal cancer or inflammatory bowel disease • outbreaking onset • refractory severe persistent constipation
Physical examination: • increased body temperature • pathology symptoms (hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy)
Laboratory findings: • faecal blood (at absent bleeding haemorrhoids or anal fissures) • leucocytosis • anaemia • increased erythrocyte sedimentation rate

жизни пациента принимать решение относительно объема инструментальных обследований необходимо в индивидуальном порядке, учитывая возможные риски и потенциальную пользу.

Дополнительные методы исследования

При отсутствии эффекта от приема слабительных препаратов целесообразно рассмотреть проведение дополнительных методов исследования.

Аноректальная манометрия позволяет получить информацию о тоне аноректального мышечного комплекса и скоординированности их сокращений. Пациента просят натужиться, как при дефекации. В норме должно происходить скоординированное с расслаблением наружного анального сфинктера увеличение давления в прямой кишке. Отсутствие координации в этих действиях указывает на наличие диссинергии мышц тазового дна [49].

Тест изгнания баллона. Для выполнения теста используется резиновый баллон, который вводится в прямую кишку и наполняется 50–100 мл физиологического раствора. Затем пациента просят эвакуировать баллон. В норме у пациента получается это сделать без труда. Данное исследование рекомендуется для выявления диссинергии мышц тазового дна. Тест не может использоваться в качестве «золотого стандарта» для диагностики диссинергической дефекации, и результаты его должны сравниваться с данными других аноректальных тестов [49].

Исследование транзита по кишечнику. Используется метод рентгеноконтрастных маркеров, позволяющий оценить двигательную функцию кишечника. Предварительно пациент отказывается от приема слабительных и постановки клизм, которые воздействуют на кишечную моторику. На фоне диеты, обогащенной клетчаткой (20–30 г/день), в течение нескольких дней он получает вместе с завтраком рентгеноконтрастные маркеры. Если через 5 дней по данным обзорной рентгенограммы брюшной полости в прямой кишке остается более 20 % рентгеноконтрастного материала, это говорит о нарушении эвакуаторной функции [50].

Дефекография или эвакуационная проктография. Рентгенологический контрастный метод, который позволяет оценить состояние аноректальной области во время дефекации, определить, достигнуто ли полное опорожнение прямой кишки, провести измерение аноректального угла, а также выявить ректоцеле, инвагинацию и выпадение слизистой оболочки прямой кишки. Около 150 мл бария вводится в прямую кишку и используется для моделирования стула. Рентгеновские снимки выполняют, когда пациент находится в состоянии покоя и при произвольном анальном сокращении во время дефекации [49].

Ирригоскопия с двойным контрастированием позволяет исключить органическую патологию толстой кишки, долихо- и мегаколон, оценить расположение толстой кишки для исключения

нарушения положения, фиксации (неполная ротация) и осложнений, которые могут быть вызваны ими: инвагинация, узлообразование, заворот. Дополнительно оцениваются уровни расположения правого и левого изгибов, протяженность и ширина просвета, выраженность гаустрации толстой кишки. Снимки выполняются в горизонтальном и вертикальном положениях.

Лечение хронического запора

Выбор лечебной тактики при запоре зависит от причины, лежащей в его основе, данных анамнеза и получаемой лекарственной терапии, общего клинического состояния, когнитивного статуса и уровня функциональной активности пациента. Необходимым начальным элементом коррекции хронического запора служит обучение и информирование пациента и его близких о факторах, лежащих в основе его развития, методах немедикаментозной и медикаментозной коррекции, а также возможных побочных эффектах лекарственных препаратов.

Перед назначением лекарственных препаратов для поддерживающей терапии необходима коррекция образа жизни и диеты, которые могут быть достаточными для облегчения симптомов хронического запора. В первую очередь рекомендуется увеличение потребления клетчатки. При отсутствии эффекта к терапии добавляют и титруют до клинического ответа осмотические слабительные. Стимулирующие слабительные и прокинетики следует назначать пациентам, резистентным к назначению клетчатки и осмотических слабительных.

Недостаточное потребление клетчатки служит одной из причин запора. Пищевые волокна, включаемые в рацион, подразделяют на растворимые (например, псиллиум, пектин) и нерастворимые (отруби, метилцеллюлоза, поликарбофил). Пищевые волокна увеличивают частоту актов дефекации у больных с хроническим запором. Рекомендуемое ежедневное потребление клетчатки составляет от 20 до 35 г. Если потребление клетчатки существенно меньше этого, пациентам следует рекомендовать увеличить потребление богатых клетчаткой продуктов, таких как отруби, фрукты, овощи, шпинат и другую зелень. Прием пищевых волокон рекомендован START-критериями при дивертикулезе кишечника с хроническими запорами у пациентов пожилого возраста [40]. Целесообразно постепенно увеличивать потребление клетчатки (на 5 г в день в течение недели с последующим увеличением через неделю до достижения рекомендуемой суточной нормы). Слишком быстрое добавление клетчатки в рацион может привести к чрезмерному газообразованию и вздутию живота [51].

При недостаточной эффективности диетических мер рекомендуется применение псиллиума — оболочки семян подорожника *Plantago ovata* [52]. Показано, что псиллиум больные переносят лучше,

чем пшеничные отруби. Доказана высокая эффективность псиллиума в лечении хронического запора у пожилых пациентов. Согласно результатам обзора, включавшего 31 исследование по изучению эффективности различных слабительных средств у лиц пожилого возраста, при назначении псиллиума ежедневного стула удалось добиться практически у всех больных, при этом по эффективности псиллиум не уступал макроголу, но значительно превосходил лактулозу [53].

К продуктам с высоким содержанием пектина относят яблоки, груши, абрикосы, вишню, цитрусовые, нектарины, персики, свеклу, морковь, картофель. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 80 пациентов с запором с медленным транзитом было показано, что 4-недельное применение 24 г пектина в день ускоряло транзит по кишке и облегчало симптомы запора [54]. Рекомендаций по правильному использованию пектина нет, однако большинство производителей рекомендуют суточную дозу от 1000 до 1400 мг, при этом дозу надо принимать за 30 минут до еды для лучшего связывания с водой, жирами и углеводами в кишечнике. Желательно начинать с половинных доз пектина в течение первых нескольких недель с постепенным увеличением по мере его переносимости.

Физические упражнения необходимы при хроническом запоре, причем систематический обзор и метаанализ девяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 680 участников подтверждают их пользу и целесообразность [55]. Пациентов следует поощрять к увеличению физической активности по мере переносимости начиная с простой рекомендации совершать 20-минутную прогулку ежедневно. При наличии у пациента когнитивных нарушений или высокого риска падений следует рекомендовать выполнение упражнений под наблюдением и прогулки в сопровождении.

Обучение пользования туалетом

Важно обучить пациентов соблюдать режим посещения туалета, а именно: регулярную, неторопливую дефекацию, немедленную реакцию на ощущение потребности в дефекации (вызов дефекации), получение соответствующей помощи для доступа в туалет и недопущение длительного натуживания [7]. Туалеты должны быть спроектированы таким образом, чтобы быть устойчивыми и обеспечить поддержку верхней части тела, снизив тем самым риск падений. Сиденья должны быть мягкими, чтобы предотвратить развитие пролежней. Кроме того, в туалете должны быть условия для очищения промежности [56].

Пересмотр лекарственной терапии

При неэффективности мероприятий по коррекции питания и образу жизни следует провести пересмотр лекарственных препаратов, которые могут приводить к запору, и их отмену, если это возможно, но только по согласованию с назначившим их специалистом [57]. Если общие мероприятия

недостаточно эффективны в устранении симптомов запора, то рекомендуется назначить слабительные средства.

Фармакологические методы лечения

Слабительные средства обычно требуются для лечения хронического запора у пожилых людей в случае неспособности добиться облегчения симптомов посредством изменения образа жизни и диеты [59].

Осмотические слабительные средства создают осмотическое давление в просвете толстой кишки, притягивая таким образом воду и электролиты и вызывая повышение внутрипросветного давления и объема. Осмотические слабительные вызывают размягчение стула и увеличение его объема [54]. Использование нерастворимых сахаров (лактолоза) безопасно и эффективно у пожилых пациентов. Прием лактулозы в суточной дозе 15 г является разумным ранним фармакологическим вариантом лечения хронического запора у пожилых пациентов [58].

Другой группой осмотических слабительных средств являются составы на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ). ПЭГ состоит из органических изосмотических неабсорбируемых полимеров, которые действуют не за счет изменения осмотического обмена, а за счет удерживания воды, поступающей с пищей, в просвете кишечника, тем самым увеличивая массу фекалий и снижая консистенцию стула [59]. Составы на основе ПЭГ изначально использовали для очистки толстой кишки перед колоноскопией. Позже было показано, что они также эффективны при хроническом запоре у пожилых людей [60–63], больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, почечной и печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Составы на основе ПЭГ назначают в форме порошка начиная с суточной дозы 17 г, которую можно постепенно увеличивать при необходимости и хорошей переносимости [64]. Эти препараты, как правило, эффективны и безопасны для пожилых людей. Некоторые составы на основе ПЭГ содержат натрий и калий, однако нет указаний, могут ли они приводить к нарушению электролитного баланса у пожилых пациентов [52]. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения ПЭГ — до 17 месяцев. При курсовом лечении ПЭГ был отмечен эффект последствия в виде сохранения нормальной функции кишечника после отмены препарата [1].

Стимулирующие слабительные средства.

Самые известные и наиболее изученные стимулирующие слабительные — бисакодил и пикосульфат натрия. В двух рандомизированных клинических исследованиях с участием в общей сложности 735 пациентов первичной медико-санитарной помощи использование пикосульфата натрия или бисакодила в средней дозе 10 мг в день показало облегчение

симптомов хронического запора и улучшение качества жизни [65, 66]. Тем не менее количество высококачественных рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности стимулирующих слабительных средств у пожилых людей, ограничено. Однако, основываясь на обширном опыте применения бисакодила и пикосульфата натрия, данные препараты могут быть добавлены к осмотическим слабительным в минимально возможных дозах (5 мг) не чаще 2–3 раз в неделю под контролем уровня электролитов в крови [67, 68]. Несмотря на обычное использование сенны, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие ее эффективность с плацебо, отсутствуют.

Масла для перорального приема. Согласно критериям Бирса следует избегать перорального приема масел для борьбы с запорами в связи с риском аспирационных осложнений и побочных эффектов, а также ввиду доступности более безопасных альтернатив [69].

Суппозитории и клизмы могут быть назначены маломобильным пожилым пациентам для улучшения дефекации и предупреждения копростазов [68]. Суппозитории (например, с глицерином или бисакодилом) помогают инициировать или облегчить дефекацию. Их можно использовать самостоятельно или в сочетании с другими слабительными средствами. Клизмы целесообразно проводить по мере необходимости, особенно при затрудненной дефекации во избежание копростазов. Пациентам пожилого возраста рекомендуют клизмы на водной основе [68]. Клизмы с мыльной пеной не рекомендуются, так как они могут вызвать повреждение слизистой оболочки прямой кишки.

Агонисты 5HT₄ (прукалоприд). Прукалоприд — высокоселективный агонист рецептора 5-HT₄. Действие на моторику кишечника обусловлено селективностью и высоким сродством прукралоприда к серотониновым 5-HT₄-рецепторам с обнадеживающими профилями безопасности и переносимости [70]. В клинических испытаниях было показано, что прукралоприд сокращает время прохождения содержимого через кишечник, устраняет симптомы хронического запора и улучшает качество жизни, главным образом у женщин [70, 71]. Прукалоприд, как правило, хорошо переносится. Наиболее частые побочные эффекты — головная боль, тошнота, боли в животе и диарея — являются транзиторными, возникают в основном в первый день применения и не требуют отмены препарата [72]. Для лиц старше 65 лет терапию следует начинать с 1 мг 1 раз в день с возможной перспективой увеличения дозы до 2 мг [73, 74]. Было проведено еще одно исследование для определения безопасности прукралоприда у пожилых пациентов с хроническим запором, проживающих в домах престарелых. Большинство пациентов, включенных в это исследование, имели в анамнезе

сердечно-сосудистые заболевания. Только у одной женщины, у которой был установлен кардиостимулятор, наблюдалось удлинение интервала QT по сравнению с исходным уровнем [75]. Следует соблюдать осторожность при назначении прукралоприда у пациентов с нарушением функции печени и почек — не повышать дозу препарата более 1 мг.

Периферически действующие μ -опиоидные антагонисты. К этой группе относят препараты метилналтрексон, алвимопан и налоксегол. Опиоидные анальгетики, связываясь с μ -опиоидными рецепторами в желудочно-кишечном тракте, приводят к увеличению абсорбции жидкости и снижению моторики. Систематический обзор и метаанализ показал, что μ -опиоидные антагонисты являются эффективными и безопасными препаратами при лечении пациентов с хроническим опиоид-индуцированным запором [76]. Метилналтрексон вводится подкожно, он эффективен при опиоидном запоре у пациентов паллиативного профиля с симптомами, резистентными к другим слабительным средствам. Метилналтрексон не следует применять у пациентов с кишечной непроходимостью и следует с осторожностью применять у пациентов со злокачественными новообразованиями кишечника. Периферически действующие μ -опиоидные антагонисты являются дорогостоящими и могут быть назначены только тогда, когда другие варианты неэффективны.

Осложнения терапии слабительными

Лаксативная болезнь — распространенное осложнение, наблюдаемое у пациентов, долгое время принимающих слабительные препараты на основе растительного сырья (алкалоидов сенны или крушины) и многие средства синтетической природы (бисакодил, пикосульфат натрия и др.). Характеризуется как местными (кишечными), так и общими расстройствами, связанными с нарушением водного, электролитного и витаминного баланса [77]. Одним из наиболее частых является меланоз (темный цвет слизистой оболочки толстой кишки) — типичная эндоскопическая находка у пациентов, длительно принимающих стимулирующие слабительные, описаны также водно-электролитные расстройства с гипокалиемией, усиливающиеся (или появляющиеся) боли в животе (постоянные или в виде колик), вздутие живота, жжение в анальном отверстии, обильный водянистый стул, сменяющийся усилением запоров.

Другие методы лечения запоров у пожилых пациентов

Трансанальное орошение (трансанальная ирригация) может быть рассмотрена у пациентов с функциональным хроническим запором при неэффективности медикаментозной терапии. Рекомендовано как безопасный метод лечения запоров и недержания кала у больных с нейрогенной дисфункцией кишечника [78]. Процедура

проводится специально обученным медперсоналом через день с применением трансанальной ирригационной системы. Несмотря на то что трансанальное орошение приводит к улучшению функции кишечника и качества жизни, более одной трети пациентов прекращают лечение в течение первого года после начала лечения, половина из них отмечают недостаточный или неадекватный ответ [79].

Иглокалывание. N.J. Muchtar и соавт. показали эффективность иглокалывания при лечении запоров в гериатрической практике. Использование мануальной акупунктуры позволяет уменьшить интенсивность боли в животе при хроническом запоре, что приводит к улучшению качества жизни [80].

Рефлексотерапия стоп. В рандомизированном клиническом исследовании В.Е. Inkaya и соавт. показали, что рефлексотерапия стоп снижает тяжесть хронического запора, увеличивает скорость опорожнения кишечника и улучшает качество жизни людей пожилого возраста [81].

Реабилитация тазового дна (биологическая обратная связь). Метод биологической обратной связи (биофидбэк) — методика, используемая для тренировки мышц тазового дна с помощью визуальных или слуховых сигналов, для обратной связи с поведением пациента. В настоящее время биологическая обратная связь полезна в основном пациентам с диссинергией тазового дна (анизмус). В течение первого года его эффективность составляет до 70–80 % [7]. Однако исследований, выполненных для оценки эффективности биологической

обратной связи у пожилых пациентов, недостаточно, и решение должно быть индивидуальным для каждого пациента исходя из его когнитивного и физического статуса и возможности сотрудничества с терапевтом [68].

Чрескожная стимуляция большеберцового нерва включает в себя электрическую стимуляцию заднего большеберцового нерва на уровне голеностопного сустава, транскутанно через электроды, закрепленные на коже выше уровня сустава. Стимуляция большеберцового нерва может регулировать функцию мочеиспускания и дефекации за счет стимуляции крестцовых нервов. В исследовании у пациентов в возрасте старше 65 лет с менее чем тремя дефекациями в неделю проведение двусторонней чрескожной стимуляции большеберцового нерва три раза в неделю в течение 30 минут значительно снизило тяжесть запора. Этот простой в использовании и недорогой метод может быть применен пациентам гериатрического профиля, которых нельзя лечить с помощью коррекции диеты и/или других медицинских вмешательств [82].

Хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство (колэктомия с илеоанальным анастомозом) может быть рассмотрено только при тяжелых рефрактерных запорах. Согласно результатам метаанализа [83], риск осложнений в послеоперационном периоде достигает 24 %, в связи с чем не рекомендуется проведение колэктомии ослабленным пожилым пациентам с тяжелым хроническим запором из-за высокого риска смертности.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И., и соавт. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2020;30(6):69–85. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85> [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(6):69–85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>
2. Bove A., Pucciani F., Bellini M., Battaglia E., Bocchini R., Altomare D.F., et al. Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: diagnosis). World J Gastroenterol. 2012;18(14):1555–64. DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1555
3. Bove A., Bellini M., Battaglia E., Bocchini R., Gambaccini D., Bove V., et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). World J Gastroenterol. 2012;18(36):4994–5013. DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.4994
4. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016;150:1257–61.
5. Abdul Wahab P., Mohd Yusoff D., Abdul Kadir A., Ali S.H., Lee Y.Y., Kueh Y.C. Psychometric evaluation of a newly developed Elderly Constipation Impact Scale. 2020;8:e8581. DOI: 10.7717/peerj.8581
6. Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Hinkel U., Helfrich I., et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. Alim Pharmacol Ther. 2008;28(7):917–30.
7. Mari A., Mahamid M., Amara H., Baker F.A., Yacobi A. Chronic Constipation in the Elderly Patient: Updates in Evaluation and Management. Korean J Fam Med. 2020;41(3):139–45. DOI: 10.4082/kjfm.18.0182
8. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. BMC Gastroenterol. 2015;15:130. DOI: 10.1186/s12876-015-0366-3
9. Norton C. Constipation in older patients: effects on quality of life. Br J Nurs. 2006;15(4):188–92. DOI: 10.12968/bjon.2006.15.4.20542
10. Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. Aging (Milano). 1991;3(2):161–70. DOI: 10.1007/BF03323997
11. Dennison C., Prasad M., Lloyd A., Bhattacharyya S.K., Dhawan R., Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. Pharmacoeconomics. 2005;23(5):461–76. DOI: 10.2165/00019053-200523050-00006
12. Sundbøll J., Szépligeti S.K., Adelborg K., Szentkúti P., Gregersen H., Sørensen H.T. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matched cohort study. BMJ Open. 2020;10(9):e037080. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037080
13. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K., Thomas F., Lu J.L., Yamagata K., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. Atherosclerosis. 2019;281:114–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021

14. Lian W.Q., Li F.J., Huang H.X., Zheng Y.Q., Chen L.H. Constipation and risk of urinary incontinence in women: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019;30(10):1629–34. DOI: 10.1007/s00192-019-03941-w
15. Zheng S., Yao J. Chinese Geriatric Society, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics. Expert consensus on the assessment and treatment of chronic constipation in the elderly. *Aging Med (Milton).* 2018;1(1):8–17. DOI: 10.1002/agm2.12013
16. Glia A., Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(11):1083–9. DOI: 10.3109/00365529709002985
17. Camilleri M., Lee J.S., Viramontes B., Bharucha A.E., Tangalos E.G. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(9):1142–50. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04793.x
18. Yu S.W., Rao S.S. Anorectal physiology and pathophysiology in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2014;30(1):95–106. DOI: 10.1016/j.cger.2013.10.003
19. Hanani M., Fellig Y., Udassin R., Freund H.R. Age-related changes in the morphology of the myenteric plexus of the human colon. *Auton Neurosci.* 2004;113(1–2):71–8. DOI: 10.1016/j.autneu.2004.05.007
20. Koch T.R., Carney J.A., Go V.L., Szurszewski J.H. Inhibitory neuropeptides and intrinsic inhibitory innervation of descending human colon. *Dig Dis Sci.* 1991;36(6):712–8. doi: 10.1007/BF01311226
21. Bernard C.E., Gibbons S.J., Gomez-Pinilla P.J., Lurken M.S., Schmalz P.F., Roeder J.L., et al. Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(7):746–e46. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01245.x
22. Lagier E., Delvaux M., Vellas B., Fioramonti J., Bueno L., Albarede J.L., Frexinos J. Influence of age on rectal tone and sensitivity to distension in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11(2):101–7. DOI: 10.1046/j.1365-2982.1999.00145.x
23. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis.* 2007;25(2):112–7. DOI: 10.1159/000099474
24. Madsen J.L., Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age Ageing.* 2004;33(2):154–9. DOI: 10.1093/ageing/afh040
25. Wiskur B., Greenwood-Van Meerveld B. The aging colon: the role of enteric neurodegeneration in constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):507–12. DOI: 10.1007/s11894-010-0139-7
26. Evans J.M., Fleming K.C., Talley N.J., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J. Relation of colonic transit to functional bowel disease in older people: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(1):83–87. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb01018.x
27. Meier R., Beglinger C., Dederding J.P., Meyer-Wyss B., Fumagalli M., Rowedder A., et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil.* 1995;7(4):235–8. DOI: 10.1111/j.1365-2982.1995.tb00231.x
28. Nullens S., Nelsen T., Camilleri M., Burton D., Eckert D., Iturrino J., et al. Regional colon transit in patients with dys-synergic defecation or slow transit in patients with constipation. *Gut.* 2012;61(8):1132–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301181
29. Shin A., Camilleri M., Nadeau A., Nullens S., Rhee J.C., Jeong I.D., Burton D.D. Interpretation of overall colonic transit in defecation disorders in males and females. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(6):502–8. DOI: 10.1111/nmo.12095
30. Bannister J.J., Abouzekry L., Read N.W. Effect of aging on anorectal function. *Gut.* 1987;28(3):353–7. DOI: 10.1136/gut.28.3.353
31. Laurberg S., Swash M. Effects of aging on the anorectal sphincters and their innervation. *Dis Colon Rectum.* 1989;32(9):737–42. DOI: 10.1007/BF02562120
32. McHugh S.M., Diamant N.E. Effect of age, gender, and parity on anal canal pressures. Contribution of impaired anal sphincter function to fecal incontinence. *Dig Dis Sci.* 1987;32(7):726–36. DOI: 10.1007/BF01296139
33. Orr W.C., Chen C.L. Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(6):G1226–31. DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2002
34. Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1582–91; quiz 1581, 1592. DOI: 10.1038/ajg.2011.164
35. Bharucha A.E. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):709–31. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.07.001
36. Locke G.R. 3rd, Pemberton J.H., Phillips S.F. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1766–78. DOI: 10.1053/gast.2000.20392
37. Talley N.J., Fleming K.C., Evans J.M., O'Keefe E.A., Weaver A.L., Zinsmeister A.R., Melton L.J. 3rd. Constipation in an elderly community: a study of prevalence and potential risk factors. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(1):19–25.
38. Talley N.J., Jones M., Nuyts G., Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1107–11. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x
39. Bouras E.P., Tangalos E.G. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(3):463–80. doi: 10.1016/j.gtc.2009.06.001
40. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–8. DOI: 10.1093/ageing/afu145
41. Kyle G. A guide to managing constipation: Part two. *Nurs Times.* 2007;103(19):42–3.
42. Gallegos-Orozco J.F., Foxx-Orenstein A.E., Storer S.M., Stoa J.M. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):18–25; quiz 26. DOI: 10.1038/ajg.2011.349
43. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol.* 2005;100 (Suppl 1):S1–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50613_1.x
44. Chen C.L., Liang T.M., Chen H.H., Lee Y.Y., Chuang Y.C., Chen N.C. Constipation and Its Associated Factors among Patients with Dementia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):9006. DOI: 10.3390/ijerph17239006
45. McCrea G.L., Miaskowski C., Stotts N.A., Macera L., Varma M.G. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(4):737–45. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.016
46. Talley N.J., Jones M., Nuyts G., Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1107–11. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x
47. Zhu L.M., Fang X.C., Liu S., Zhang J., Li Z.S., Hu P.J., Gao J., Xin H.W., Ke MY. Multi-centered stratified clinical studies for psychological and sleeping status in patients with chronic constipation in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(32):2243–6.
48. Van Oudenhove L., Vandenbergh J., Demyttenaere K., Tack J. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: a historical perspective. *Digestion.* 2010;82(4):201–10. DOI: 10.1159/000269822
49. Bharucha A.E. Update of tests of colon and rectal structure and function. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(2):96–103. DOI: 10.1097/01.mcg.0000196190.42296.a9
50. Metcalf A.M., Phillips S.F., Zinsmeister A.R., MacCarty R.L., Beart R.W., Wolff B.G. Simplified

- assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987;92(1):40–7. DOI: 10.1016/0016-5085(87)90837-7
51. Gandell D., Straus S.E., Bundookwala M., Tsui V., Alibhai S.M. Treatment of constipation in older people. *CMAJ*. 2013;185(8):663–70. DOI: 10.1503/cmaj.120819
 52. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al.; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109 (Suppl 1):S2–26; quiz S27. DOI: 10.1038/ajg.2014.187
 53. Fleming V., Wade W.E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(6):514–50. DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0
 54. Xu L., Yu W., Jiang J., Li N. Clinical benefits after soluble dietary fiber supplementation: a randomized clinical trial in adults with slow-transit constipation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(48):3813–6.
 55. Gao R., Tao Y., Zhou C., Li J., Wang X., Chen L., et al. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(2):169–77. DOI: 10.1080/00365521.2019.1568544
 56. Spinzi G.C. Bowel Care in the Elderly. *Dig Dis*. 2007;25:160–5.
 57. Gwee K.A., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S., Chua A.S., Myung S.J., Rajindrajith S., et al. Primary Care Management of Chronic Constipation in Asia: The ANMA Chronic Constipation Tool. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):149–60. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.2.149
 58. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007570. DOI: 10.1002/14651858.CD007570.pub2. PMID: 20614462
 59. De Giorgio R., Cestari R., Corinaldesi R., Stanghellini V., Barbara G., Feliciani C., et al. Use of macrogol 4000 in chronic constipation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(8):960–6.
 60. Culbert P., Gillett H., Ferguson A. Highly effective new oral therapy for faecal impaction. *Br J Gen Pract*. 1998;48(434):1599–600.
 61. Chen C.C., Su M.Y., Tung S.Y., Chang F.Y., Wong J.M., Geraint M. Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1595–602. DOI: 10.1185/030079905X65385
 62. Dipalma J.A., Cleveland M.V., McGowan J., Herrera J.L. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1436–41. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01199.x
 63. Sobrado C. W., Corrêa Neto I.J.F., Pinto R.A., Sobrado L.F., Nahas S. C., Cecconello I. Diagnosis and treatment of constipation: a clinical update based on the Rome IV criteria. *J. Coloproctol. (Rio J.)*. 2018; 38(2):137–44. DOI: 10.1016/j.jcol.2018.02.003
 64. Chaussade S., Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:165–72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01390.x
 65. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E., et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:897–903. DOI: 10.1038/ajg.2010.41
 66. Kamm M.A., Mueller-Lissner S., Wald A., Richter E., Swallow R., Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:577–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.026
 67. Bouras E.P., Tangalos E.G. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:463–80. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.06.001
 68. Rao S.S., Go J.T. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging*. 2010;5:163–71. DOI: 10.2147/cia.s8100
 69. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. DOI: 10.1111/jgs.15767
 70. Muller-Lissner S., Rykx A., Kerstens R., Vandeplasse L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:991–8. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01533.x
 71. Camilleri M., Piessevaux H., Yiannakou Y., Tack J., Kerstens R., Quigley E.M.M., et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2357–72. DOI: 10.1007/s10620-016-4147-9
 72. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. *Фарматека*. 2012;13:37–43[Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Modern algorithm of patient management in chronic constipation syndrome, a pharmacological outlook. *Farmateka*. 2012;13:37–43/]
 73. Quigley E.M. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(1):23–30; DOI: 10.1177/1756283X11423706
 74. Camilleri M., Deiteren A. Invited Review. Prucalopride for constipation. *Exp Opin Pharmacother*. 2010;11:451–61. DOI: 10.1517/14656560903567057
 75. Camilleri M., Beyens G., Kerstens R., Robinson P., Vandeplasse L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(12):1256–e117. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01398
 76. Nee J., Zakari M., Sugarman M.A., Whelan J., Hirsch W., Sultan S., et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1569–84.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.021
 77. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E., Zunker C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2010;70(12):1487–503. DOI: 10.2165/11898640-000000000-00000
 78. Dale M., Morgan H., Carter K., White J., Carolan-Rees G. Peristeen Transanal Irrigation System to Manage Bowel Dysfunction: A NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(1):25–34. DOI: 10.1007/s40258-018-0447-x
 79. Juul T., Christensen P. Prospective evaluation of transanal irrigation for fecal incontinence and constipation. *Tech Coloproctol*. 2017;21(5):363–371 DOI: 10.1007/s10151-017-2035-7
 80. Muchtar N.J., Helianthi D.R., Nareswari I. Effectiveness of Acupuncture for Management in a Hospitalized Geriatric Patient with Constipation. *Med Acupunct*. 2020;32(2):116–20. DOI: 10.1089/acu.2019.1401
 81. Inkaya B., Tuzer H. Effect of Reflexology on the Constipation Status of Elderly People. *Yonago Acta Med*. 2020;63(2):115–21. DOI: 10.33160/yam.2020.05.007
 82. Gokce A.H., Gokce F.S. Effects of bilateral transcutaneous tibial nerve stimulation on constipation severity in geriatric patients: A prospective clinical study. *Geriatric gerontology international*. 2020;20(2):101–5. DOI: 10.1111/ggi.13822
 83. Knowles C.H., Grossi U., Chapman M., Mason J. Surgery for constipation: Systematic review and practice recommendations. *Colorectal Dis*. 2017;19 Suppl 3:17–36. DOI: 10.1111/codi.13779

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой 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: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Мнацаканян Марина Генриковна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины; заведующая гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru;
119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1.

Остапенко Валентина Сергеевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; заведующая отделением гериатрической терапии Обособленного структурного подразделения — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Контактная информация: ostapenkovalent@yandex.ru;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1222-3351>,

Погромов Александр Павлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: pogromov.alexander@yandex.ru;
119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7426-4055>

Нековаль Валерий Михайлович — врач-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

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

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Контактная информация: kotovskaya_yv@rgnkc.ru;
129226 г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Marina G. Mnatsakanyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., of the Hospital Therapy No. 1 Chair, Head of the Gastroenterology Department of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mnatsakanyan_m_g@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Valentina S. Ostapenko* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Geriatric diseases Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

Contact information: ostapenkovalent@yandex.ru;
129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1222-3351>

Aleksandr P. Pogromov — Dr. Sci. (Med.), Prof., of the Hospital Therapy No. 1 Chair, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pogromov.alexander@yandex.ru;
119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, bld. 1.

Valeriy M. Nekoval — Coloproctologist of the Coloproctology and Minimally Invasive Surgery Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nekoval_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology Chair, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: polouektova@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Yulia V. Kotovskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Deputy Director of Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

Contact information: kotovskaya_yv@rgnkc.ru;
129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Рунихина Надежда Константиновна — доктор медицинских наук, заместитель директора по гериатрической работе Обособленного структурного подразделения — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; профессор кафедры болезней старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; главный внештатный специалист-гериатр Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: nkrunihina@rgnkc.ru;

129226 г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Шарашкина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением амбулаторной гериатрии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; доцент кафедры болезней старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Контактная информация: sharashkina@inbox.ru;

129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-4842>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; заведующая кафедрой болезней старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; главный внештатный гериатр Минздрава России.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru;

129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Беленков Юрий Никитич — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru;

119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1.

Nadezda K. Runikhina — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University, Deputy Director of Russian Clinical Gerontology Center.

Contact information: nkrunihina@rgnkc.ru;

129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>

Natalia V. Sharashkina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Outpatient Geriatric Department, Head of the General Geriatrics and Neurogeriatrics Laboratory, Russian Clinical Gerontology Center, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sharashkina@inbox.ru;

129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-4842>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of Surgery, Head of the Coloproctology and Minimally Invasive Surgery Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Aging Diseases Chair, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tkacheva@rgnkc.ru;

129226, Moscow, 1st Leonova str., 16.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Yuri N. Belenkov — Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Hospital Therapy No. 1 Chair, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6–1.

Поступила: 06.06.2021 Принята: 28.06.2021 Опубликовано: 30.09.2021

Submitted: 06.06.2021 Accepted: 28.06.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири

В.В. Цуканов*, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, Э.В. Каспаров, О.В. Смирнова

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири.

Материал и методы. В центральном районе г. Красноярска методом случайной выборки были отобраны и обследованы 1382 человека (684 мужчины и 698 женщин, средний возраст 40,6 года). Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировались в стандартном опроснике. Изжогу диагностировали согласно Монреальскому консенсусу. С учетом того что эндоскопическое обследование пациентов не проводилось, диспепсию рассматривали как «неисследованную диспепсию». Диспепсию определяли в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV. Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа.

Результаты. Распространенность изжоги в обследованной популяции была равна 12,4 %, неисследованной диспепсии — 21,1 %. Распространенность синдрома перекреста изжоги и неисследованной диспепсии в обследованной популяции составила 5 %. Неисследованная диспепсия регистрировалась у 40,4 % больных с изжогой и у 18,4 % лиц без изжоги ($p < 0,001$). Факторами риска синдрома перекреста были возраст старше 40 лет ($p = 0,002$), ожирение ($p = 0,002$), прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина ($p = 0,004$), курение табака ($p = 0,007$). Только 33,3 % пациентов с синдромом перекреста изжоги и неисследованной диспепсии систематически применяли для лечения ингибиторы протонной помпы и только 17,4 % больных — прокинетики.

Выводы. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги является реальным явлением в популяции г. Красноярска. Целесообразно обратить внимание на эту проблему для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: синдром перекреста, изжога, ГЭРБ, диспепсия, факторы риска

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Смирнова О.В. Синдром перекреста неисследованной диспепсии и изжоги в промышленном центре Восточной Сибири. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):21–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30>

Uninvestigated Dyspepsia and Heartburn Overlap Syndrome at Industrial Hub of Eastern Siberia

Vladislav V. Tsukanov*, Alexander V. Vasiutin, Julia L. Tonkikh, Eduard V. Kasparov, Olga V. Smirnova

Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. A study of the overlap syndrome of uninvestigated dyspepsia and heartburn at an industrial hub city of Eastern Siberia.

Materials and methods. A total of 1,382 subjects (684 men and 698 women, mean age 40.6 years) were randomly selected and examined for the central district of Krasnoyarsk. The clinical check-up and interviewing results were registered with a standard questionnaire. Heartburn was diagnosed as per the Montreal Consensus. Since no endoscopic patient examination had been performed, dyspepsia was assumed uninvestigated. Dyspepsia was diagnosed as per the Rome IV criteria. The study conduction complied with ethical standards. Each participant signed an informed examination consent, in accordance to the regulations by the World Medical Association's Declaration of Helsinki. The survey data were analysed with common statistical methods.

Results. Heartburn, uninvestigated dyspepsia and their overlap syndrome had prevalence of 12.4, 21.1 and 5% in study population, respectively. Uninvestigated dyspepsia was registered in 40.4% patients with and 18.4% — without heartburn ($p < 0.001$). The risk factors of overlap syndrome were age >40 years ($p = 0.002$), obesity ($p = 0.002$), nonsteroidal anti-inflammatory drug and/or aspirin intake ($p = 0.004$) and tobacco smoking ($p = 0.007$). Among total patients with the heartburn/uninvestigated dyspepsia overlap syndrome, only 33.3% systemically had proton pump inhibitors, and only 17.4% had a prokinetic therapy.

Conclusion. The heartburn/uninvestigated dyspepsia overlap syndrome is an actual issue in the Krasnoyarsk population. Attention is warranted to this problem to optimise treatment and prevention measures.

Keywords: overlap syndrome, heartburn, GERD, dyspepsia, risk factors

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

For citation: Tsukanov V.V., Vasiutin A.V., Tonkikh Ju.L., Kasparov E.V., Smirnova O.V. Uninvestigated Dyspepsia and Heartburn Overlap Syndrome at Industrial Hub of Eastern Siberia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):21–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-21-30>

Введение

Синдром перекреста функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) привлекает в последнее время огромное внимание. Большое значение придается установлению факта ассоциации частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (СРК) [1], что позволило выдвинуть концепцию универсальной патофизиологической модели, применимой к объяснению патогенеза различных функциональных расстройств [2, 3]. Известный бельгийский ученый Jan Tack в работе, опубликованной в 2021 г., указал, что функциональная диспепсия может рассматриваться как аналог СРК. Подобное мнение объясняется тем, что в патогенетических схемах этих заболеваний большое значение придается нарушению проницаемости стенки кишечника, развитию вялотекущего иммунного воспаления, которое меняет нервный сенсомоторный контроль [4]. Настойчиво высказывается точка зрения, что установление синдрома перекреста функциональных расстройств и вытекающая из него общность патогенетических механизмов в ближайшей перспективе приведут к существенному изменению тактики ведения пациентов [5]. Все это обуславливает актуальность нашего исследования.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в Центральном районе г. Красноярск. Для определения размеров выборки были получены избирательные списки взрослого населения Центрального района. Численность населения Центрального района в соответствии с данными списками составляла 75 722 человека. Минимальный объем репрезентативной выборки людей, которых предполагалось включить в исследование, был определен по следующей формуле [6]:

$$n = 1/(\Delta^2 + 1/N),$$

где n — объем выборки, N — объем генеральной совокупности, Δ — величина допустимой ошибки (в долях).

При объеме генеральной совокупности $N = 75\,722$ и величине допустимой ошибки 5 % ($\Delta = 0,05$) минимальный размер выборки составит: $n = 1/(0,05^2 + 1/75\,722) = 398$ человек. Для повышения достоверности выводов при анализе данных было решено увеличить выборку до 1 600 лиц (800 мужчин и 800 женщин). Требуемая выборка была отобрана при помощи таблицы случайных чисел. При этом выборка осуществлялась отдельно для мужчин и женщин и так же отдельно для каждой из возрастных групп, полученных при разбивке на десятилетние интервалы. Согласились участвовать и прошли обследование 1382 человека (684 мужчины и 698 женщин), отклик составил 86,4 %. Средний возраст обследованных лиц был равен 40,6 года. Половозрастной состав обследованных пациентов представлен в таблице 1.

Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировались в стандартном опроснике. Изжогу диагностировали согласно Монреальскому консенсусу на основании наличия жалоб на приносящее беспокойство чувство жжения в ретростеральной области с частотой 1–2 раза в неделю или чаще [7]. С учетом того что эндоскопическое обследование пациентов не применялось, в соответствии с рекомендациями Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) мы рассматривали диспепсию как «неисследованную диспепсию» (uninvestigated dyspepsia) [8]. Диспепсию определяли в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV. Под неисследованной диспепсией понимали возникновение в течение последних 3 месяцев клинических симптомов в эпигастральной области с дебютом не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза. Выделяли эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). ЭБС диагностировали при наличии беспокоящих (т.е. достаточно сильных, чтобы воздействовать на обычную активность) боли и/или жжения в эпигастральной области с периодичностью не менее 1 дня в неделю. ПДС характеризовался возникновением беспокоящей тяжести после приема пищи (т.е. достаточно сильной, чтобы влиять на обычную

Таблица 1. Половозрастная структура обследованных пациентов

Возраст		18–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60 лет и старше	Всего
Пол	абс.	134	163	132	120	135	684
	%	19,6	23,8	19,3	17,5	19,7	49,5
Женщины	абс.	121	162	141	127	147	698
	%	17,3	23,2	20,2	18,2	21,1	50,5
Всего	абс.	255	325	273	247	282	1382
	%	18,5	23,5	19,8	17,9	20,4	100

Table 1. Survey gender and age structure

Age		18–29 years	30–39 years	40–49 years	50–59 years	≥60 years	Total
Gender	abs.	134	163	132	120	135	684
	%	19.6	23.8	19.3	17.5	19.7	49.5
Males	abs.	121	162	141	127	147	698
	%	17.3	23.2	20.2	18.2	21.1	50.5
Females	abs.	255	325	273	247	282	1382
	%	18.5	23.5	19.8	17.9	20.4	100

активность) и/или чувства раннего насыщения (достаточно сильного, чтобы быть неспособным съесть порцию обычного размера) с периодичностью 3 дня в неделю и чаще [9]. Определение инфекции *Helicobacter pylori* в рамках данного исследования не выполнялось.

Всем пациентам определяли индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Рост измеряли с помощью ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные рычажные медицинские весы, прошедшие метрологический контроль. Вес регистрировали с точностью до 100 г. Ожирение устанавливали на основании значения ИМТ 30 кг/м² и выше.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 2 от 12 февраля 2018 г.). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 12.0) и Microsoft Excel (версия 14.0). Для анализа статистической значимости различий качественных признаков и для оценки факторов риска применялось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты

Распространенность изжоги в обследованной популяции была равна 12,4 % (11,7 % у мужчин и 13,0 % у женщин; ОШ = 0,88; ДИ 0,64–1,22; $p = 0,5$). Распространенность неинфекционной диспепсии составила 21,1 % (20,3 % у мужчин и 21,9 % у женщин; ОШ = 0,91; ДИ 0,70–1,18; $p = 0,51$). ЭБС определялся у 5,9 % пациентов (у 7,2 % мужчин и у 4,7 % женщин; ОШ = 1,55; ДИ 0,98–2,43; $p = 0,07$), ПДС — у 15,2 % лиц (у 13,2 % мужчин и у 17,2 % женщин; ОШ = 0,73; ДИ 0,54–0,98; $p = 0,04$). Следует обратить внимание, что ЭБС регистрировался чаще у мужчин, а ПДС — у женщин, но в целом пол не был ассоциирован с распространенностью изжоги и неинфекционной диспепсии.

Распространенность неинфекционной диспепсии, ПДС и изжоги повышалась в старших возрастных группах, за исключением ЭБС, частота которого выходила на изолинию у лиц старше 50 лет (рис. 1). Статистическая обработка показала, что фактором риска изжоги (ОШ = 0,42; ДИ 0,30–0,61; $p < 0,001$) и неинфекционной диспепсии (ОШ = 0,48; ДИ 0,36–0,63; $p < 0,001$) был возраст старше 40 лет.

Синдром перекреста изжоги и неинфекционной диспепсии отмечался у 5 % лиц в обследованной популяции. У больных с изжогой частота перекреста изучаемых функциональных расстройств достигала 40 % и не имела существенных гендерных отличий. При этом у мужчин еженедельная изжога имела более выраженную ассоциацию с ЭБС, а у женщин ассоциировалась с ПДС, но не с ЭБС (табл. 2).

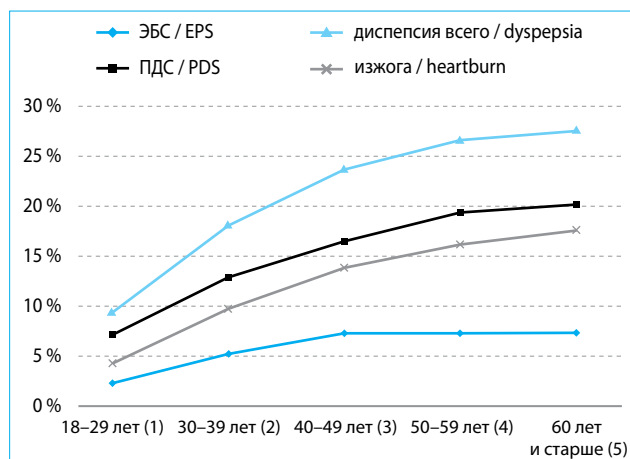


Рис. 1. Частота неисследованной диспепсии и изжоги в зависимости от возраста. ЭБС — эпигастральный болевой синдром, ПДС — постпрандиальный дистресс-синдром

Fig. 1. Uninvestigated dyspepsia and heartburn rates by age. EPS — epigastric pain syndrome, PDS — postprandial distress syndrome

Мы проанализировали предполагаемые факторы риска у пациентов с перекрестом изжоги и неисследованной диспепсии. Перекрест изучаемых симптомов определялся у 4,7 % мужчин и 5,3 % женщин в обследованной популяции (ОШ = 0,88; ДИ 0,54–1,42; $p = 0,68$). То есть половая принадлежность не была ассоциирована с перекрестом функциональных расстройств. Увеличение

возраста имело значительное влияние на динамику частоты синдрома перекреста изжоги и неисследованной диспепсии. При объединении данных было обнаружено, что исследуемая патология регистрировалась у 2,8 % пациентов в возрасте до 40 лет и 6,6 % лиц старше 40 лет (ОШ = 0,41; ДИ 0,23–0,72; $p = 0,002$).

Для дальнейшего анализа мы разделили пациентов на 4 группы: больные с перекрестом изжоги и неисследованной диспепсии; пациенты только с изжогой; лица только с неисследованной диспепсией и люди без изжоги и неисследованной диспепсии. Факторами риска перекреста изжоги и неисследованной диспепсии были курение табака, ожирение и прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или аспирина (табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что факторами риска неисследованной диспепсии являлись курение табака ($p = 0,003$) и прием НПВП и/или аспирина ($p < 0,001$). Факторами риска изжоги были ожирение ($p = 0,002$) и прием НПВП и/или аспирина ($p = 0,04$; табл. 3).

С нашей точки зрения определенный интерес представляют данные о приеме лекарственных препаратов пациентами с функциональными расстройствами ЖКТ. Самой частой группой лекарственных средств, которые использовались для лечения, были антациды, которые применялись для терапии в 2–2,5 раза чаще, чем ингибиторы протонной помпы (ИПП) во всех группах. В свою очередь, ИПП назначались больным во всех группах чаще, чем прокинетики. Антациды, ИПП и прокинетики

Таблица 2. Частота диспепсии в зависимости от наличия изжоги

Диспепсия			Диспепсия всего	ЭБС	ПДС
Изжога					
Муж- чины <i>n</i> = 684	1. С изжогой (<i>n</i> = 80)	абс.	32	15	17
		%	40,0	18,7	21,2
	2. Без изжоги (<i>n</i> = 604)	абс.	107	34	73
		%	17,7	5,6	12,1
Жен- щины <i>n</i> = 698	3. С изжогой (<i>n</i> = 91)	абс.	37	7	30
		%	40,7	7,7	33,0
	4. Без изжоги (<i>n</i> = 607)	абс.	116	26	90
		%	19,1	4,3	14,8
Всего <i>n</i> = 1382	5. С изжогой (<i>n</i> = 171)	абс.	69	22	47
		%	40,4	12,9	27,5
	6. Без изжоги (<i>n</i> = 1211)	абс.	223	60	163
		%	18,4	5,0	13,5
ОШ; ДИ; <i>p</i> _{1–2}			3,10; 1,90–5,07; <0,001	3,91; 2,04–7,51; <0,001	1,99; 1,11–3,57; =0,04
ОШ; ДИ; <i>p</i> _{3–4}			2,90; 1,83–4,61; <0,001	1,95; 0,84–4,52; =0,24	2,84; 1,74–4,62; <0,001
ОШ; ДИ; <i>p</i> _{5–6}			3,00; 2,14–4,20; <0,001	2,86; 1,71–4,78; <0,001	2,45; 1,69–3,55; <0,001
ОШ; ДИ; <i>p</i> _{1–3}			0,97; 0,53–1,79; >0,9	2,67; 1,05–6,75; =0,054	0,56; 0,28–1,10; =0,12

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов. ЭБС — эпигастральный болевой синдром, ПДС — постпрандиальный дистресс-синдром.

Table 2. Dyspepsia rate by heartburn presence

Dyspepsia Heartburn			Total dyspepsia	EPS	PDS
Males <i>n</i> = 684	1. Heartburn (<i>n</i> = 80)	abs.	32	15	17
		%	40.0	18.7	21.2
	2. No heartburn (<i>n</i> = 604)	abs.	107	34	73
		%	17.7	5.6	12.1
Females <i>n</i> = 698	3. Heartburn (<i>n</i> = 91)	abs.	37	7	30
		%	40.7	7.7	33.0
	4. No heartburn (<i>n</i> = 607)	abs.	116	26	90
		%	19.1	4.3	14.8
Total <i>n</i> = 1382	5. Heartburn (<i>n</i> = 171)	abs.	69	22	47
		%	40.4	12.9	27.5
	6. No heartburn (<i>n</i> = 1211)	abs.	223	60	163
		%	18.4	5.0	13.5
OR; CI; <i>p</i> _{1–2}			3.10; 1.90–5.07; <0.001	3.91; 2.04–7.51; <0.001	1.99; 1.11–3.57; =0.04
OR; CI; <i>p</i> _{3–4}			2.90; 1.83–4.61; <0.001	1.95; 0.84–4.52; =0.24	2.84; 1.74–4.62; <0.001
OR; CI; <i>p</i> _{5–6}			3.00; 2.14–4.20; <0.001	2.86; 1.71–4.78; <0.001	2.45; 1.69–3.55; <0.001
OR; CI; <i>p</i> _{1–3}			0.97; 0.53–1.79; >0.9	2.67; 1.05–6.75; =0.054	0.56; 0.28–1.10; =0.12

Note: statistical significance estimated as odds ratio. EPS — epigastric pain syndrome, PDS — postprandial distress syndrome.

Таблица 3. Факторы риска перекреста изжоги и неисследованной диспепсии

Пациенты \ Факторы риска		Курение	Частота ожирения	Прием НПВП и аспирина
1. Перекрест изжоги и неисследованной диспепсии (<i>n</i> = 69)	abs.	21	16	10
	%	30,4	23,2	14,5
2. Только с изжогой (<i>n</i> = 102)	abs.	21	25	11
	%	20,6	24,5	10,8
3. Только с неисследованной диспепсией (<i>n</i> = 223)	abs.	57	40	35
	%	25,6	17,9	15,7
4. Без изжоги и неисследованной диспепсии (<i>n</i> = 988)	abs.	166	127	52
	%	16,8	12,9	5,3
5. Всего (<i>n</i> = 1382)	abs.	265	208	108
	%	19,2	15,1	7,8
ОШ; ДИ; p_{1-2}		1,69; 0,84–3,37; =0,2	0,94; 0,46–1,91; >0,9	1,40; 0,57–3,45; =0,63
ОШ; ДИ; p_{1-3}		1,28; 0,71–2,31; =0,52	1,40; 0,73–2,67; =0,43	0,94; 0,44–1,98; =0,96
ОШ; ДИ; p_{1-4}		2,19; 1,28–3,74; =0,007	2,08; 1,16–3,73; =0,02	3,15; 1,54–6,42; =0,004
ОШ; ДИ; p_{2-3}		0,76; 0,44–1,34; =0,4	1,49; 0,85–2,62; =0,22	0,67; 0,33–1,36; =0,31
ОШ; ДИ; p_{2-4}		1,30; 0,79–2,16; =0,41	2,22; 1,37–3,61; =0,002	2,24; 1,14–4,40; =0,04
ОШ; ДИ; p_{3-4}		1,71; 1,21–2,40; =0,003	1,49; 1,01–2,20; =0,06	3,36; 2,13–5,29; <0,001

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов.

Table 3. Risk factors of heartburn/uninvestigated dyspepsia overlap

Risk factors		Smoking	Obesity rate	NSAIDs and aspirin
Patients				
1. Heartburn/ uninvestigated dyspepsia overlap (<i>n</i> = 69)	abs.	21	16	10
	%	30.4	23.2	14.5
2. Heartburn only (<i>n</i> = 102)	abs.	21	25	11
	%	20.6	24.5	10.8
3. Uninvestigated dyspepsia only (<i>n</i> = 223)	abs.	57	40	35
	%	25.6	17.9	15.7
4. No heartburn and uninvestigated dyspepsia (<i>n</i> = 988)	abs.	166	127	52
	%	16.8	12.9	5.3
5. Total (<i>n</i> = 1382)	abs.	265	208	108
	%	19.2	15.1	7.8
OR; CI; p_{1-2}		1.69; 0.84–3.37; =0.2	0.94; 0.46–1.91; >0.9	1.40; 0.57–3.45; =0.63
OR; CI; p_{1-3}		1.28; 0.71–2.31; =0.52	1.40; 0.73–2.67; =0.43	0.94; 0.44–1.98; =0.96
OR; CI; p_{1-4}		2.19; 1.28–3.74; =0.007	2.08; 1.16–3.73; =0.02	3.15; 1.54–6.42; =0.004
OR; CI; p_{2-3}		0.76; 0.44–1.34; =0.4	1.49; 0.85–2.62; =0.22	0.67; 0.33–1.36; =0.31
OR; CI; p_{2-4}		1.30; 0.79–2.16; =0.41	2.22; 1.37–3.61; =0.002	2.24; 1.14–4.40; =0.04
OR; CI; p_{3-4}		1.71; 1.21–2.40; =0.003	1.49; 1.01–2.20; =0.06	3.36; 2.13–5.29; <0.001

Note: statistical significance estimated as odds ratio.

применялись у больных с перекрестом изжоги и неисследованной диспепсии ощутимо чаще, чем у пациентов только с изжогой или только с неисследованной диспепсией, что дает основания считать группу с перекрестом этих симптомов наиболее сложной для терапии. Нельзя не отметить, что значительная часть больных с функциональными расстройствами остается без систематического лечения (табл. 4).

Обсуждение

В современном метаанализе L.H. Eusebi et al., опубликованном в 2018 г. в Gut (отобрали 102 исследования, включавших 464 984 человек), и обзоре по распространенности ГЭРБ J.E. Richter и J.H. Rubinstein, напечатанном также в 2018 г. в Gastroenterology, суммарная распространенность еженедельной изжоги в различных регионах мира составила 13,3 % с колебаниями от 10 до 20 %. Факторами риска еженедельных симптомов ГЭРБ, по мнению данных авторов, являются возраст старше 50 лет, курение табака, прием НПВП/аспирина и ожирение [10, 11]. Аналогичный уровень распространенности еженедельных симптомов ГЭРБ был обнаружен в российском мультицентровом исследовании, включавшем 7812 человек [12].

Распространенность диспепсии детально проанализирована в метаанализе A.C. Ford et al., опубликованном в Gut в 2015 г. Авторы отобрали 100 публикаций из различных стран мира, включавших 312 тысяч пациентов. Распространенность

неисследованной диспепсии составила по материалам этой работы 21,0 % [13]. В метаанализе 2020 г. с участием A.C. Ford, на основании анализа 98 исследований, объединивших 338 383 человек, было показано, что суммарная распространенность неисследованной диспепсии в различных регионах мира была равна 17,6 %. Постпрандиальный дистресс-синдром встречался чаще у женщин в сравнении с мужчинами [14]. В нашем исследовании, выполненном в сельской местности Хакасии и включавшем 4197 человек, распространенность неисследованной диспепсии составила 24,6 % у европеоидов и 19,2 % у хакасов [15]. К факторам риска неисследованной диспепсии в большинстве работ относят курение табака, применение НПВП и инфекцию *Helicobacter pylori* [13, 15]. Полученные нами данные по распространенности изжоги и неисследованной диспепсии в популяции г. Красноярска по абсолютным показателям и действию факторов риска соответствуют уровню и предикторам патологии в других регионах мира.

Одной из первых работ, обративших внимание на взаимосвязь функциональных расстройств ЖКТ, была публикация N. Talley et al. в журнале The American Journal of Gastroenterology в 2000 г. Авторы обследовали 2200 человек в Рочестере (США), 1353 пациента в Сиднее (Австралия), 500 лиц в Эссене (Германия) и 1517 человек в Остхаммаре (Швеция) и обнаружили ассоциацию различных функциональных расстройств ЖКТ, для обозначения которой они использовали термин «кластер» [16]. В 2005 г. G.R. Locke

Таблица 4. Прием препаратов при перекресте изжоги и неисследованной диспепсии

Пациенты	Препараты	Прием антацидов	Прием ИПП	Прием прокинетиков
1. Перекрест изжоги и неисследованной диспепсии ($n = 69$)	абс.	49	23	12
	%	71,0	33,3	17,4
2. Только с изжогой ($n = 102$)	абс.	52	26	11
	%	51,0	25,5	10,8
3. Только с неисследованной диспепсией ($n = 223$)	абс.	78	32	20
	%	35,0	14,3	9,0
4. Без изжоги и неисследованной диспепсии ($n = 988$)	абс.	31	32	8
	%	3,1	3,2	0,8
5. Всего ($n = 1382$)	абс.	210	113	51
	%	15,2	8,3	3,7
ОШ; ДИ; p_{1-2}		2,32; 1,22–4,42; =0,01	1,46; 0,75–2,83; =0,35	1,73; 0,73–4,11; =0,31
ОШ; ДИ; p_{1-3}		4,48; 2,50–8,02; <0,001	2,98; 1,60–5,54; <0,001	2,16; 1,01–4,62; =0,08
ОШ; ДИ; p_{1-4}		73,40; 39,28–137,16; <0,001	14,87; 8,11–27,29; <0,001	25,08; 10,08–62,36; <0,001
ОШ; ДИ; p_{2-3}		1,93; 1,20–3,10; =0,009	2,04; 1,15–3,64; =0,02	1,25; 0,58–2,68; =0,75
ОШ; ДИ; p_{2-4}		31,60; 18,70–53,40; <0,001	10,19; 5,80–17,91; <0,001	14,50; 5,82–36,09; <0,001
ОШ; ДИ; p_{3-4}		16,40; 10,47–25,69; <0,001	4,99; 3,00–8,32; <0,001	11,62; 5,15–26,22; <0,001

Примечание: достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов.

Table 4. Medication during heartburn/uninvestigated dyspepsia overlap

Patients	Medication	Antacids	PPIs	Prokinetics
1. Heartburn/uninvestigated dyspepsia overlap ($n = 69$)	abs.	49	23	12
	%	71.0	33.3	17.4
2. Heartburn only ($n = 102$)	abs.	52	26	11
	%	51.0	25.5	10.8
3. Uninvestigated dyspepsia only ($n = 223$)	abs.	78	32	20
	%	35.0	14.3	9.0
4. No heartburn and uninvestigated dyspepsia ($n = 988$)	abs.	31	32	8
	%	3.1	3.2	0.8
5. Total ($n = 1382$)	abs.	210	113	51
	%	15.2	8.3	3.7
OR; CI; p_{1-2}		2.32; 1.22–4.42; =0.01	1.46; 0.75–2.83; =0.35	1.73; 0.73–4.11; =0.31
OR; CI; p_{1-3}		4.48; 2.50–8.02; <0.001	2.98; 1.60–5.54; <0.001	2.16; 1.01–4.62; =0.08
OR; CI; p_{1-4}		73.40; 39.28–137.16; <0.001	14.87; 8.11–27.29; <0.001	25.08; 10.08–62.36; <0.001
OR; CI; p_{2-3}		1.93; 1.20–3.10; =0.009	2.04; 1.15–3.64; =0.02	1.25; 0.58–2.68; =0.75
OR; CI; p_{2-4}		31.60; 18.70–53.40; <0.001	10.19; 5.80–17.91; <0.001	14.50; 5.82–36.09; <0.001
OR; CI; p_{3-4}		16.40; 10.47–25.69; <0.001	4.99; 3.00–8.32; <0.001	11.62; 5.15–26.22; <0.001

Note: statistical significance estimated as odds ratio.

et al. при обследовании 657 человек обнаружили связь различных функциональных расстройств ЖКТ и впервые применили термин «overlap» (перекрест) [17]. В дальнейшем в ряде исследований было показано, что синдром перекреста функциональных расстройств органов пищеварения отмечается у значительной части пациентов [18–21]. В обзор 2011 г. были включены 8 исследований, объединявших 30 384 человека. В итоге был сделан вывод о тесной ассоциации симптомов ГЭРБ и диспепсии [22]. Этот взгляд подтвердила публикация с участием J. Tack в 2020 г. в *The American Journal of Gastroenterology* [1].

Факторы риска перекреста изжоги и неисследованной диспепсии до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Тайваньские ученые отнесли к факторам риска перекреста функциональных расстройств женский пол [23]. Японские авторы обследовали 2680 человек и продемонстрировали ассоциацию выкуривания более 1 пачки сигарет в день с перекрестом ГЭРБ, диспепсии и СРК [24].

Следует еще раз подчеркнуть, что исследование перекреста функциональных расстройств ЖКТ в настоящее время выполняется чрезвычайно активно [25]. Констатация факта перекреста различных функциональных синдромов ЖКТ сопровождается активными попытками разработки единых патофизиологических схем для этой патологии

[26], автоматически детерминирующих изменение подходов к ведению пациентов [27, 28]. С учетом традиционно большого внимания, которое уделяется функциональным расстройствам ЖКТ Российской гастроэнтерологической ассоциацией, развитие этой проблемы представляется весьма перспективным [29–31].

Заключение

Распространенность изжоги и неисследованной диспепсии в г. Красноярске не отличается от показателей в других регионах мира. Распространенность синдрома перекреста изжоги и неисследованной диспепсии в обследованной популяции составила 5 %. Неисследованная диспепсия регистрировалась у 40,4 % больных с изжогой и только у 18,4 % лиц без изжоги ($p < 0,001$). Факторами риска синдрома перекреста в нашей работе были возраст старше 40 лет ($p = 0,002$), курение табака ($p = 0,007$), ожирение ($p = 0,002$), прием НПВП и/или аспирин ($p = 0,004$). Только 33,3 % пациентов с синдромом перекреста изжоги и неисследованной диспепсии систематически применяли для лечения ИПП и только 17,4 % больных — прокинетики. Мы надеемся, что полученные результаты будут полезны для совершенствования лечебно-профилактической помощи населению и развития научных разработок.

Литература / References

- Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E., Geysen H., Vanuytsel T., Tack J., et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1167–82. DOI: /10.14309/ajg.0000000000000619
- Wauters L., Talley N.J., Walker M.M., Tack J., Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020;69(3):591–600. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536
- Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020;396(10263):1689–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4
- Tack J., Schol J., Van den Houde K., Huang I.H., Carbone F. Paradigm Shift: Functional Dyspepsia-A “Leaky Gut” Disorder? *Am J Gastroenterol.* 2021;116(2):274–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001077
- Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y. et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970
- Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях. Киев: здоровье; 2003. 270 с. [Paniotto V.I., Maksimenko V.S. Quantitative methods in sociological research. Kiev: health; 2003. 270 p. (In Russ.)]
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1756–80. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.020
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
- Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):267–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты многоцентрового исследования «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicenter trial “Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia” (MEGRE). *Terapevticheskij arkhiv.* 2011;83(1):45–50 (In Russ.)]
- Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
- Barberio B., Mahadeva S., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):762–73. DOI: 10.1111/apt.16006
- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Распространенность, факторы риска и этнические особенности

- сти неисследованной диспепсии. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020;4(5):263–67. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. Prevalence, risk factors, and ethnic characteristics of uninvestigated dyspepsia. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye. 2020;4(5):263–67 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-263-267
16. Talley N.J., Holtmann G., Agreus L., Jones M. Gastrointestinal symptoms and subjects cluster into distinct upper and lower groupings in the community: a four nations study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1439–47. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02075.x
 17. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Fett S.L., Melton L.J., Talley N.J. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):29–34. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00581.x
 18. Ohara S., Kawano T., Kusano M., Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan. *J Gastroenterol.* 2011;46(5):603–11. DOI: 10.1007/s00535-011-0382-1
 19. Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(3):229–34, e106. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x
 20. Min B.H., Huh K.C., Jung H.K., Yoon Y.H., Choi K.D., Song K.H. et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. *Dig Dis Sci.* 2014;59(11):2721–9. DOI: 10.1007/s10620-014-3243-y
 21. Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Haastrop P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(2):162–9. DOI: 10.3109/00365521.2014.983157
 22. Gerson L.B., Kahrilas P.J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(10):824–33. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.05.015
 23. Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., Yeh H.Z., Chang C.S., Ko C.W. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver.* 2014;8(2):160–4. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.160
 24. Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med.* 2011;50(21):2443–7. DOI: 10.2169/internal-medicine.50.6012
 25. Bhat S., Varghese C., Carson D.A., Hayes T.C.L., Gharibans A.A., Andrews C.N., O'Grady G. Gastric dysrhythmia in gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Esophagus.* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s10388-021-00820-6
 26. Sharma P., Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):3–14. DOI: 10.1111/nyas.14501
 27. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S. et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
 28. Isshi K., Furuhashi H., Nakada K. Therapeutic strategy for the patients with coexisting gastroesophageal reflux disease and postprandial distress syndrome of functional dyspepsia. *JGH Open.* 2020;4(4):582–8. DOI: 10.1002/jgh3.12299
 29. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Липина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lipina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 30. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белосова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova E.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
 31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayrat'yants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(4):75–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
Тел.: +7 (913) 170-87-82.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>
ResearcherID: E-6638-2015

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North.
Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
Tel.: +7 (913) 170-87-82.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>
ResearcherID: E-6638-2015

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: alexander@kraslan.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>
ResearcherID: E-6657-2015

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: tjulia@bk.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>
ResearcherID: S-5608-2016

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, зам. директора по научно-организационной работе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук».
Контактная информация: clinic@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>
ResearcherID: C-3621-2018

Смирнова Ольга Валентиновна — доктор медицинских наук, доцент, зав. лабораторией клинической патофизиологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».
Контактная информация: ovsmirnova71@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>
ResearcherID: C-2722-2018

Alexander V. Vasiutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North.
Contact information: alexander@kraslan.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>
ResearcherID: E-6657-2015

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North.
Contact information: tjulia@bk.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>
ResearcherID: S-5608-2016

Eduard V. Kasparov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Research Institute for Medical Problems in the North; Deputy Director for Science Management, Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.
Contact information: clinic@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>
ResearcherID: C-3621-2018

Olga V. Smirnova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North.
Contact information: ovsmirnova71@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>
ResearcherID: C-2722-2018

Поступила: 03.06.2021 Принята: 28.07.2021 Опубликовано: 30.09.2021
Submitted: 03.06.2021 Accepted: 28.07.2021 Published: 30.09.2021



Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию

Е.В. Гаранина

ООО «Европейский медицинский центр «УГМК — Здоровье», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Гипераммониемия выявляется не только при циррозе печени, но также на более ранних стадиях фиброза при ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезни печени (МАЗБП). Аммиак помимо нейротропного имеет также гепатотоксический и профибротический эффект. L-орнитин-L-аспартат (LOLA) показал свою эффективность в лечении гипераммониемии у больных с циррозом печени.

Цель исследования. Оценить влияние курсового приема LOLA на биомаркеры воспаления, стеатоза и фиброза печени при МАЗБП.

Материалы и методы. 90 пациентов были разделены на 2 группы: контрольную (стеатоз печени S0–S1, отсутствие фиброза печени, нормальные показатели печеночных проб, отсутствие заболеваний печени в анамнезе) и группу пациентов с МАЗБП (стеатоз печени S2–S3) и фиброзом F1 по шкале METAVIR. Стеатоз и фиброз определяли на аппарате «Фиброскан 502» с функцией CAP. Всем пациентам проведено определение аммиака в цельной крови. При повышении содержания аммиака в крови назначали препарат LOLA в дозировке 9 г в сутки на протяжении 8 недель с контрольным измерением в крови уровней аммиака, АСТ, АЛТ, ГГТП, СРБ и ферритина, а также выраженности фиброза и стеатоза после курса терапии.

Результаты. В исследовании участвовали 45 пациентов с МАЗБП и 45 в контрольной группе. Гипераммониемия была выявлена у 26 (58 %) больных из группы МАЗБП и у 3 (7 %) в группе контроля ($p < 0,001$). Среди пациентов с МАЗБП и гипераммониемией чаще был выявлен сахарный диабет 2-го типа и более выраженный стеатоз печени, была значимо выше доля мужчин, чем при МАЗБП без гипераммониемии. После 8 недель терапии препаратом LOLA уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, ферритина и СРБ значимо снизились, содержание аммиака в крови вошло в нормальный диапазон ($p < 0,001$). У 22 пациентов (85 %) произошло уменьшение жесткости печени по данным эластометрии, причем у 6 из них эти значения стали соответствовать F0 ($p < 0,001$). Степень стеатоза уменьшилась у 18 (69 %) участников.

Заключение. LOLA нормализует содержание аммиака в крови, уменьшает выраженность воспаления, стеатоза и фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, аммиак крови, стеатоз, фиброз, фиброскан с функцией CAP

Конфликт интересов: Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании «Мерц».

Для цитирования: Гаранина Е.В. Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):31–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36>

Effect of L-Ornithine-L-Aspartate on Liver Fibrosis and Steatosis in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) and Hyperammonaemia

Elena V. Garanina

“UGMK — Zdorovye” European Medical Centre LLC, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Hyperammonaemia develops both in cirrhosis and earlier fibrotic stages during metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Besides neurotropic, ammonia exerts the hepatotoxic and profibrotic effects. L-ornithine-L-aspartate (LOLA) has been proved effective in treatment for hyperammonaemia in cirrhosis patients.

Aim. An impact study of the LOLA course therapy on inflammation, steatosis and liver fibrosis biomarkers in MAFLD.

Materials and methods. A total of 90 patients were divided between two cohorts. The control cohort included patients with liver steatosis S0–S1, absent liver fibrosis, normal liver function tests, clean history of liver disease, while MAFLD cohort gathered liver steatosis S2–S3 and METAVIR fibrosis F1. Steatosis and fibrosis were assessed with a Fibroscan 502 unit with CAP measurement. All patients had ammonia estimated from whole blood. At high ammonia, LOLA was ordered at 9 g/day for 8 weeks, with control of blood ammonia, AST, ALT, GGT, CRP and ferritin, as well as fibrosis and steatosis post-therapy.

Results. The study enrolled 45 patients of the MAFLD and 45 — of control cohort. Hyperammonaemia was revealed in 26 (58 %) MAFLD and 3 (7 %) control patients ($p < 0.001$). MAFLD-hyperammonaemic patients also had the significantly higher male ratio, type 2 diabetes and severer hepatic steatosis rates vs. hyperammonaemia-negative MAFLD individuals. In 8 weeks of LOLA therapy, the ALT, AST, GGT, ferritin and CRP levels decreased significantly, and blood ammonia attained normal range ($p < 0.001$). Elastometry liver stiffness decreased in 22 (85 %) patients, reaching F0 values in 6 cases ($p < 0.001$). The steatosis grade reduced in 18 (69 %) individuals.

Conclusion. LOLA normalises blood ammonia levels and reduces the severity of inflammation, steatosis and liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, blood ammonia, steatosis, fibrosis, CAP elastometry

Conflict of interest: the work was carried out with support from Merz Pharmaceuticals.

For citation: Garanina E.V. Effect of L-Ornithine-L-Aspartate on Liver Fibrosis and Steatosis in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) and Hyperammonaemia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):31–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36>

Введение

Длительное время считалось, что гипераммониемия при хронических болезнях печени имеет место только на стадии цирроза, а сам аммиак рассматривался только как нейротоксин. Однако было показано, что повышение содержания этого вещества в крови наблюдается еще до наступления цирроза, а само оно оказывает, помимо нейротропного, прямой гепатотоксичный эффект и профибротическое действие, а также подавляет функцию нейтрофилов и играет важную роль в патогенезе саркопении [1–6]. Так, при жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическими нарушениями (МАЗБП), которая ранее определялась как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), аммиак еще на стадии стеатоза индуцирует образование активных форм кислорода, снижает клеточный метаболизм, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), усиливает пролиферацию звездчатых клеток и способствует таким образом активации процессов фиброза и нарушению внутрипеченочной гемодинамики [1–6]. Кроме того, гипераммониемия негативно влияет на центральную и периферическую нервную системы, вызывает гепатогенную слабость даже на ранних стадиях МАЗБП, а также может приводить к снижению работоспособности скелетных мышц с появлением «периферической» слабости [1–6].

Для коррекции гипераммониемии при заболеваниях печени длительное время применяется L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который активизирует работу орнитинового цикла детоксикации. Применение LOLA у пациентов с МАЗБП снижает выраженность цитолиза и дислипидемии [7, 8]. Однако еще не было изучено, может ли применение

этого препарата уменьшить выраженность стеатоза и фиброза печени.

Цель настоящего исследования — оценить влияние курсового приема LOLA на биомаркеры воспаления, стеатоза и фиброза печени при МАЗБП.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, обратившиеся в клинику «УГМК — Здоровье» и подписавшие информированное согласие на участие в нем. Наличие других заболеваний печени (например, вирусный или аутоиммунный гепатит) и злоупотребление алкоголем служили критерием исключения из исследования. Включенные пациенты были поделены на 2 группы: контрольную (стеатоз печени S0–S1, отсутствие фиброза печени, нормальные показатели печеночных проб, отсутствие заболеваний печени в анамнезе) и группу пациентов с МАЗБП (стеатоз печени S2–S3) и фиброзом F1 по шкале METAVIR.

Стеатоз и фиброз определяли на аппарате «Фиброскан 502» с функцией CAP датчиками M и XL. Результат оценивали по шкале валидации для МАЗБП, где уровень фиброза F1 — это плотность печени с 6,1 до 7,5 кПа и уровни стеатоза S2 и S3 — это значения 269–300 и выше 300 дБ соответственно.

Всем пациентам проведено определение аммиака в цельной крови методом микродиффузии с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 41-40 (ARKRay, Япония). Принцип его действия состоит в следующем. Ионы аммония из образца крови (20 мкл) при нанесении на индикаторную полоску, пропитанную солью борной кислоты, переходят в газообразное состояние

и, попадая на индикатор (бромкрезоловый зеленый), изменяют его цвет. Степень изменения цвета пропорциональна концентрации образовавшегося аммиака (диапазон измерения — 7–286 мкмоль/л, время выполнения теста — 180 с). Уровень аммиака определяли у всех пациентов при включении в исследование и после завершения курса терапии LOLA, у пациентов с его первичным повышением. В качестве верхней границы нормального уровня аммиака крови было принято значение 60 мкмоль/л, повышение уровня аммиака 61–100 мкмоль/л соответствовало критериям легкой гипераммониемии, 101–200 мкмоль/л — гипераммониемии средней степени, более 200 мкмоль/л — выраженной гипераммониемии.

Всем пациентам с МАЖБП были даны рекомендации по модификации образа жизни, питания и физическим нагрузкам. При повышении содержания аммиака в крови назначали препарат LOLA в дозировке 9 г в сутки на протяжении 8 недель с контрольным измерением в крови уровня аммиака, АСТ, АЛТ, ГГТП, СРБ и ферритина, а также

выраженности фиброза и стеатоза после курса терапии.

Данные представлены в виде среднего $\pm$ средне квадратическое отклонение. Статистическую значимость оценивали с помощью критериев Стьюдента для непрерывных переменных и хи-квадрат (с поправкой Йейтса при количестве наблюдений в группе менее 6) для категориальных переменных. Значение $p < 0,05$ было критерием значимости.

Результаты исследования

В исследование были включены 90 пациентов. Не было значимой разницы между группами в возрасте участников и уровне холестерина крови. Среди больных МАЖБП доля женщин была значимо больше, чем в группе контроля. При МАЖБП чаще выявлены ожирение и сахарный диабет 2-го типа, было выше значение индекса массы тела (ИМТ) и содержание гликированного гемоглобина в крови (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики включенных пациентов

Показатель	Контрольная группа ($n = 45$)	МАЖБП ($n = 45$)	p
Возраст, лет	46 ± 10	45 ± 10	0,636
Мужчины / Женщины, n	33/12	16/29	<0,001
ИМТ, кг/м ²	$25,2 \pm 4,7$	$32,2 \pm 4,7$	<0,001
Ожирение, n (%)	0	30 (67 %)	<0,001
Абдоминальное ожирение, n (%)	20 (44 %)	45 (100 %)	<0,001
СД 2-го типа, n (%)	0	7 (16 %)	0,018
Гликированный гемоглобин, %	$5,1 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,3$	0,012
Холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 1,8$	$5,7 \pm 2,1$	0,469
Стеатоз печени S0, n (%)	41 (91 %)	0	-
Стеатоз печени S1, n (%)	4 (9 %)	0	-
Стеатоз печени S2, n (%)	0	31 (69 %)	-
Стеатоз печени S3, n (%)	0	14 (31 %)	-

Table 1. Main patient profile

Criteria	Control cohort ($n = 45$)	MAFLD ($n = 45$)	p
Age, years	46 ± 10	45 ± 10	0.636
Males/Females, n	33/12	16/29	<0.001
BMI, kg/m ²	25.2 ± 4.7	32.2 ± 4.7	<0.001
Obesity, n (%)	0	30 (67%)	<0.001
Abdominal obesity, n (%)	20 (44%)	45 (100%)	<0.001
Type 2 diabetes, n (%)	0	7 (16%)	0.018
Glycated haemoglobin, %	5.1 ± 1.3	5.8 ± 1.3	0.012
Cholesterol, mmol/L	5.4 ± 1.8	5.7 ± 2.1	0.469
Liver steatosis S0, n (%)	41 (91%)	0	-
Liver steatosis S1, n (%)	4 (9%)	0	-
Liver steatosis S2, n (%)	0	31 (69%)	-
Liver steatosis S3, n (%)	0	14 (31%)	-

Гипераммониемия была выявлена у 26 пациентов (57,8 %; ДИ = 37,7–84,6 %) с МАЖБП: у 20 из них она была легкой степени, а у 6 — средней (с максимальным содержанием аммиака в крови 153 мкмоль/л). В контрольной группе повышение уровня аммиака в крови было обнаружено только у 3 человек (6,7 %, ДИ = 1,4–19,5 %; $p < 0,001$).

Среди пациентов с МАЖБП и гипераммониемией чаще выявляли сахарный диабет 2-го типа и был более выраженный стеатоз печени, чем при МАЖБП без гипераммониемии. Несмотря на то что доли пациентов с ожирением значимо

не различались между этими группами больных МАЖБП, ИМТ был выше при наличии гипераммониемии. Также у пациентов с гипераммониемией была выше активность в крови АЛТ, АСТ, ГГТ и уровень ферритина (табл. 2).

После 8 недель терапии препаратом LOLA уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ферритина и СРБ значимо снизились. У 22 пациентов (85 %) произошло уменьшение плотности печени по данным «Фиброскана», причем у 6 из них эти значения стали соответствовать F0 (нет фиброза) ($p < 0,001$). Степень стеатоза уменьшилась у 18 (69 %) человек (табл. 3).

Таблица 2. Характеристика пациентов с МАЖБП в зависимости от наличия гипераммониемии

Показатель	Гипераммониемия присутствует ($n = 26$)	Гипераммониемия отсутствует ($n = 19$)	p
Возраст, лет, среднее $\pm$ СО	49 $\pm$ 10	48 $\pm$ 10	0,742
Мужчины / Женщины, n (%)	14/12	2/17	0,007
ИМТ, кг/м ² , среднее $\pm$ СО	33,2 $\pm$ 4,7	30,0 $\pm$ 2,9	0,007
Ожирение, n (%)	16 (61 %)	14 (74 %)	0,594
СРБ, мг/л	4,1 $\pm$ 2,1	3,0 $\pm$ 1,1	0,028
СД 2-го типа, n (%)	7 (27 %)	0	<0,001
Гликированный гемоглобин, %	6,1 $\pm$ 1,9	5,7 $\pm$ 1,1	0,379
Холестерин, ммоль/л	6,2 $\pm$ 2,1	5,8 $\pm$ 0,9	0,390
Стеатоз печени S2, n (%)	14 (54 %)	17 (89 %)	0,026
Стеатоз печени S3, n (%)	12 (46 %)	2 (11 %)	
АСТ, МЕ/л	45,0 $\pm$ 6,7	35,0 $\pm$ 5,6	<0,001
АЛТ, МЕ/л	61,0 $\pm$ 3,5	52,0 $\pm$ 7,2	<0,001
ГГТ, МЕ/л	89,0 $\pm$ 7,8	61,0 $\pm$ 3,2	<0,001
Ферритин, мкг/л	127,0 $\pm$ 3,1	110,0 $\pm$ 5,2	<0,001

Table 2. MAFLD patient profile by presence of hyperammonaemia

Criteria	Hyperammonaemia ($n = 26$)	No hyperammonaemia ($n = 19$)	p
Age, years, mean $\pm$ SD	49 $\pm$ 10	48 $\pm$ 10	0.742
Males/Females, n (%)	14/12	2/17	0.007
BMI, kg/m ² , mean $\pm$ SD	33.2 $\pm$ 4.7	30.0 $\pm$ 2.9	0.007
Obesity, n (%)	16 (61%)	14 (74%)	0.594
CRP, mg/L	4.1 $\pm$ 2.1	3.0 $\pm$ 1.1	0.028
Type 2 diabetes, n (%)	7 (27%)	0	<0.001
Glycated haemoglobin, %	6.1 $\pm$ 1.9	5.7 $\pm$ 1.1	0.379
Cholesterol, mmol/L	6.2 $\pm$ 2.1	5.8 $\pm$ 0.9	0.390
Liver steatosis S2, n (%)	14 (54%)	17 (89%)	0.026
Liver steatosis S3, n (%)	12 (46%)	2 (11%)	
AST, IU/L	45 $\pm$ 6.7	35 $\pm$ 5.6	<0.001
ALT, IU/L	61 $\pm$ 3.5	52 $\pm$ 7.2	<0.001
GGT, IU/L	89 $\pm$ 7.8	61 $\pm$ 3.2	<0.001
Ferritin, ug/L	127 $\pm$ 3.1	110 $\pm$ 5.2	<0.001

Таблица 3. Динамика основных биомаркеров у пациентов с МАЖБП, имеющих гипераммониемию, после применения L-орнитина-L-аспартата

Показатель	До терапии	После терапия	<i>p</i>
Аммиак в крови, мкмоль/л	93,0 ± 2,1	53,0 ± 4,1	<0,001
Гипераммониемия, <i>n</i> (%)	26 (100 %)	0	<0,001
СРБ, мг/л	4,1 ± 2,1	2,6 ± 1,1	0,003
Гликированный гемоглобин, %	6,1 ± 1,9	5,9 ± 0,3	0,600
Холестерин, ммоль/л	6,2 ± 2,1	6,1 ± 1,7	0,861
Стеатоз печени S1, <i>n</i> (%)	0	18 (67 %)	<0,001
Стеатоз печени S2–S3, <i>n</i> (%)	14 (54 %)	6 (26 %)	
Стеатоз печени S3, <i>n</i> (%)	12 (46 %)	2 (7 %)	
Фиброз печени F1, <i>n</i> (%)	26 (100 %)	20 (73 %)	0,030
Фиброз печени F0, <i>n</i> (%)	0	6 (27 %)	
АСТ, МЕ/л	45,0 ± 6,7	30,0 ± 2,2	<0,001
АЛТ, МЕ/л	61,0 ± 3,5	48,0 ± 2,1	<0,001
ГГТП, МЕ/л	89,0 ± 7,8	49,0 ± 5,1	<0,001
Ферритин, мкг/л	127,0 ± 3,1	98,0 ± 1,8	<0,001

Table 3. Key biomarker dynamics in MAFLD-hyperammonaemic patients at L-ornithine-L-aspartate therapy

Criteria	Pretherapy	Posttherapy	<i>p</i>
Blood ammonia, umol/L	93 ± 2.1	53 ± 4.1	<0.001
Hyperammonaemia, <i>n</i> (%)	26 (100%)	0	<0.001
CRP, mg/L	4.1 ± 2.1	2.6 ± 1.1	0.003
Glycated haemoglobin, %	6.1 ± 1.9	5.9 ± 0.3	0.600
Cholesterol, mmol/L	6.2 ± 2.1	6.1 ± 1.7	0.861
Liver steatosis S1, <i>n</i> (%)	0	18 (67%)	<0.001
Liver steatosis S2–S3, <i>n</i> (%)	14 (54%)	6 (26%)	
Liver steatosis S3, <i>n</i> (%)	12 (46%)	2 (7%)	
Liver fibrosis F1, <i>n</i> (%)	26 (100%)	20 (73%)	0.030
Liver fibrosis F0, <i>n</i> (%)	0	6 (27%)	
AST, IU/L	45 ± 6.7	30 ± 2.2	<0.001
ALT, IU/L	61 ± 3.5	48 ± 2.1	<0.001
GGT, IU/L	89 ± 7.8	49 ± 5.1	<0.001
Ferritin, ug/L	127 ± 3.1	98 ± 1.8	<0.001

Обсуждение результатов

Данное исследование подтвердило, что при МАЖБП у значимой части пациентов имеется гипераммониемия, причем ее наличие было ассоциировано с более высоким значением ИМТ, выраженностью стеатоза и воспаления печени и не зависело от тяжести нарушения обмена липидов и углеводов. Интересно, что у больных с гипераммониемией было выше значение маркера системного воспаления СРБ.

При МАЖБП описано развитие кишечного дисбиоза, избыточного бактериального роста в тонкой кишке и повышение проницаемости кишечного барьера [9]. Все это может приводить к увеличению образования аммиака кишечной микробиотой и усиленному его поступлению в портальной кровотоки [9]. Таким образом, мы можем рассматривать гипераммониемию как показатель бактериальной транслокации. Последняя, как известно, приводит к развитию системного воспаления низкой активности, что также наблюдалось в данном

исследовании [10]. Скорее всего, между повышением уровней аммиака и СРБ имеется не причинно-следственная связь, а родственная: оба этих процесса являются следствием одного — усиленной бактериальной транслокации.

Аммиак, скорее всего, вносит свой вклад во «второй удар», приводя к повреждению клеток печени, что ведет к ее воспалению, хроническое течение которого имеет закономерным итогом фиброз [1–6].

LOLA не только ожидаемо нормализовал уровень аммиака в крови у таких больных, но и снизил активность маркеров повреждения клеток печени (АЛТ и АСТ), а также уровень стеатоза и фиброза печени и выраженность системного воспаления. Если влияние LOLA на некоторые из данных биомаркеров (АЛТ, АСТ, фиброз) ожидаемо в рамках

нашей теории, то положительный его эффект на другие (СРБ и стеатоз печени) требует дальнейшего ее развития, что составляет основу для последующих исследований.

Ограничением нашего исследования было отсутствие контрольной группы, однако его результаты побуждают провести большое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование для верификации полученных результатов.

Закключение

LOLA в сочетании с модификацией образа жизни, питания и физической активностью нормализует содержание аммиака в крови, уменьшает выраженность воспаления, стеатоза и фиброза печени.

Литература / References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
3. Dasarathy S., Mookerjee RP., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis*. 2017;32(2):529–38. DOI: 10.1007/s11011-016-9938-3
4. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S., Narayanan A., Weihl C., Ching J., et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *A J P Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(8):983–93. DOI: 10.1152/00183.2012
5. Ghallab A., Celliere G., Henkel S.G., Driesch D., Hoehme S., Hofmann U., et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *J Hepatology*. 2016;64(4):860–71. DOI: 10.1016/j.hepatology.2015.11.018
6. Wilkinson D., Smeeton N.J., Watt P.W. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Progress in Neurobiology*. 2010;91(3):200–19. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.01.012
7. Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R., Younossi Z.M. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3669–83. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3669
8. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(3):186–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193
9. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Poluektova E., Shirokova E. Probiotics in hepatology: An update. *World J Hepatol*. 2021;13(9):1154–66. DOI: 10.4254/wjh.v13.i9.1154
10. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Poluektova E., Shirokova E. Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? *World J Clin Cases*. 2021;9(31):9320–32. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9320

Сведения об авторе

Гаранина Елена Владиславовна — кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог, инфекционист ООО «Европейский медицинский центр «УГМК — Здоровье».
Контактная информация: Garanina75@rambler.ru; 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2530-9624>

Information about the author

Elena V. Garanina — Cand. Sci. (Med.), Physician (gastroenterology, infectiology), “UGMK — Zdorovye” European Medical Centre LLC.
Contact information: Garanina75@rambler.ru; 620144, Ekaterinburg, Sheynkmana str., 113.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2530-9624>

Поступила: 13.08.2021 Поступила после доработки: 30.08.2021 Принята: 05.09.2021
Опубликована: 30.09.2021

Submitted: 13.08.2021 Revision received: 30.08.2021 Accepted: 05.09.2021 Published: 30.09.2021

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ¹

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²

Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ



1
СПОСОБСТВУЕТ
ОЧИЩЕНИЮ
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

2
СПОСОБСТВУЕТ
НОРМАЛИЗАЦИИ
«ПЕЧЕНОЧНЫХ» ПРОБ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)³

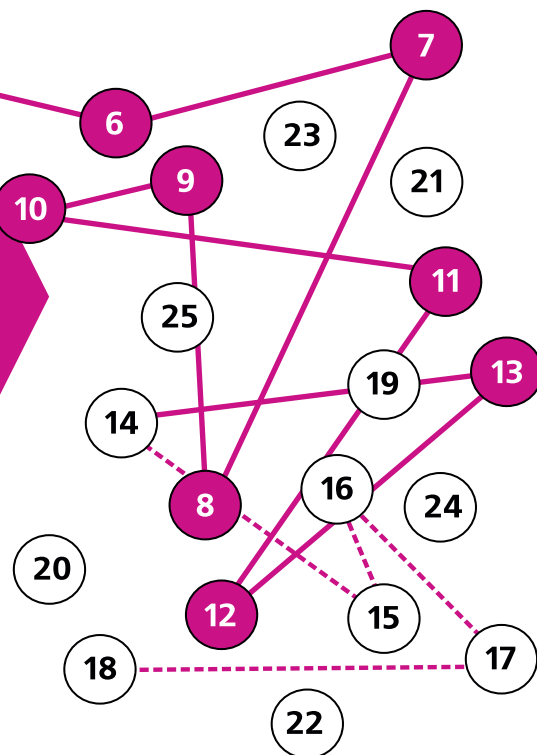
3
МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4
СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ

1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungriff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018 (2 - Р. Джалан, Ф. Де Киара и др. Гепатология 2016 изд. 64, с. 823-833. 3. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й., Медицинский Мир, 2001; 52: 219-226, 4. Баттерворт Р., Канбей А., Гепатопротекция L-Орнитином L-аспартатом в НАЖБП, Болезни органов пищеварения, 2018). ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007



НОВИНКА

ОДЕСТОН ФОРТЕ

В 2 РАЗА СИЛЬНЕЕ*



*по сравнению с Одестон 200 мг



1 **УВЕЛИЧИВАЕТ
ОБРАЗОВАНИЕ
И ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧИ,**
не стимулируя
моторику
желчного пузыря^{2,3}

2 **ОКАЗЫВАЕТ
СЕЛЕКТИВНОЕ
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ,**
направленное только
на желчевыводящие пути¹

3 **УМЕНЬШАЕТ
ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ,**
предупреждает
кристаллизацию
холестерина
и образование
желчных камней¹



Отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА



Курс лечения
2 НЕДЕЛИ



Принимать
ЗА 30 МИНУТ
ДО ЕДЫ



1
ТАБЛЕТКА



3
3 раза
В ДЕНЬ



С 18 ЛЕТ

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОДЕСТОН ФОРТЕ. Регистрационный номер ЛП-006072.

2. Минушкин О. Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1. – С. 11-14.

3. Пчелинцев М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: причины, симптомы, медикаментозное лечение //Врач. – 2012. – № 3. – С. 58-58.



Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом

А.В. Охлобыстин*, А.К. Уфимцева, М.А. Татаркина, О.З. Охлобыстина, В.Т. Ивашкин

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

Введение. Холецистэктомия является основной причиной дисфункции сфинктера Одди (ДСО), которую можно рассматривать как одно из проявлений постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Основой медикаментозной терапии ПХЭС в большинстве случаев служит применение селективных спазмолитиков.

Цель. Оценить эффективность и безопасность приема гимекромона в стандартной и в уменьшенной дозе (половина стандартной) у пациентов с ДСО после холецистэктомии.

Методы. В неинтервенционное сравнительное исследование были включены 26 пациентов: 2 мужчин, 24 женщины, в возрасте от 25 до 74 лет. Всем пациентам была выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями за 1–10 лет до начала исследования. У всех пациентов была диагностирована ДСО в соответствии с Римскими IV диагностическими критериями функционального расстройства сфинктера Одди (E1b). Всем пациентам назначена монотерапия гимекромонам на 3 недели: пациенты были рандомизированы в группы А и В, которые получали полную или половинную дозы препарата соответственно.

Результаты. Боль в животе была полностью купирована у 85 % пациентов, значительное улучшение отмечено в отношении вздутия живота и диареи. Незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак после лечения ($7,23 \pm 0,99$ мм по сравнению с исходным $6,78 \pm 1,01$ мм ($p = 0,029$)) может быть связано с желчегонным действием гимекромона. Продemonстрировано значительное улучшение ответа ОЖП на стимуляцию желчегонным завтраком (Δ ОЖП) $-1,08 \pm 0,46$ мм, тогда как до начала терапии он составлял $-0,10 \pm 0,33$ мм ($p = 0,016$). Степень улучшения самочувствия пациентов была более выраженной в группе А (полная доза) по сравнению с группой В (половина дозы) в отношении абдоминальной боли ($Z = 2,74$, $p = 0,031$), вздутия живота ($Z = 2,63$, $p = 0,035$) и запора ($Z = 2,61$, $p = 0,038$).

Выводы. Гимекромон показал себя эффективным и безопасным препаратом, который можно применять как в стандартной, так и в половинной дозе. Стандартная доза оказалась более эффективной для купирования билиарной боли и диспепсических симптомов. Трансабдоминальное УЗИ — надежный диагностический тест для прогнозирования эффективности лечения и мониторинга состояния пациентов во время курса лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром, ультразвуковое исследование с пробным завтраком, боль

Конфликт интересов: Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании «Адамед» (Россия).

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>

Efficacy of Hymecromone in Post-Cholecystectomy Patients

Alexey V. Okhlobystin*, Anna K. Ufimtseva, Maria A. Tatarkina, Olga Z. Okhlobystina, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Background. The cholecystectomy is the major cause of sphincter of Oddi dysfunction (SOD), that may be classified as post-cholecystectomy syndrome (PCES). Treatment of PCES requires in most of the cases application of selective antispasmodic drugs.

Aim. To evaluate efficacy and safety of hymecromone in patients with post-cholecystectomy SOD, to compare standard and reduced doses of hymecromone.

Methods. Overall, 26 patients were enrolled in non-interventional comparative study: 2 males, 24 females, aged from 25 to 74 years. All patients underwent cholecystectomy for symptomatic gallstone disease within 1 to 10 years prior to beginning of the study. All patients were diagnosed to have SOD according to Rome IV Diagnostic Criteria for functional biliary sphincter of Oddi disorder (E1b). All patients underwent hymecromone monotherapy for 3 weeks. Patients were randomized to group A and B to receive full-dose or half-dose of the drug respectively.

Results. Abdominal pain completely subsided in 85 % of patients, significant improvement was found for bloating and diarrhea. Mild increase in fasting common bile duct (CBD) diameter after treatment (7.23 ± 0.99 vs 6.78 ± 1.01 ; $p = 0.029$) was attributed to choleretic action of hymecromone. Hymecromone resulted in significant improvement of CBD response to fatty meal stimulation (Δ CBD): -1.08 ± 0.46 mm vs -0.10 ± 0.33 mm pretreatment ($p = 0.016$). Degree of improvement was more pronounced in the group A (full-dose) as compared to group B (half-dose) for abdominal pain ($Z = 2.74$, $p = 0.031$), bloating ($Z = 2.63$, $p = 0.035$) and constipation ($Z = 2.61$, $p = 0.038$).

Conclusion. Hymecromone demonstrated itself to be an effective and safe drug, that may be applied both in standard and half dose. However, the efficacy of full-dose is higher both for the treatment of biliary pain and dyspeptic symptoms. Transabdominal ultrasound may be applied as a reliable test for both prediction of treatment efficacy and to monitor patients state during treatment course.

Keywords: gallstone disease, cholelithiasis, sphincter of Oddi dysfunction, post-cholecystectomy syndrome, fatty meal sonography, pain

Conflict of interests. The current study was supported by “Adamed” Russia pharmaceutical company.

For citation: Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.I. Efficacy of Hymecromone in Post-Cholecystectomy Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>

Введение

Лапароскопическая холецистэктомия является методом выбора при симптоматической желчнокаменной болезни (ЖКБ). Первую холецистэктомию в России выполнил известный хирург Ю.Ф. Косинский в 1889 году, а первую лапароскопическую холецистэктомию — профессор Ю.И. Галлингер и А.Д. Тимошин в 1991 г. [1]. Холецистэктомия признана оптимальным оперативным вмешательством, которое обеспечивает купирование жалоб более чем у 90 % пациентов с ЖКБ.

Согласно современному определению термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) определяется как рецидивирование симптомов, аналогичных тем, которые были до холецистэктомии [2]. Обычно ПХЭС проявляется как боль, локализованная в верхней части живота (в основном в правом подреберье), и диспепсия, с желтухой или без нее. Частота ПХЭС по данным российской литературы составляет от 5 до 25 % [3–5]. Пол может повлиять не только на риск развития ЖКБ, но и на возникновение ПХЭС: частота рецидивов симптомов у женщин составляет 43 %, в то время как у мужчин — 28 %. Выделяют органические причины ПХЭС (стриктуры желчных протоков, оставшиеся камни, хроническая биллома или абсцесс, длинный остаток пузырного протока, стеноз сфинктера Одди) и функциональные, наиболее частой из которых является дискинезия (дисфункция) сфинктера Одди (ДСО) [6]. Для окончательного установления диагноза требуется применение современных методов исследований (КТ, МРТ, эндоУЗИ). В настоящее время «золотым стандартом» остается манометрия сфинктера Одди, которая, к сожалению, сложна и связана со значительным риском развития панкреатита. Кроме того, даже если получены манометрические критерии ДСО, это не всегда доказывает, что именно ДСО служит причиной симптомов пациента.

ДСО может возникнуть в результате истинного стеноза или вторичного спазма сфинктера. Диагностика и лечение ДСО продолжают быть актуальными проблемами. Хотя считается, что значительную роль играет мышечный спазм, однако неселективные спазмолитики (например, нитраты и антагонисты кальциевых каналов) не оказывают значительного эффекта [7]. Сфинктеротомия служит эффективным лечением при стенозе сфинктера Одди, но она ассоциирована со значительным риском развития кровотечения, вторичной инфекции в стерильных билмах, панкреатита [8]. Консервативное лечение ДСО основано на диетических рекомендациях (частые приемы пищи небольшими порциями) и повторяющихся курсах спазмолитических препаратов в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой. К сожалению, скорость ответа на спазмолитические препараты невысока, что требует подбора наиболее эффективного и безопасного препарата.

Методы

В неинтервенционное сравнительное исследование были включены 26 пациентов: 2 мужчин, 24 женщины, возраст пациентов от 25 до 74 лет (средний возраст $57,4 \pm 3,2$ года). Всем пациентам ранее проведена холецистэктомия по поводу симптоматической желчнокаменной болезни за 1–10 лет до начала исследования. После операции у них появились новые симптомы или их ухудшение. У пациентов не было признаков, которые соответствовали Кембриджским критериям хронического панкреатита, и не было предшествующего вмешательства на сфинктере Одди. У всех пациентов была диагностирована ДСО в соответствии с Римскими IV диагностическими критериями функционального расстройства сфинктера Одди (E1b): наличие билиарной боли; расширение ОЖП (>6 мм) и/или преходящее повышение печеночных ферментов; отсутствие камней в желчных протоках или других органических изменений

[6, 9]. Органические причины обструкции желчных протоков были исключены с помощью методов визуализации: компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопического (эндоУЗИ) и/или трансабдоминального ультразвукового исследования.

Средний ИМТ составил $26,20 \pm 1,28$ кг/м². 35,7 % пациентов имели нормальный вес, 42,9 % пациентов — избыточный вес, 21,4 % — ожирение. Все пациенты прошли рутинный медицинский осмотр, были сданы общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин, амилаза, креатинин, глюкоза, триглицериды).

Тяжесть симптомов оценивали по 4-балльной шкале (от отсутствия до значительно выраженных проявлений). Изменения симптомов оценивалось как Δ симптома: выраженность симптома в баллах после лечения (балл после лечения) минус исходная выраженность симптома в баллах (балл до лечения).

Ограничение повседневной активности пациентов из-за боли в животе оценивали с помощью опросника RAPID (Recurrent Abdominal Pain Intensity and Disability) [10, 11]. Данный опросник позволяет оценить активность пациента в трех основных аспектах жизни (работа/обучение, домашняя работа и внерабочая деятельность), которые были нарушены в предыдущие 90 дней из-за приступов абдоминальной боли в диапазоне от 0 до 270 баллов. Согласно данному опроснику выделяют 4 степени ограничения повседневной активности: 1-я степень — 6 дней или меньше, 2-я степень — от 7 до 10 дней, 3-я степень — от 11 до 20 дней и 4-я степень — 20 дней и более. В настоящем исследовании 1-я степень ограничения активности выявлена у 50 % пациентов, 2-я степень — 28,6 %, 3-я степень — 21,4 %.

Всем пациентам было выполнено трансабдоминальное полипозиционное УЗИ для более четкой визуализации желчевыводящих путей в состоянии натощак, и регистрировали наибольший диаметр ОЖП. Затем пациент принимал пробный завтрак (шоколадный батончик и 200 мг необезжиренного йогурта), повторное исследование проводилось через 45–60 минут после приема пищи, и вновь измеряли наибольший размер ОЖП [12]. Увеличение диаметра протока

больше чем на 2 мм через 45 минут по сравнению с исходным уровнем расценивали в качестве маркера ДСО [13].

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы по 13 пациентов: были назначены полная суточная доза гимекромона (400 мг три раза в день, группа А) или половинная доза гимекромона (200 мг три раза в день, группа В) в течение 3 недель. Гимекромон (Одестон, «Адамед», Россия) назначали в виде монотерапии, другие препараты со спазмолитическим или желчегонным механизмом действия не допускались.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS statistics package версии 26.0 (IBM, Armonk, NY). Оценка нормальности распределения проведена с помощью построения графиков Q-Q и теста Шапиро. Непрерывные переменные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением (СО) или медиан с межквартильным (IQR) интервалом в зависимости от вида показателя.

Для анализа категориальных переменных применяли тест рангов Уилкоксона с расчетом стандартизованного показателя и показателя вероятности p (двусторонний критерий, асимптотическая мощность). Отсутствующие данные в ходе анализа удаляли списком. В качестве уровня статистической значимости применяли $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика выборки пациентов

Распределение пациентов по исходной выраженности жалоб представлена в таблице 1.

Все показатели общего и биохимического анализа крови были в пределах нормальных значений.

По данным трансабдоминального УЗИ диаметр ОЖП натощак составил $7,07 \pm 0,63$ мм, после приема пробного завтрака — $6,73 \pm 0,66$ мм (рис. 1). Прием пробного завтрака у пациентов до начала курса терапии гимекромомом не вызвал достоверного изменения диаметра протока: $-0,10 \pm 0,33$ мм.

Общая оценка эффективности терапии

При оценке результата терапии по общей выборке пациентов без деления на подгруппы отмечали снижение выраженности боли в животе у всех

Таблица 1. Распределение пациентов по выраженности исходной симптоматики

	Боль в животе	Тошнота	Вздутие живота	Запоры	Диарея
Отсутствует	14,3	69,2	15,4	69,2	53,8
Слабая выраженность	14,3	15,4	23,1	0	23,1
Умеренная выраженность	42,9	0	46,2	7,7	7,7
Сильная выраженность	28,6	15,4	15,4	23,1	15,4
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Table 1. Initial clinical symptom score distribution in studied patients

	Abd. pain	Nausea	Bloating	Constipation	Diarrhea
None	14.3	69.2	15.4	69.2	53.8
Mild	14.3	15.4	23.1	0	23.1
Moderate	42.9	0	46.2	7.7	7.7
Severe	28.6	15.4	15.4	23.1	15.4
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

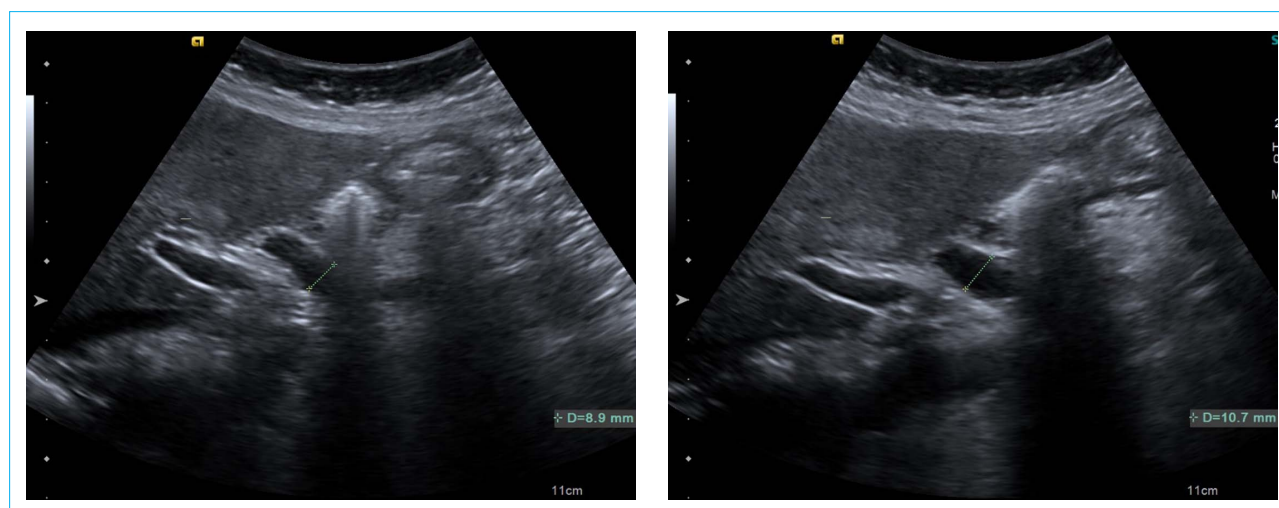


Рис. 1. Измерение диаметра общего желчного (печеночного) протока у пациента со спазмом сфинктера Одди натощак (8,9 мм) и после стимуляции (10,7 мм, т.е. наблюдается расширение протока, что свидетельствует о спазме сфинктера)

Fig. 1. Measurement of common hepatic/bile duct diameter in a patient with SOD before (8.9 mm) and after the test meal stimulation (10.7 mm)

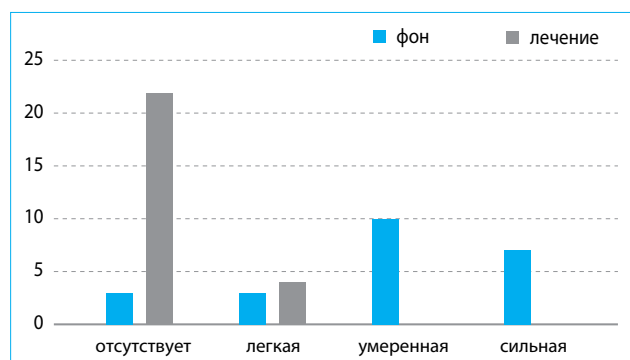


Рис. 2. Интенсивность боли в животе до начала и к концу курса терапии (баллы)

Fig. 2. Scores of abdominal pain before and at the end of treatment course

больных ($Z = 2,98$; $p = 0,003$), в большинстве случаев боль была купирована полностью (22 пациента, 85 %; рис. 2). Динамика тошноты была менее выраженной: полное купирование симптома отметили 3 пациента (н/д), у 2 пациентов, напротив, отмечалось незначительное усиление тошноты (рис. 3). Вздутие живота достоверно уменьшилось у всех пациентов ($Z = 2,89$; $p = 0,004$), у 15 % — купировалось полностью. Отсутствовала

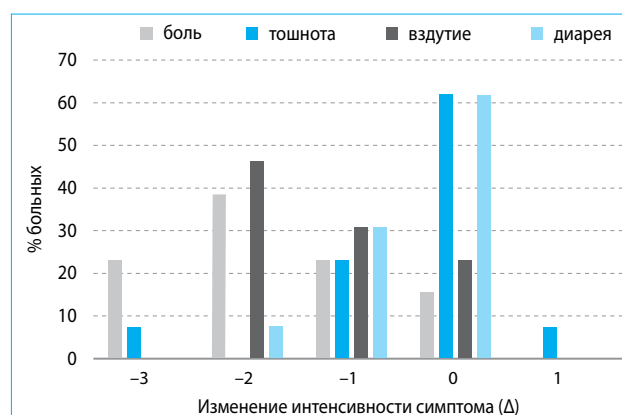


Рис. 3. Разность выраженности симптомов у пациентов к концу курса терапии гимекромомом и таковой до начала лечения (Δ симптома)

Fig. 3. Changes in the symptom scores at the final day of hymecromone intake as compared to the day 0 (Δ scores = post-treatment score-pre-treatment score)

достоверная динамика по выраженности запора ($Z = 1,86$; $p = 0,063$), однако пациенты, которых беспокоил понос, отметили нормализацию частоты и консистенции стула ($Z = 2,12$; $p = 0,034$).

К концу лечения наблюдалось незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак: исходный

размер протока составил $6,78 \pm 1,01$; к окончанию курса $7,23 \pm 0,99$; разница была статистически достоверна (средняя разница $0,46 \pm 0,17$; 95 % ДИ: от $-0,85$ до $-0,06$; $t = -2,67$; $p = 0,029$). Отмечалось также увеличение диаметра гепатикохоледоха после стимуляции, однако различия с показателем до начала терапии не были статистически достоверны: диаметр ОЖП после лечения был равен $6,68 \pm 0,88$ мм, до начала лечения $6,16 \pm 0,77$ мм (средняя разница $0,52 \pm 0,30$; 95 % ДИ: от $-0,17$ до $1,2$; $t = 1,74$; $p = 0,120$).

Терапия гимекрономом привела к нормализации результатов ультразвуковой пробы с жировой нагрузкой (Δ ОЖП): Δ ОЖП до лечения был равен $-0,10 \pm 0,33$ мм, после лечения $-1,08 \pm 0,46$ мм. Динамика показателя была статистически достоверна: средняя разница равна $0,98 \pm 0,32$ мм (95 % ДИ: от $0,23$ до $1,72$; $t = 3,05$; $p = 0,016$).

Из общего числа к концу курса лечения 4 пациента были полностью удовлетворены результатами лечения, 10 — частично удовлетворены, 10 — оценили эффект терапии нейтрально, двое были скорее неудовлетворены.

Сравнение эффективности применения гимекроном в дозе 600 и 1200 мг/сут

Статистически достоверные различия между группой А (пациенты, которые принимали препарат в полной дозе) и В (прием гимекроном в половинной суточной дозе) по таким показателям, как возраст, пол, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), выраженность клинических симптомов, показатели общего и биохимического анализа крови, показатели шкалы RAPID (на момент включения в исследование), отсутствовали. Достоверных различий по срокам уменьшения или купирования симптомов между группами А и В выявлено не было, однако степень купирования симптоматики

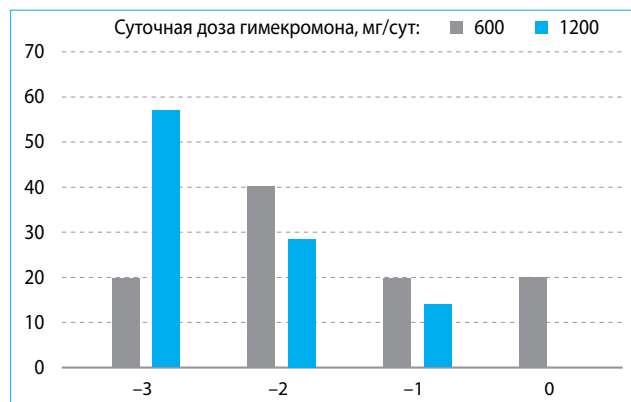


Рис. 5. Динамика интенсивности боли в животе в конце курса лечения по сравнению с исходным уровнем (Δ) в группе А (гимекромон 1200 мг/сут) и группе В (600 мг/сут)

Fig. 5. The difference between post- and pre-treatment pain (Δ) for group A (hymecromone 1200 mg/day) and group B (600 mg/day)

была более выраженной в группе А по сравнению с группой В в отношении боли в животе ($Z = 2,74$; $p = 0,031$; рис. 5), вздутия живота ($Z = 2,63$; $p = 0,035$) и диареи ($Z = 2,61$; $p = 0,038$).

При использовании теста рангов Уилкоксона были выявлены достоверные различия динамики абдоминальной боли на фоне терапии в группе А (медиана = $-2,50$; $Z = -2,56$; $p = 0,011$), тогда как достоверных различий изменения в группе В обнаружено не было (медиана = $-1,60$; $Z = -1,84$; $p = 0,066$).

Изменения диаметра гепатикохоледоха после пробного завтрака были гораздо более выражены в группе А: динамика Δ ОЖП была равна $-1,70 \pm 0,28$ мм (95 % ДИ от $-0,84$ до $4,24$), по сравнению с группой В: динамика Δ ОЖП $-0,77 \pm 1,00$ мм, 95 % ДИ от $-0,15$ до $1,69$), однако различия между группами не были статистически достоверны (рис. 6).

Различия в удовлетворенности лечением пациентов из групп А и В отсутствовали.

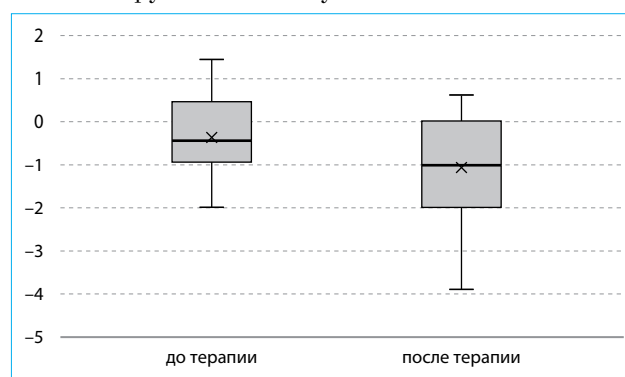


Рис. 4. Изменение диаметра ОЖП после стимуляции пробным завтраком (мм) в результате терапии гимекрономом

Fig. 4. Treatment effect according to ultrasound fatty meal test: response to stimulation before and at the end of treatment course

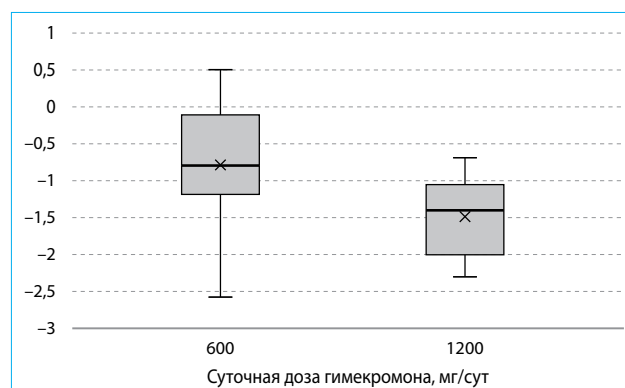


Рис. 6. Сравнение результатов УЗ-пробы (изменение диаметра ОЖП после стимуляции) к окончанию курса терапии гимекрономом в группе А (1200 мг/сут) и В (600 мг/сут)

Fig. 6. Comparison of CBD response dynamics in groups A (1200 mg/day) and B (600 mg/day)

Обсуждение

По данным обзора 17 исследований распространенность ДСО после лапароскопической холецистэктомии колебалась от 3 до 40 % [14]. Точная диагностика ДСО остается проблемой, а надежные предикторы благоприятного ответа на лечение отсутствуют [15]. Манометрия сфинктера Одди названа золотым стандартом для постановки данного диагноза в соответствии с последними Римскими IV диагностическими критериями, но является инвазивным методом и несет значительный риск в развитии панкреатита [6]. Гепатобилиарная скintiграфия используется для оценки ДСО, но она подвергает пациента воздействию ионизирующего излучения, не дает информации об анатомии желчевыводящих путей, данные о точности исследования противоречивы, а корреляция с результатами манометрии была недостаточной [16]. МРХПГ со стимуляцией секретинном потенциально может быть идеальным методом визуализации для оценки ДСО, так как может предоставить информацию как о функциональном, так и анатомическом состоянии, однако процедура является весьма дорогостоящей, а также требует инъекции секретина, который в настоящее время не разрешен для медицинского применения Министерством здравоохранения Российской Федерации [17]. В нашем исследовании мы выбрали трансабдоминальное ультразвуковое исследование с пробным завтраком как доступный и достаточно надежный метод оценки сократительной способности желчных путей, что является важным критерием диагностики ДСО [9]. К сожалению, пищевая нагрузка (пробный завтрак) не стандартизирована, и в настоящее время применяются различные типы стимуляторов: 40 г кукурузного масла [18], 20 г кокосового масла [12], шоколад и йогурт, шоколад в комбинации с йогуртом и 15 г кокосового масла [12] или жировая эмульсия для парентерального питания (Lipomul) [13].

Отсутствие значительного изменения размера ОЖП после приема пробного завтрака до начала лечения гимекроном указывает на наличие ДСО у исследованных пациентов с ПХЭС.

Незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак после курса лечения ($0,46 \pm 0,17$ мм) может отражать умеренное увеличение секреции желчи на фоне приема гимекромона, поскольку было

показано, что гимекромон увеличивает экскрецию натрия с желчью и увеличивает опосредованное активным переносом натрия в каналы образование фракции канальцевого происхождения, не зависящей от желчных кислот [19]. Гимекромон способен изменять состав желчи за счет снижения концентрации холестерина [20].

Одестон показал хорошую безопасность и переносимость терапии как в отношении купирования клинической симптоматики пациентов, так и в отношении ответа сфинктера Одди на стимуляцию по данным УЗИ-пробы с пищевой нагрузкой. Серьезных побочных эффектов не отмечалось, большинство пациентов остались удовлетворены эффективностью лечения.

Назначение полной дозы гимекромона, в отличие от половинной, приводило к увеличению эффекта более чем в два раза, в частности на величину диаметра ОЖП согласно данным УЗИ брюшной полости, однако из-за выраженного разброса данных различие результатов не было достоверным. Это показывает необходимость более тщательного отбора пациентов как для дальнейших исследований, так и в клинической практике — не только на основании клинических симптомов и отсутствия стеноза сфинктера Одди, но и на основании результатов УЗИ с пробным завтраком.

Интересно, что согласно имеющимся данным гимекромон обладает также антиоксидантными, противоопухолевыми, антифибротическими свойствами [21], связывает свободные радикалы [22], что может быть важно при более длительных курсах приема препарата с целью уменьшения прогрессирования фиброза сфинктера Одди.

Выводы

Гимекромон показал себя эффективным и безопасным препаратом, который можно применять как в стандартной, так и в половинной дозе. Однако эффективность полной дозы выше в отношении купирования билиарной боли и симптомов диспепсии. Пациентам с ДСО после холецистэктомии следует назначать гимекромон в дозе 1200 мг в сутки.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование — надежный диагностический тест для прогнозирования эффективности лечения и наблюдения за состоянием пациентов во время курса лечения.

Литература / References

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012;2:83–7. [Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical advice. 2012;2:83–7 (In Russ.).]
2. Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS). International journal of surgery. 2010;8(1):15–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.10.008
3. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного всасывания М.: ВЕДИ; 2003. [Petukhov V.A. Cholelithiasis and malabsorption syndrome Moscow: VEDI; 2003. (In Russ.).]
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Cholelithiasis and malabsorption syndrome Moscow: VEDI; 2003. (In Russ.).]

- clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. [In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
5. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012;84(2, часть 2):174–9. [Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E. Pathogenesis and treatment of cholesterol cholecystolithiasis (review). Bulletin VSNTS SB RAMS. 2012;84 (2, part 2):174–9 (In Russ.)].
 6. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
 7. Pasricha P.J., Miskovsky E.P., Kalloo A.N. Intraspincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 1994;35(9):1319–21. DOI: 10.1136/gut.35.9.1319
 8. Gupta V., Jain G. Management of Post-Cholecystectomy Biliary Complications: Surgeon's Perspective. *Amer J Gastroenterol*. 2021;116(4):838. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000973
 9. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахинов М.М., Берестимов Г.Т. и др. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам Экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):205–219. [Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashenova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T., et al. A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on the materials of the Advisory Board held on May 4, 2019 in Almaty, Kazakhstan). *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoeconomicology*. 2020;13(2):205–19 (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.036
 10. Durkalski V., Stewart W., MacDougall P., Mauldin P., Romagnuolo J., Brawman-Mintzer O., et al. Measuring episodic abdominal pain and disability in suspected sphincter of Oddi dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2010;16(35):4416–21. DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4416
 11. Cote G.A., Nitchie H., Elmunzer B.J., Kwon R.S., Willingham F.F., Wani S., et al. Characteristics of Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Sphincter of Oddi Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021:S1542-3565(21)00272-X. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.008
 12. Spangenberg B., van Rensburg J.J. Fatty meal sonography comparing coconut oil and chocolate bar with full-fat yoghurt as cholecystagogues for gallbladder ejection fractions. *SA J Radiol*. 2018;22(1):1312. DOI: 10.4102/sajr.v22i1.1312
 13. Rosenblatt M.L., Catalano M.F., Alcocer E., Geenen J.E. Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 2001;54(6):697–704. DOI: 10.1067/mge.2001.118946
 14. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373
 15. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with “objective” biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):525–34. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)00012-4
 16. Craig A.G., Peter D., Saccone G.T., Ziesing P., Wycheley A., Tooili J. Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003;52(3):352–7. DOI: 10.1136/gut.52.3.352
 17. Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):993–8. DOI: 10.1002/jmri.23816
 18. Obideen K., Wehbi M., Shaukat A., Cai Q. The Effect Of Magnesium Sulfate On The Human Gallbladder. *Amer J Gastroenterol*. 2004;99:S47.
 19. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Japan J Pharmacol*. 1977;27(1):71–8. DOI: 10.1254/jjp.27.71
 20. Lechevin J.-C., Treilles J.-N. Novel medicinal composition for the treatment of biliary lithiasis United States Lippa, Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique (Lyons, FR). United States Patent 4241047. <https://www.freepatentsonline.com/4241047.html>
 21. Andreichenko I.N., Tsitrina A.A., Fokin A.V., Gabdulkhakova A.I., Maltsev D.I., Perelman G.S., et al. 4-methylumbelliferone Prevents Liver Fibrosis by Affecting Hyaluronan Deposition, FSTL1 Expression and Cell Localization. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6301. DOI: 10.3390/ijms20246301
 22. Al-Majedy Y.K., Al-Amiry A.A., Kadhum A.A., Mohamad A.B. Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives. *PloS one*. 2016;11(5):e0156625. DOI: 10.1371/journal.pone.0156625

Сведения об авторах

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

Уфимцева Анна Константиновна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: ufimceva174@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Information about the authors

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Anna K. Ufimtseva — resident of the Department of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ufimceva174@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

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

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), head of ultrasound diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Olga Z. Okhlobystina — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist of Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga_okhl@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 28.07.2021 Принята: 19.08.2021 Опубликовано: 30.09.2021
Submitted: 28.07.2021 Accepted: 19.08.2021 Published: 30.09.2021



Efficacy of Hymecromone in Post-Cholecystectomy Patients

Alexey V. Okhlobystin*, Anna K. Ufimtseva, Maria A. Tatarkina, Olga Z. Okhlobystina, Vladimir T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Background. The cholecystectomy is the major cause of sphincter of Oddi dysfunction (SOD), that may be classified as post-cholecystectomy syndrome (PCES). Treatment of PCES requires in most of the cases application of selective antispasmodic drugs.

Aim. To evaluate efficacy and safety of hymecromone in patients with post-cholecystectomy SOD, to compare standard and reduced doses of hymecromone.

Methods. Overall, 26 patients were enrolled in non-interventional comparative study: 2 males, 24 females, aged from 25 to 74 years. All patients underwent cholecystectomy for symptomatic gallstone disease within 1 to 10 years prior to beginning of the study. All patients were diagnosed to have SOD according to Rome IV Diagnostic Criteria for functional biliary sphincter of Oddi disorder (E1b). All patients underwent hymecromone monotherapy for 3 weeks. Patients were randomized to group A and B to receive full-dose or half-dose of the drug respectively.

Results. Abdominal pain completely subsided in 85 % of patients, significant improvement was found for bloating and diarrhea. Mild increase in fasting common bile duct (CBD) diameter after treatment (7.23 ± 0.99 vs 6.78 ± 1.01 ; $p = 0.029$) was attributed to choleretic action of hymecromone. Hymecromone resulted in significant improvement of CBD response to fatty meal stimulation (Δ CBD): -1.08 ± 0.46 mm vs -0.10 ± 0.33 mm pretreatment ($p = 0.016$). Degree of improvement was more pronounced in the group A (full-dose) as compared to group B (half-dose) for abdominal pain ($Z = 2.74$, $p = 0.031$), bloating ($Z = 2.63$, $p = 0.035$) and constipation ($Z = 2.61$, $p = 0.038$).

Conclusion. Hymecromone demonstrated itself to be an effective and safe drug, that may be applied both in standard and half dose. However, the efficacy of full-dose is higher both for the treatment of biliary pain and dyspeptic symptoms. Transabdominal ultrasound may be applied as a reliable test for both prediction of treatment efficacy and to monitor patients state during treatment course.

Keywords: gallstone disease, cholelithiasis, sphincter of Oddi dysfunction, post-cholecystectomy syndrome, fatty meal sonography, pain

Conflict of interests. The current study was supported by "Adamed" Russia pharmaceutical company.

For citation: Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.I. Efficacy of Hymecromone in Post-Cholecystectomy Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>

Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом

А.В. Охлобыстин*, А.К. Уфимцева, М.А. Татаркина, О.З. Охлобыстина, В.Т. Ивашкин

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

Введение. Холецистэктомия является основной причиной дисфункции сфинктера Одди (ДСО), которую можно рассматривать как одно из проявлений постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Основой медикаментозной терапии ПХЭС в большинстве случаев служит применение селективных спазмолитиков.

Цель. Оценить эффективность и безопасность приема гимекромона в стандартной и в уменьшенной дозе (половина стандартной) у пациентов с ДСО после холецистэктомии.

Методы. В неинтервенционное сравнительное исследование были включены 26 пациентов: 2 мужчин, 24 женщины, в возрасте от 25 до 74 лет. Всем пациентам была выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями за 1–10 лет до начала исследования. У всех пациентов была диагностирована ДСО в соответствии с Римскими IV диагностическими критериями функционального расстройства сфинктера Одди (E1b). Всем пациентам назначена монотерапия гимекромонам на 3 недели: пациенты были рандомизированы в группы А и В, которые получали полную или половинную дозы препарата соответственно.

Результаты. Боль в животе была полностью купирована у 85 % пациентов, значительное улучшение отмечено в отношении вздутия живота и диареи. Незначительное увеличение диаметра ОЖП натощак после лечения ($7,23 \pm 0,99$ мм по сравнению с исходным $6,78 \pm 1,01$ мм ($p = 0,029$)) может быть связано с желчегонным действием гимекромона. Продemonстрировано значительное улучшение ответа ОЖП на стимуляцию желчегонным завтраком (Δ ОЖП) $-1,08 \pm 0,46$ мм, тогда как до начала терапии он составлял $-0,10 \pm 0,33$ мм ($p = 0,016$). Степень улучшения самочувствия пациентов была более выраженной в группе А (полная доза) по сравнению с группой В (половина дозы) в отношении абдоминальной боли ($Z = 2,74$, $p = 0,031$), вздутия живота ($Z = 2,63$, $p = 0,035$) и запора ($Z = 2,61$, $p = 0,038$).

Выводы. Гимекромон показал себя эффективным и безопасным препаратом, который можно применять как в стандартной, так и в половинной дозе. Стандартная доза оказалась более эффективной для купирования билиарной боли и диспепсических симптомов. Трансабдоминальное УЗИ — надежный диагностический тест для прогнозирования эффективности лечения и мониторинга состояния пациентов во время курса лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром, ультразвуковое исследование с пробным завтраком, боль

Конфликт интересов: Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании «Адамед» (Россия).

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>

Background

Laparoscopic cholecystectomy is considered the treatment of choice for symptomatic gallstone disease (GSD). The first cholecystectomy was performed in Russia by famous surgeon Yu.F. Kosinsky in 1889, first laparoscopic cholecystectomy was done by prof. Yu.I. Gallinger and A.D. Timoshin in 1991 [1]. Over 50,000 these operations were performed annually in the UK and Ireland and more than half a million these were done annually in the USA. Overall, cholecystectomy is an established successful operation which provides total relief of preoperative symptoms in more than 90 % of patients. Post-cholecystectomy syndrome (PCES) is defined as the recurrence of symptoms similar to those experienced before the cholecystectomy [2]. This usually takes the form of upper abdominal pain (mainly right hypochondrial pain) and dyspepsia, with or without jaundice. The incidence of PCES according to the Russian literature has been reported to be as high as 5 to 25 % [3–5]. Gender may affect not only the risk of the GSD development, but the PCES as well: the incidence of recurrent symptoms was 43 % among female patients, while it was only 28 % in males. The causes of PCES include organic disorders (biliary strictures, retained calculi, chronic biloma or abscess, long cystic duct remnant, sphincter of Oddi stenosis) and functional, most common of which is sphincter of Oddi dysfunction (SOD) [6]. This requires application of modern radiological tests computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic ultrasound (EUS) to conclusively establish the diagnosis. Currently, the only reliable method is biliary manometry which unfortunately, is both difficult to perform

and associated with considerable risk of pancreatitis. In addition to this, even if manometric evidence of SOD is obtained, it does not always prove that it is the cause of the patient's symptoms.

SOD can result from a true stenosis or secondary to spasm of the sphincter. In the majority of cases, the dysfunction continues to present problems both in terms of diagnosis as well as treatment. Although muscle spasm is thought to play a significant role in these cases, the response to non-selective antispasmodics (e.g., nitrates and calcium channel antagonists) has been disappointing [7]. Sphincterotomy is considered to be effective treatment for stenosis of sphincter of Oddi, though associated with significant risk of bleeding, secondary infection of sterile biloma/ascites, pancreatitis [8]. Pharmacological treatment of SOD is based on dietetic advice (frequent small meals) and repetitive courses of antispasmodic medications, combined to ursodeoxycholic acid. Unfortunately, the rate of response to antispasmodic medications is low, that requires both choosing the most effective and safe drug and careful selection of patients.

Methods

Overall, 26 patients were enrolled in non-interventional comparative study: 2 males, 24 females, the age of patients ranged from 25 to 74 years (mean age was 57.4 ± 3.2 years). All patients underwent cholecystectomy for symptomatic gallstone disease within 1 to 10 years prior to the study onset and developed new symptoms or symptom aggravation following gallbladder surgery. Patients had no signs, that could meet Cambridge criteria of chronic pancreatitis and no

prior sphincter intervention. All patients were diagnosed to have SOD according to Rome IV Diagnostic Criteria for functional biliary sphincter of Oddi disorder (E1b): presence of biliary pain; common bile duct (CBD) dilation (>6 mm) and/or transient elevation of liver enzymes; absence of bile duct stones or other structural abnormalities [6, 9]. Organic causes of bile duct obstruction were excluded using imaging modalities: computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic ultrasound (EUS), and/or transabdominal ultrasound (US).

Mean BMI was 26.20 ± 1.28 kg/m². Normal weight was seen in 35.7 % of patients, 42.9 % of patients were overweight and obesity was present in the remaining 21.4 %. All patients underwent routine physical examination, complete blood count, serum biochemistry (alanine and asparagine transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, bilirubin, amylase, creatinine, glycose, triglycerides).

Symptom severity was assessed using the 4-point scale (from absent to severe), the change of symptoms was evaluated as Δ score: post-treatment score – initial score.

Disability of patients due to abdominal pain was assessed using the Recurrent Abdominal Pain Intensity and Disability (RAPID) questionnaire [10, 11]. The RAPID score is the patient's recall of how much productivity in 3 domains (paid work or school, household activities, and non-work activities) was lost in the prior 90 days due to abdominal pain episodes ranging from 0 to 270. The RAPID score has 4 grades: grade 1 indicates 6 days or less; grade 2, 7 to 10 days; grade 3, 11 to 20 days; and grade 4, 20 days or more. RAPID score was 8.07 ± 1.51 . Fifty percent of patients had RAPID grade 1, 28.6 % – grade 2, 21.4 % – grade 3.

Abdominal ultrasound was performed for all patients in our study in the transverse, sagittal, and oblique planes that best demonstrated the entire biliary tree in fasting state, recording the largest

of diameter of the CBD. Then a standard fatty meal (chocolate bar with 200 mg of normal yogurt) was used for stimulation and the reexamination was done in forty-five minutes to one hour after fat ingestion again recording the largest size of the CBD [12]. Increase in diameter of greater than 2 mm (at 45 min) compared with baseline was used as a marker of SOD [13].

All patients were randomized to 2 groups, 13 patients each who subsequently received full daily dose of hymecromone (400 mg tid, group A) or half-dose of hymecromone (200 tid, group B) for 3 weeks. Hymecromone (Odeston, Adamed, Russia) was prescribed as monotherapy, patients allowed no other drugs with antispasmodic or choleretic mechanism of action.

The statistical analyses were performed in SPSS statistics package version 26.0 (IBM, Armonk, NY). Normality was assessed using Q-Q plots and Shapiro Wilk test. Continuous variables are presented as mean values with standard deviations (SD) or median values with interquartile range (IQR), as appropriate.

For categorical variables Wilcoxon signed rank test was applied with calculation of standardized test statistic and p value for asymptotic significance (2-sided test). Missing data were handled using listwise deletion. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Patients characteristic

Background clinical symptoms in the studied patient are represented in the Table 1.

All complete blood count and blood biochemistry parameters were within the normal range.

According to abdominal US data the mean fasting CBD diameter was 7.07 ± 0.63 mm, after fatty meal stimulation – 6.73 ± 0.66 mm (Fig. 1). Fatty meal test prior to hymecromone treatment resulted in no significant change of CBD size: -0.10 ± 0.33 mm.

Table 1. Initial clinical symptom score distribution in studied patients

	Abd. pain	Nausea	Bloating	Constipation	Diarrhea
None	14.3	69.2	15.4	69.2	53.8
Mild	14.3	15.4	23.1	0	23.1
Moderate	42.9	0	46.2	7.7	7.7
Severe	28.6	15.4	15.4	23.1	15.4
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

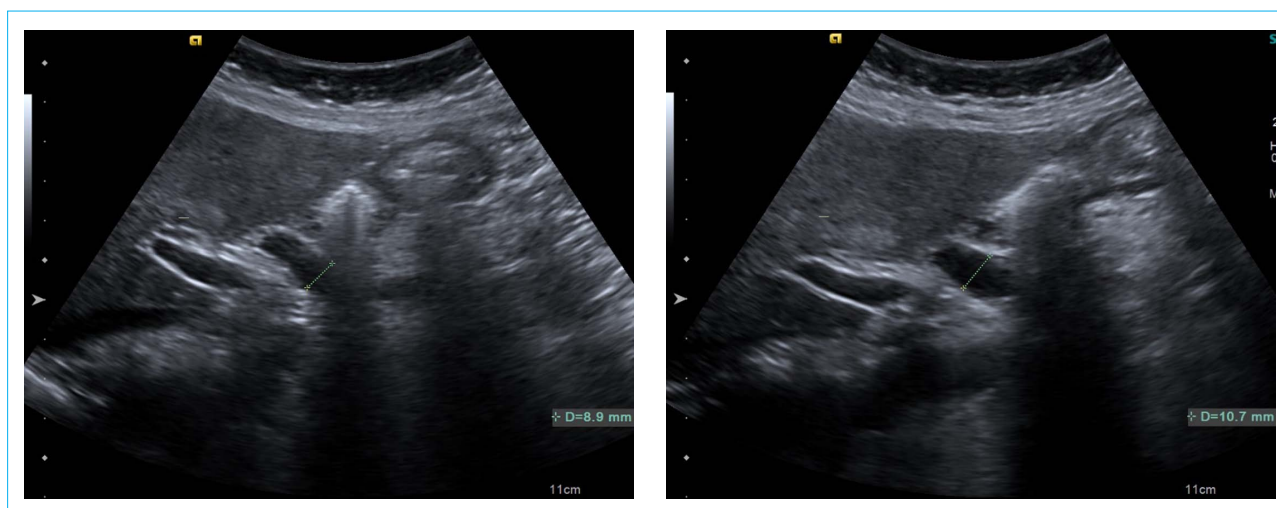


Fig. 1. Measurement of common hepatic/bile duct diameter in a patient with SOD before (8.9 mm) and after the test meal stimulation (10.7 mm)

Рис. 1. Измерение диаметра общего желчного (печеночного) протока у пациента со спазмом сфинктера Одди натощак (8,9 мм) и после стимуляции (10,7 мм, т.е. наблюдается расширение протока, что свидетельствует о спазме сфинктера)

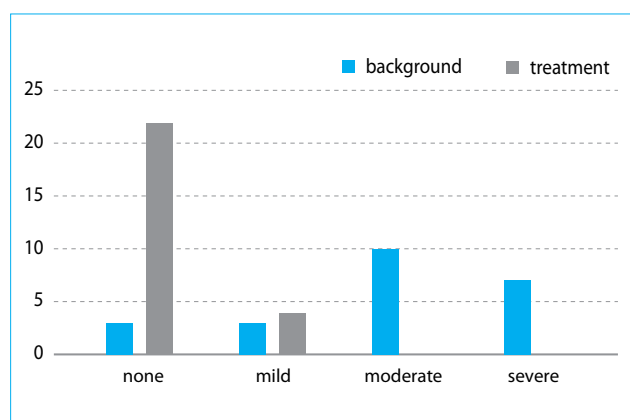


Fig. 2. Scores of abdominal pain before and at the end of treatment course

Рис. 2. Интенсивность боли в животе до начала и к концу курса терапии (баллы)

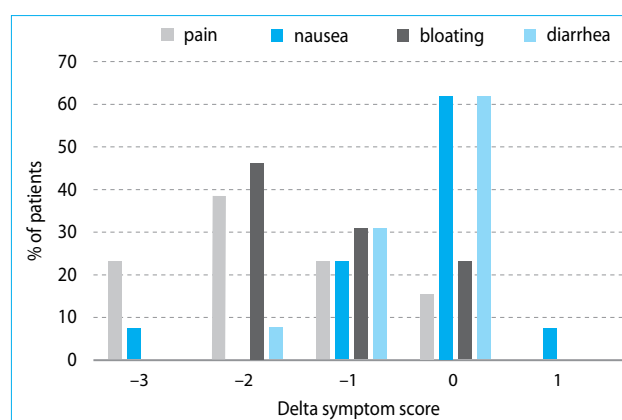


Fig. 3. Changes in the symptom scores at the final day of hymecromone intake as compared to the day 0 (Δ scores = post-treatment score-pre-treatment score)

Рис. 3. Разность выраженности симптомов у пациентов к концу курса терапии гимекромомом и таковой до начала лечения (Δ симптома)

Overall treatment efficacy evaluation

Abdominal pain intensity significantly decreased in all patients ($Z = 2.976$, $p = 0.003$), it completely subsided in most of the cases (22 patients, 85 %, Fig. 2). Nausea dynamics was somewhat less pronounced: the symptom disappeared in 3 patients ($p = \text{NS}$), 2 patients noted mild increase in nausea intensity (Figure 3). Bloating severity significantly decreased in all of 31 % study patients ($Z = 2.889$, $p = 0.004$), and it completely subsided in 15 % of the cases. No significant changes in constipation were detected ($Z = 1.857$, $p = 0.063$), however patients noted significant

improvement in diarrhea severity ($Z = 2.121$, $p = 0.034$).

There was a mild increase in fasting CBD diameter after treatment: initial CBD size was 6.78 ± 1.01 , posttreatment 7.23 ± 0.99 ; the difference was significant in paired differences test (mean difference 0.46 ± 0.17 , 95 % CI: -0.85 to -0.06, $t = -2.67$, $p = 0.029$). At the end of hymecromone treatment CDB diameter after test meal slightly increased in comparison to pretreatment size, but the difference was not statistically significant: posttreatment CBD was 6.68 ± 0.88 mm, while pretreatment CBD was 6.16 ± 0.77 (mean

difference 0.52 ± 0.30 , 95 % CI -0.17 to 1.2 , $t = 1.74$, $p = 0.120$).

It was found, that himecromone resulted in significant improvement of CBD response to fatty meal stimulation (Δ CBD): if pretreatment Δ CBD was -0.10 ± 0.33 mm, post-treatment Δ CBD was -1.08 ± 0.46 mm. According to paired differences test the dynamics was statistically significant: 0.98 ± 0.32 mm (95 % CI: 0.23 – 1.72 , $t = 3.05$, $p = 0.016$).

Overall, 4 patients at the day of treatment termination were completely satisfied by its efficacy, 10 – rather satisfied, 10 – evaluated the effect as neutral and 2 were rather unsatisfied.

Comparison of himecromone 600 mg/day to 1200 mg/day

No statistically significant differences between group A (full daily dose) and B (half daily dose) before study onset in age, gender, body weight, body mass index (BMI), symptom severity, blood biochemistry and treatment satisfaction were found.

No difference between groups A and B in terms of symptom improvement were noted, however the degree of improvement was more pronounced in the group A as compared to group B for abdominal pain ($Z = 2.74$, $p = 0.031$, Fig. 5), bloating ($Z = 2.63$, $p = 0.035$) and constipation ($Z = 2.61$, $p = 0.038$).

According to Wilcoxon signed ranks test the difference between post-treatment and initial pain scores was significant in the group A (median = -2.50 , $Z = -2.56$, $p = 0.011$), while it did not reach the level of significance in the group B (median = -1.60 , $Z = -1.84$, $p = 0.066$).

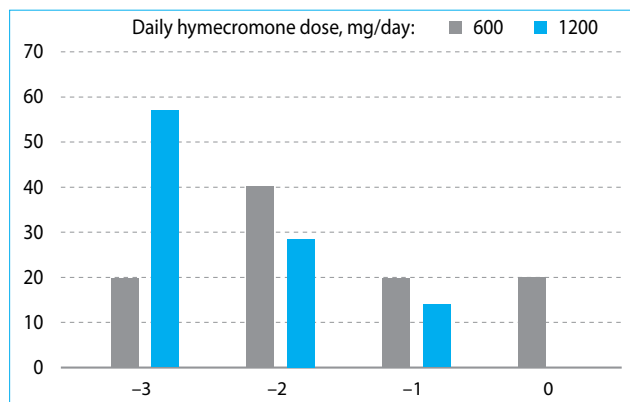


Fig. 5. The difference between post- and pre-treatment pain (Δ) for group A (himecromone 1200 mg/day) and group B (600 mg/day)

Рис. 5. Динамика интенсивности боли в животе в конце курса лечения по сравнению с исходным уровнем (Δ) в группе А (гимекромон 1200 мг/сут) и группе В (600 мг/сут)

Fatty meal sonography results were more pronounced in group A: Δ CBD dynamics was -1.70 ± 0.28 mm, (95 % CI -0.84 to 4.24), as compared to group B: Δ CBD dynamics was -0.77 ± 1.00 mm, 95 % CI -0.15 to 1.69), however in both cases the difference was not statistically significant in subgroups (Fig. 6).

Discussion

According to the review of 17 studies the prevalence of SOD after laparoscopic cholecystectomy ranged from 3 % to 40 % [14]. Accurate diagnosis of SOD remains a challenge and reliable predictors of a favorable response to treatment are lacking [15]. Manometry of sphincter of Oddi is still regarded to be a gold standard for this diagnosis

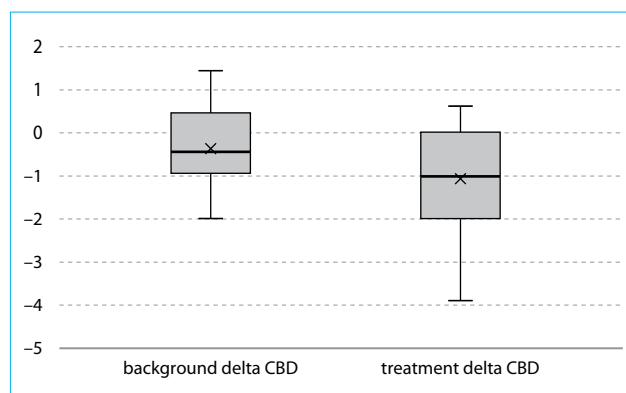


Fig. 4. Treatment effect according to ultrasound fatty meal test: response to stimulation before and at the end of treatment course

Рис. 4. Изменение диаметра ОЖП после стимуляции пробным завтраком (мм) в результате терапии гимекромомом

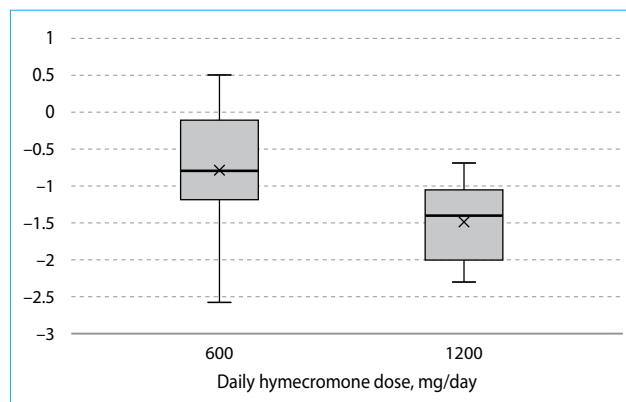


Fig. 6. Comparison of CBD response dynamics in groups A (1200 mg/day) and B (600 mg/day)

Рис. 6. Сравнение результатов УЗИ-пробы (изменение диаметра ОЖП после стимуляции) к окончанию курса терапии гимекромомом в группе А (1200 мг/сут) и В (600 мг/сут)

according to the latest Rome IV diagnostic criteria but is invasive and carries significant risk of post-procedure pancreatitis [6]. Hepatobiliary scintigraphy has been used in the evaluation of SOD but it exposes the patient to ionizing radiation, lacks anatomic information regarding biliary tree, reports regarding accuracy are inconsistent and correlation with manometry results has been poor [16]. Secretin-stimulated MRCP has the potential to be the ideal imaging modality in evaluating SOD, as it can provide both functional and anatomic information, however the procedure is expensive, not covered by insurance and requires secretin injection, that is currently not registered for medical application by the Ministry of Health of Russian Federation [17]. In our study we chose fatty meal sonography as affordable quite reliable method for assessment of biliary tree emptying, that is an important criterion for diagnosing SOD [9]. Unfortunately, the test meal is not standardized and different types of stimulators are applied by now: 40 g of corn oil [18], 20 g coconut oil [12], chocolate and yoghurt combination, chocolate yoghurt combination and the 15 g coconut oil [12] or fatty emulsion for parenteral nutrition (Lipomul) [13].

Absence of significant change of CBD size after fatty meal intake before hymecromone treatment onset indicates presence of SOD in studied patients with PCES.

Mild increase in fasting CBD diameter after treatment (0.46 ± 0.17 mm) may reflect mild increase in bile secretion of the background of hymecromone treatment, as it was shown, that hymecromone increased biliary excretion of sodium and enhanced formation of the bile acid-independent fraction of canalicular origin, mediated

by the active transfer of sodium into the canaliculi [19]. Hymecromone is capable of modifying the composition of the bile by decreasing concentration of cholesterol [20].

Hymecromone demonstrated good safety and tolerability both improving patients symptoms and normalizing sphincter of Oddi response to stimulation. No major adverse effects were noted, most of patients were completely satisfied by the treatment efficacy.

Using the full vs half hymecromone dose resulted in more than double effect on CBD size according to abdominal ultrasound data, though, due to high variance of the results the difference was not significant. This requires more thorough selection of patients to further studies — not only of the basis of clinical symptoms and absence of sphincter of Oddi stenosis, but also according to stimulation test results.

Hymecromone has also been reported to have antioxidant properties, antitumor, antifibrotic [21], radical scavenging activity [22] that may require long-term courses of the drug to decrease the progression of sphincter of Oddi fibrosis.

Conclusion

Hymecromone demonstrated itself to be an effective and safe drug, that may be applied both in standard and half dose. However, the efficacy of full-dose is higher both for biliary pain and dyspeptic symptoms. Patients with SOD after cholecystectomy should be prescribed hymecromone at a dose of 1200 mg per day. Transabdominal ultrasound may be applied as a reliable test for both prediction of treatment efficacy and to monitor patients state during treatment course.

References / Литература

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012;2:83–7. [Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical advice. 2012;2:83–7 (In Russ.)].
2. Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS). International journal of surgery. 2010;8(1):15–7. DOI: 10.1016/j.ijso.2009.10.008
3. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного всасывания М.: ВЕДИ; 2003. [Petukhov V.A. Cholelithiasis and malabsorption syndrome Moscow: VEDI; 2003. (In Russ.)].
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology. 2018;28(3):63–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
5. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор). Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2012;84(2, часть 2):174–9. [Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E. Pathogenesis and treatment of cholesterol cholecystolithiasis (review). Bulletin VSNTS SB RAMS. 2012;84 (2, part 2):174–9 (In Russ.)].
6. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
7. Pasricha P.J., Miskovsky E.P., Kalloo A.N. Intraspincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. Gut. 1994;35(9):1319–21. DOI: 10.1136/gut.35.9.1319
8. Gupta V., Jain G. Management of Post-Cholecystectomy Biliary Complications: Surgeon's Perspective. Amer J Gastroenterol. 2021;116(4):838. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000973
9. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахинов М.М., Берестимов Г.Т. и др. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомии

- ческого синдрома (по материалам Экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):205–219. [Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashenova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T., et al. A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on the materials of the Advisory Board held on May 4, 2019 in Almaty, Kazakhstan). *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):205–19 (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.036
10. *Durkalski V., Stewart W., MacDougall P., Mauldin P., Romagnuolo J., Brawman-Mintzer O., et al.* Measuring episodic abdominal pain and disability in suspected sphincter of Oddi dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2010;16(35):4416–21. DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4416
 11. *Cote G.A., Nitchie H., Elmunzer B.J., Kwon R.S., Willingham F.F., Wani S., et al.* Characteristics of Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Sphincter of Oddi Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)00272-X. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.008
 12. *Spangenberg B., van Rensburg J.J.* Fatty meal sonography comparing coconut oil and chocolate bar with full-fat yoghurt as cholecystagogues for gallbladder ejection fractions. *SA J Radiol*. 2018;22(1):1312. DOI: 10.4102/sajr.v22i1.1312
 13. *Rosenblatt M.L., Catalano M.F., Alcocer E., Geenen J.E.* Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc*. 2001;54(6):697–704. DOI: 10.1067/mge.2001.118946
 14. *Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C., Drenth J.P.H., de Reuver P.R.* Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373
 15. *Petersen B.T.* An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with “objective” biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):525–34. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)00012-4
 16. *Craig A.G., Peter D., Saccone G.T., Ziesing P., Wyckley A., Toouli J.* Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003;52(3):352–7. DOI: 10.1136/gut.52.3.352
 17. *Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P.* Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):993–8. DOI: 10.1002/jmri.23816
 18. *Obideen K., Wehbi M., Shaikat A., Cai Q.* The Effect Of Magnesium Sulfate On The Human Gallbladder. *Amer J Gastroenterol*. 2004;99:S47.
 19. *Tanayama S., Kanai Y.* Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Japan J Pharmacol*. 1977;27(1):71–8. DOI: 10.1254/jjp.27.71
 20. *Lechevin J.-C., Treilles J.-N.* Novel medicinal composition for the treatment of biliary lithiasis United States Lippa, Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique (Lyons, FR). United States Patent 4241047. <https://www.freepatentsonline.com/4241047.html>
 21. *Andreichenko I.N., Tsitrina A.A., Fokin A.V., Gabdulkhakova A.I., Maltsev D.I., Perelman G.S., et al.* 4-methylumbelliferone Prevents Liver Fibrosis by Affecting Hyaluronan Deposition, FSTL1 Expression and Cell Localization. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6301. DOI: 10.3390/ijms20246301
 22. *Al-Majedy Y.K., Al-Amiry A.A., Kadhum A.A., Mohamad A.B.* Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives. *PloS one*. 2016;11(5):e0156625. DOI: 10.1371/journal.pone.0156625

Information about the authors

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), assistant professor of the Department of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Anna K. Ufimtseva — resident of the Department of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ufimtseva174@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Maria A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), head of ultrasound diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Сведения об авторах

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

Уфимцева Анна Константиновна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ufimtseva174@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Olga Z. Okhlobystina — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist of Vasilenko Clinic of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: olga_okhl@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of internal diseases propaedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Контактная информация: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Submitted: 28.07.2021 Accepted: 19.08.2021 Published: 30.09.2021
Поступила: 28.07.2021 Принята: 19.08.2021 Опубликовано: 30.09.2021

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Комплексная ультразвуковая диагностика дивертикулита сигмовидной кишки

А.И. Кушнеров², И.А. Хаджи-Исмаил^{1,*}, А.В. Воробей¹, С.И. Руденко²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

² Медицинский центр «НеоМедикал», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования. Определение и систематизирование семиотики дивертикулита сигмовидной кишки на основе комплексного ультразвукового исследования для его ранней диагностики.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ультразвукового исследования 64 пациентов, у которых находили дивертикулы сигмовидной кишки. Причиной их обращения служила периодическая боль в левом квадранте живота разной интенсивности, неустойчивый стул и повышенное газообразование. Среди них 28 (43,75 %) мужчин и 36 (56,25 %) женщин в возрасте от 38 до 85 лет, средний возраст составил 55,6 года. У 31 (48,44 %) пациента обнаружили дивертикулит. В качестве инструментального метода диагностики выбрали ультразвуковой сканер HD15 (Philips, Нидерланды), HS 60 (Samsung, Южная Корея) и Hi Vision Preirus (Hitachi, Япония) с конвексными, интракавитальными микроконвексными линейными датчиками разной частоты, от 2 до 12 МГц. Осмотр пациентов проводили натощак без специальной подготовки кишки. Исследовали ободочную и прямую кишки из разных позиций: трансабдоминально, трансперинеально, трансректально и трансвагинально.

Результаты. На основании полученных данных нами разработана более подробная УЗ-семиотика дивертикулита. С помощью УЗИ можно получить достоверную информацию о характере кровоснабжения и перистальтики, о толщине и слоях стенки ободочной кишки, о наличии бессимптомных дивертикулов, выявить признаки острого дивертикулита (болезненность при контакте датчиком, инфильтрация мезоколической клетчатки, наличие копролита и скопления газа в полости дивертикула, перидивертикулит) и других осложнений дивертикулярной болезни (свищи, абсцесс, перитонит), провести последовательную инструментальную дифференциальную диагностику с заболеваниями других органов.

Заключение. УЗИ является безальтернативным дополнением к клинической диагностике дивертикулов, дивертикулита и их осложнений при наличии противопоказаний к другим методам, таким как рентгеновский, компьютерная томография или колоноскопия.

Ключевые слова: дивертикулит, сигмовидная кишка, ультразвуковое исследование, ультразвуковые доступы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполняется в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры хирургии и НИЛ БелАМПО на 2021–2023 годы по теме «Разработать метод хирургического лечения пациентов с осложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки».

Для цитирования: Кушнеров А.И., Хаджи-Исмаил И.А., Воробей А.В., Руденко С.И. Комплексная ультразвуковая диагностика дивертикулита сигмовидной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):45–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-45-54>

Comprehensive Ultrasound Diagnosis of Sigmoid Diverticulitis

Alexander I. Koushnerou², Ismail A. Hadji-Ismaïl^{1,*}, Aliaksandr V. Vorobei¹, Svetlana I. Rudenka²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

² NeoMedikal Medical Centre, Minsk, Republic of Belarus

Aim. A definition and systematisation of sigmoid diverticulitis semiotics in a comprehensive ultrasonic check-up for early illness diagnosis.

Materials and methods. Ultrasound examination data on 64 patients with sigmoid diverticulum have been analysed. The primary visit reason was recurrent varying-intensity pain in left abdominal quadrant, unstable stool and flatulence. The patients were 28 (43.75%) men and 36 (56.25%) women aged 38–85 years, mean age 55.6 years; 31 (48.44%) were diagnosed with diverticulitis. We used the HD15 (Philips, the Netherlands), HS 60 (Samsung, South Korea) and Hi Vision Preirus (Hitachi, Japan) ultrasound instruments equipped with convex and intracavitary microconvex 2–12 MHz linear transducers. Patients were examined on an empty stomach and unprepared intestine. Colon and rectum were explored at different approaches, transabdominally, transperineally, transrectally and transvaginally.

Results. The findings laid out a more elaborated ultrasound semiotics of diverticulitis. Ultrasound check-up enables a reliable estimation of blood supply and peristalsis, colonic wall thickness and layers, presence of asymptomatic diverticula, signs of acute diverticulitis (pain on sensor touch, mesocolic tissue infiltration, presence of faecal calculi and gas in diverticulum, peridiverticulitis) and other complications of diverticular disease (fistulae, abscess or peritonitis), as well as a consistent differential instrumental diagnosis of other organ illnesses.

Conclusion. Ultrasound is an indispensable supplement in clinical diagnosis of diverticula, diverticulitis and their complications in the cases when other methods like X-ray, CT or colonoscopy are contraindicated.

Keywords: diverticulitis, sigmoid colon, ultrasound, ultrasound approach

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

Financial support: the work was performed as part of the 2021–2023 research calendar of the Chair of Surgery and BelAMPO Research Laboratory, assignment “Development of surgical technique for patient treatment in complicated colonic diverticular disease”.

For citation: Koushnerou A.I., Hadji-Ismaïl I.A., Vorobei A.V., Rudenka S.I. Comprehensive Ultrasound Diagnosis of Sigmoid Diverticulitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):45–54. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-45-54>

В последнее время отмечается заметный рост дивертикулярной болезни ободочной кишки (ДБОК) и ее осложнений, особенно в развитых странах параллельно с увеличением продолжительности жизни [1, 2]. Основной причиной, по мнению многих исследователей, служит изменение характера питания [3]. ДБОК относится к одной из самых частых причин госпитализации с возможным летальным исходом, особенно у пожилых пациентов. Она является шестым наиболее распространенным диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у амбулаторных больных и третьей причиной госпитализации в США [4]. У 10–25 % людей с дивертикулами ободочной кишки развиваются осложнения — от дивертикулита, интраабдоминальных, тазовых и забрюшинных абсцессов, перфорации ободочной кишки до калового перитонита. Осложнения ДБОК служат частым показанием для проведения различных видов инвазивных и малоинвазивных процедур на ободочной кишке и окружающих ее тканях (дренирование абсцессов, сегментарная резекция, наложение стомы, колэктомия) [5, 6]. Настораживает факт увеличения в последние годы количества хирургических вмешательств, обоснованных и необоснованных. По разным данным, количество операций при различных формах дивертикулярной болезни достигает 29 % у пожилых и 73 % у лиц молодого работоспособного возраста [1, 4, 7]. Дивертикулы ободочной кишки в 90–95 % находят в нисходящей и сигмовидной кишках [8]. Такого рода локализация дивертикулов сопряжена с высоким риском развития осложнений из-за анатомических особенностей сигмовидной кишки и ректосигмоидного соединения. С возрастом возникновение дивертикулов увеличивается и изменяется их локализация — от дистальной к проксимальной части ободочной кишки [7, 9].

Предложено несколько классификаций дивертикулеза (наличие одного дивертикула и более) ободочной кишки. Классификация N.S. Painter (1968) [10] включает:

1. Бессимптомный дивертикулез.
2. Дивертикулярная болезнь с болевым синдромом, без признаков воспаления.

3. Острый дивертикулит.

4. Рецидивирующий или хронический дивертикулит.

По характеру осложнения разделяют на острые и хронические [10]. Острые осложнения включают дивертикулит, паракишечный инфильтрат, паракишечный абсцесс, перфорация дивертикула, профузное кишечное кровотечение; хронические осложнения — дивертикулит, паракишечный инфильтрат, стеноз, свищ, кишечное кровотечение.

Цель. Определение и систематизирование семиотики дивертикулита сигмовидной кишки на основе комплексного ультразвукового исследования для его ранней диагностики.

Материал и методы

Проанализированы результаты ультразвукового исследования 64 пациентов, у которых находили дивертикулы сигмовидной кишки. Причиной их обращения к врачу служила периодическая боль в левом квадранте живота разной интенсивности, неустойчивый стул и повышенное газообразование. Среди них 28 (43,75 %) мужчин и 36 (56,25 %) женщин в возрасте от 38 до 85 лет, их средний возраст составил 55,6 года. У 31 (48,44 %) пациента зафиксировали дивертикулит. На наш взгляд, это промежуточный воспалительный этап с обратимыми изменениями в стенке дивертикула при правильном диагнозе и своевременном консервативном лечении. У 14 (21,9 %) пациентов обнаружены иные формы осложнений, которые потребовали хирургических вмешательств.

В качестве инструментального метода диагностики выбрали ультразвуковой сканер HD15 (Philips, Нидерланды). При этом использовали следующие датчики: конвексные с частотой 2–5 МГц, интракавитальный микроконвексный с частотой 4–8 МГц, линейный с частотой 5–12 МГц; HS 60 (Samsung, Южная Корея), конвексный с частотой 3,5–5 МГц, интракавитальный конвексный с частотой 5–7,5 МГц, линейный с частотой 7,5–12 МГц; и Hi Vision Preirus (Hitachi, Япония) конвексный с частотой 1–5 МГц, интракавитальный

микроконвексный с частотой 4–8 МГц, линейный с частотой 5–10 МГц.

Осмотр пациентов проводили натошак без специальной подготовки кишки. Исследование начинали конвексным датчиком в В-режиме в проекции тонкой кишки, ободочной кишки и окружающих тканей. Особое внимание уделяли болезненным точкам, на которые указывали сами пациенты. Для детализации изменений структуры кишечной стенки использовали высокочастотный линейный датчик. У женщин для осмотра сигмовидной ободочной кишки исследование дополняли трансвагинальным доступом интракавитальным микроконвексным датчиком. У мужчин ультразвуковое исследование кишечника дополняли трансректальным УЗИ для осмотра дистального отдела сигмы. Осмотр заканчивали обзорным сканированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства с поиском в том числе свободной жидкости, пневмоперитонеума. Параметры изменений, происходящих в стенке кишки и в ее просвете, на которые мы обращали внимание, были следующие: локализация пораженных участков; толщина стенки кишки и протяженность пораженного участка; сохранность слоев кишечной стенки; состояние гаустр; характер просвета кишки; функциональные нарушения; изменения параколической клетчатки; увеличенные лимфатические узлы; наличие дивертикулов и воспалительных осложнений, таких как свищи и абсцессы, стенозирование.

На данном этапе существуют несколько основных методик УЗИ тонкой, ободочной и прямой кишок [3, 6, 11, 12].

УЗИ через переднюю брюшную стенку (транс-абдоминально):

- исследование без подготовки;
- исследование с введением диагностического раствора трансректально в просвет кишки (ДР) после стандартной процедуры подготовки кишечника (в качестве ДР использовали физиологический раствор или кипяченую воду в объеме 800–1200 мл).

Исследование через промежность (трансперинеально);

- исследование без подготовки;
- исследование с введением диагностического раствора трансректально в просвет кишки (ДР).

Трансперинеально кроме сигмовидной кишки обследовали матку, влагалище, и перианальную область, которые могут быть вовлечены в образование свищей после перенесенного дивертикулита.

Исследование через прямую кишку (трансректально — ТРУЗИ):

- исследование полостным датчиком без подготовки;
- исследование полостным датчиком с наполнением диагностическим раствором прямой кишки и ректосигмоидного перехода.

Трансвагинальное исследование (ТВУЗИ):

- исследование без подготовки.

Из вышеперечисленных методик обязательными были ТВУЗИ у женщин и ТРУЗИ у мужчин. Все остальные методики использовали в сочетании в зависимости от комплекции пациента, поставленных задач (характер поражения, осложнения, степень распространения процесса и проч.). Полученные результаты сравнивали с результатами других методик, таких как ирригоскопия, колоноскопия и компьютерная томография, а также с интраоперационными находками и патоморфологией. Щадящую «дозированную компрессию» конвексным и линейным датчиком проводили в проекции максимально болезненной точки, как правило, в области сигмовидной ободочной кишки [13, 14].

В экстренных ситуациях, при подозрении на наличие осложнений, мы действовали согласно следующему алгоритму: начинали обследование этих пациентов с обзорной рентгенографии органов брюшной полости, что нам позволяло иметь полноценную картину органов брюшной полости, оценивать их состояние и строить гипотезы о предварительном диагнозе (кишечная непроходимость различного генеза, перфорация дивертикула или ишемия стенки кишки) [3, 10, 15]. Затем проводили комплексное УЗИ по стандартной методике. При необходимости или для уточнения каких-либо деталей выполняли компьютерную томографию органов брюшной полости (КТ).

Исследование одобрено Комитетом по этике УЗ «Минская областная клиническая больница», протокол № 17 от 13.10.2020 г.

Результаты

При УЗИ нормальная нисходящая ободочная кишка, проксимальная и средняя порции сигмовидной ободочной кишки могут быть уверенно идентифицированы практически у всех пациентов благодаря локализации в латеральном отделе брюшной полости. Дистальная часть сигмовидной ободочной кишки лучше визуализируется при умеренно заполненном мочевом пузыре, ТВУЗИ и ТРУЗИ.

При УЗИ нормальная сигмовидная ободочная кишка значительно вариабельна. Просвет кишки может быть пуст или содержать каловые массы, сигма может быть в тонусе или расслаблена. При последовательном соблюдении методики содержимое и тонус кишки не влияли на качество исследования.

Полипозиционное исследование во время расслабления и дозированной компрессии трансдюсером позволяло визуализировать фрагмент кишки наиболее достоверно [16]. Во время рутинного исследования можно рассмотреть одновременно две или три мышечные ленты, а также обнаружить неполные и полные дивертикулы диаметром 3–12 мм (рис. 1, 2).

Ультразвуковая семиотика дивертикулов сигмовидной кишки нами была представлена следующими характеристиками:

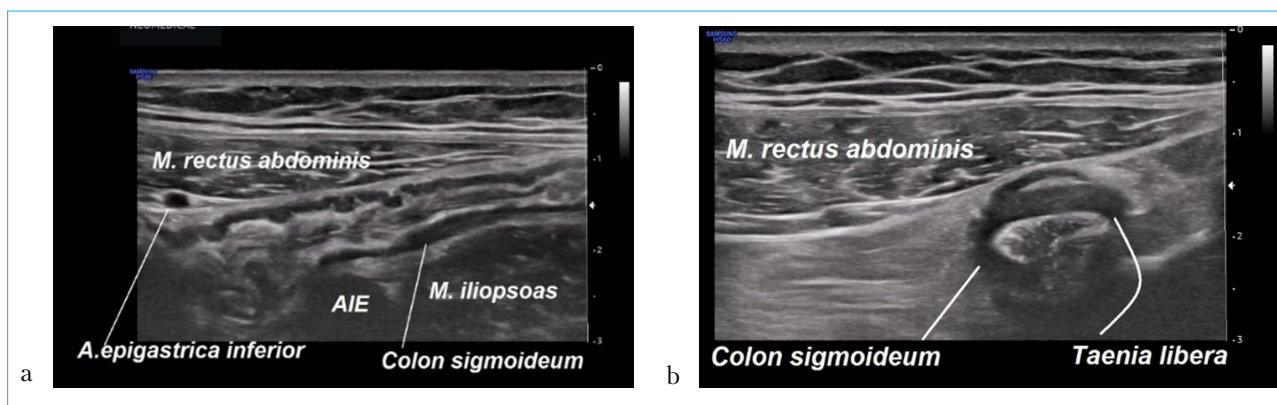


Рис. 1. УЗИ нормальной, пустой от содержимого сигмовидной ободочной кишки через переднюю брюшную стенку. УЗ-датчик с частотой 7,5 МГц: а — продольное сканирование; б — поперечное сканирование
Fig. 1. Transabdominal ultrasound of normal empty sigmoid colon. Ultrasound sensor 7.5 MHz: a — longitudinal plane, b — transverse plane

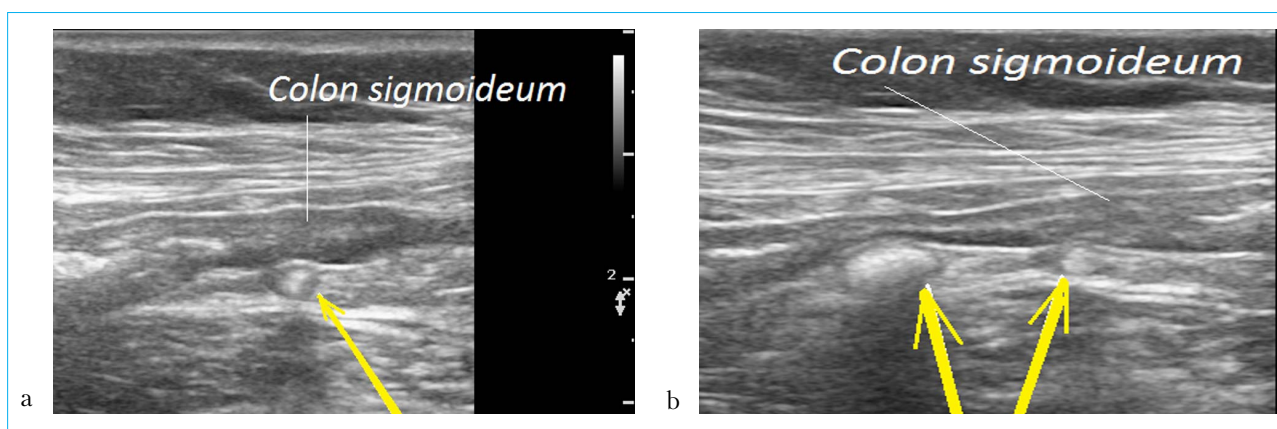


Рис. 2 а, б. УЗИ сигмовидной ободочной кишки (продольное сканирование через переднюю брюшную стенку). УЗ-датчик с частотой 7,5 МГц. Дивертикулёз при наличии клиники дивертикулярной болезни. Дивертикулы содержат фекалиты, которые представляют собой округлые эхопозитивные структуры, дающие эхонегативную тень и локализующиеся по наружному контуру пустой сигмовидной ободочной кишки (стрелка). Стенка дивертикула тонкая, представлена только слизистой оболочкой. Стенки кишки умеренно утолщены, отечны
Fig. 2 a, b. Sigmoid colon ultrasound (transabdominal longitudinal scan). Ultrasound sensor 7.5 MHz. Diverticulosis at clinical signs of diverticular disease. Diverticula contain faecaliths as round echo-positive structures with negative shadow located along outer contour of empty sigmoid colon (arrow). Diverticular wall thin, represented by mucosa. Colonic walls moderately thickened and oedematous

1. Дивертикул сигмовидной ободочной кишки может быть ассоциирован с небольшим утолщением собственно мышечного слоя (внешний гипохогенный слой), вызванным гипертрофированной круговой гладкой мышцей.

2. Стенка с сохраненной или локально нарушенной послойной структурой в месте трансмуральных и полных дивертикулов.

3. Очаговый или сегментарный колит (чаще после перенесенного дивертикулита).

4. Неровность наружного контура кишки за счет выбухания дивертикулов в виде гиперэхогенных, выступающих из кишечной стенки структур линейной, скобообразной формы, а также в виде шарообразных структур.

5. Газ и каловые массы (копролиты) в просвете дивертикула.

6. Эхонегативная тень за дивертикулом в случае сформированных копролитов.

7. Сжимаемая жировая ткань брыжейки обычной эхогенности при отсутствии воспаления и ранее перенесенного воспаления.

8. Разной степени выраженности функциональные нарушения ободочной кишки (выраженная пневмотизация, усиленная перистальтика, гипертонус, спазмированность сфинктерных зон и т.д.).

Внешний вид воспаленного дивертикула (дивертикулита) при УЗИ зависел от стадии заболевания. На самой ранней стадии дивертикулита обычно наблюдали локальное утолщение стенки ободочной кишки, сначала без, но позже с местным нарушением структуры и наличием нечеткой слоистой архитектоники. Вокруг фекалита определяли гиперэхогенную, несжимаемую жировую

ткань, которая представляет собой измененную воспалительным процессом жировую ткань брыжейки и сальника, которые стремятся закрыть место возможной перфорации. Этот экзогенный «воспаленный» жир лучше всего определяли при аккуратной дозированной компрессии и периодическом сжатии датчиком кишки, что является обязательным элементом методики в диагностике дивертикулита (рис. 3, 4).

На основании полученных данных нами разработана более подробная УЗ-семиотика дивертикулита, опирающаяся на комплексный подход к диагностике.

Ультразвуковая семиотика дивертикулита:

1. Отчетливая визуализация гипоехогенной собственной мышечной оболочки в области

воспаленных дивертикулов и ее дифференциация на наружный и внутренний слой.

2. Локальное или сегментарное утолщение стенки ободочной кишки > 5 мм.

3. Воспаленный дивертикул в области, где имеет место утолщенная стенка (в отличие от невоспаленного дивертикула), часто имеет гипоехогенные стенки в сочетании с окружающей гиперэхогенной жировой тканью.

4. Утолщенная стенка кишки на фоне и ближе к месту воспаления дивертикула или группы дивертикулов (очаговый или сегментарный колит в зависимости от количества воспаленных дивертикулов и выраженности воспаления).

5. При энергетической доплерографии отмечается выраженная гиперемия кишечной стенки

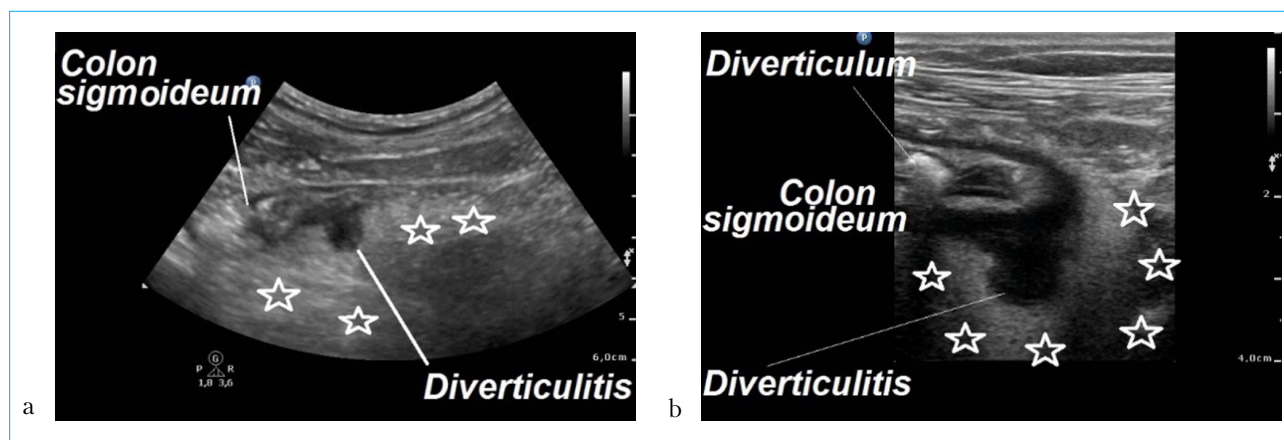


Рис. 3. УЗИ сигмовидной ободочной кишки (продольное и поперечное сканирование через переднюю брюшную стенку). УЗ-датчики с частотой 3,5 и 7,5 МГц: а — острый дивертикулит окружен воспаленным жиром брыжейки с высокой эхогенностью. Прилежащие стенки кишки умеренно утолщены, отечные (сегментарный колит), b — острый дивертикулит; рядом неосложненный дивертикул с копролитом

Fig. 3. Sigmoid colon ultrasound (transabdominal longitudinal and transverse scans). Ultrasound sensors 3.5 and 7.5 MHz. a — acute diverticulitis surrounded by high-echoic inflamed mesenteric fat. Adjacent colonic walls moderately thickened, oedematous (segmental colitis). b — acute diverticulitis; adjacent uncomplicated diverticulum with faecalith.

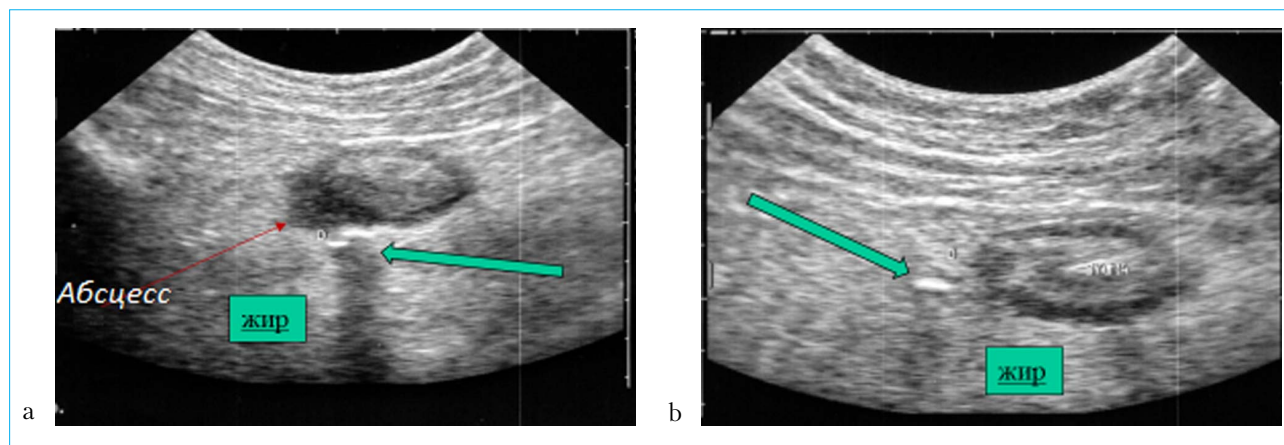


Рис. 4 а, б. Обзорное УЗИ сигмовидной ободочной кишки через переднюю брюшную стенку. Конвексный датчик 3,5 МГц. Развитие небольшого параколического абсцесса, успешно закрытого брыжейкой и сальником с последующей эвакуацией в кишку

Fig. 4 a, b. General transabdominal sigmoid colon ultrasound. Convex sensor 3.5 MHz. Emergence of slight paracolic abscess successfully covered by mesentery and omentum with subsequent evacuation into colon.

и околоободочных тканей за счет прямых и аркуатных сосудов.

6. Стенка кишки с нарушенной послойной структурой в области воспаленных дивертикулов (в разных сочетаниях в зависимости от выраженности воспаления и ранее перенесенного дивертикулита).

7. Неровность и нечеткость наружного края и контура кишки за счет выбухания дивертикулов за контур серозной оболочки.

8. Дивертикулы с деформированной неровной, утолщенной, чаще гипоехогенной стенкой.

9. Нечеткость и неровность наружного контура и края воспаленного дивертикула.

10. УЗ-тень за дивертикулом при наличии копролита.

11. Ограниченная деформация кишки протяженностью от 3 см и более в различных вариантах.

12. Деформация фрагмента кишки, более выраженная при дивертикулите с локализацией по брыжеечному краю, и выпрямление стенки при локализации дивертикулита по противобрыжеечному краю.

13. Стойкое сужение просвета кишки в месте воспаления (стенозирование). Различной степени непроходимость дистальных отделов ободочной кишки.

14. Гаустрация неравномерная, деформированная, на отдельных участках учащенная, с высокими межгаустральными складками. Гаустрация хаотичная, деформированная, учащенная, вплоть до формирования «пилообразного» контура.

15. Уплотненная, несжимаемая жировая ткань на уровне воспаления с высокой эхогенностью в области местной болезненности указывает на причину заболевания.

16. Фиксация дивертикулов между собой или в окружающих тканях. Подобная фиксация является результатом воспаления отдельных или множественных дивертикулов и распространения воспалительных изменений на стенку кишки за их пределы.

17. Признаки фиксации могут как свидетельствовать о наличии воспалительных изменений в данный момент, так и являться следствием перенесенного ранее воспалительного процесса.

18. Увеличение размеров и количества брыжеечных лимфатических узлов на уровне воспаленного дивертикула (дивертикулов).

19. Свободная перфорация без закупорки жиром брыжейки или сальника чаще встречается у пациентов пониженного питания и при локализации дивертикулита по противобрыжеечному краю.

20. При ретроградном заполнении ободочной кишки диагностическим раствором в количестве приблизительно 1–1,2 литра для взрослого пациента, после предварительной очистки кишечника, воспаленные дивертикулы не заполняются жидкостью.

Мы также приводим схему доброкачественного естественного течения дивертикулита сигмовидной кишки, которое наблюдали более чем у 8 % пациентов (рис. 5), и ультразвуковое изображение клинического случая из наших наблюдений.

Рис. 5а. Дивертикул стенки сигмовидной кишки с конкрементами без явных воспалительных процессов. При этом различимы следующие элементы: 1) нормальный просвет ободочной кишки; 2) дифференцируемая стенка ободочной кишки; 3) брыжейка без признаков воспалительного процесса; 4) дивертикул с частичками фекалий; 5) свободная шейка дивертикула.

При нахождении конкрементов на протяжении длительного времени в полости дивертикула содержимое приобретает каменистый характер, при выходе закупоривает его шейку (рис. 5б), что сопровождается высоким внутридивертикулярным давлением и нарушением системы защиты от бактерий, обитающих в фекалите. При этом можно отметить следующие особенности вовлеченных в этот процесс элементов: 1) нормальный просвет ободочной кишки; 2) трудно дифференцируемую стенку ободочной кишки со слабовыраженной гипертрофией; 3) брыжейку без признаков воспалительного процесса; 4) воспаленный дивертикул (дивертикулит) с высоким внутрипросветным давлением; 5) окружающий «воспаленный» параколитический жир локально отграничивает и тампонирует воспалительный процесс в пределах дивертикула, предотвращая перфорацию; 6) закупоренную шейку дивертикула.

На фоне продолжающегося воспалительного процесса происходит перфорация дивертикула с небольшим параколитическим абсцессом (рис. 5с), который успешно ограничивается жиром брыжейки и сальника. Схематично мы видим: 1) суженный просвет ободочной кишки; 2) недифференцируемую стенку ободочной кишки с выраженной гипертрофией; 3) брыжейку без признаков воспалительного процесса; 4) перфорированный дивертикул; 5) параколитический абсцесс успешно отграничен жиром брыжейки и сальника; 6) закупоренную шейку дивертикула.

На 4–5-е сутки фекалит начинает распадаться, стенка сигмовидной кишки локально значительно размягчается и ослабляется. При этом гной и частички кала начинают эвакуироваться в просвет ободочной кишки за счет дегенеративного процесса, освобождения шейки дивертикула и под действием высокого давления прилежащего воспаленного жира, что видно на рисунке 5д. Для этой стадии характерны: 1) выраженное сужение просвета ободочной кишки; 2) недифференцируемая сильно выраженная гипертрофия стенки ободочной кишки; 3) брыжейка без признаков воспалительного процесса; 4) перфорированный дивертикул; 5) уменьшающийся воспалительный процесс вокруг перфорированного дивертикула;

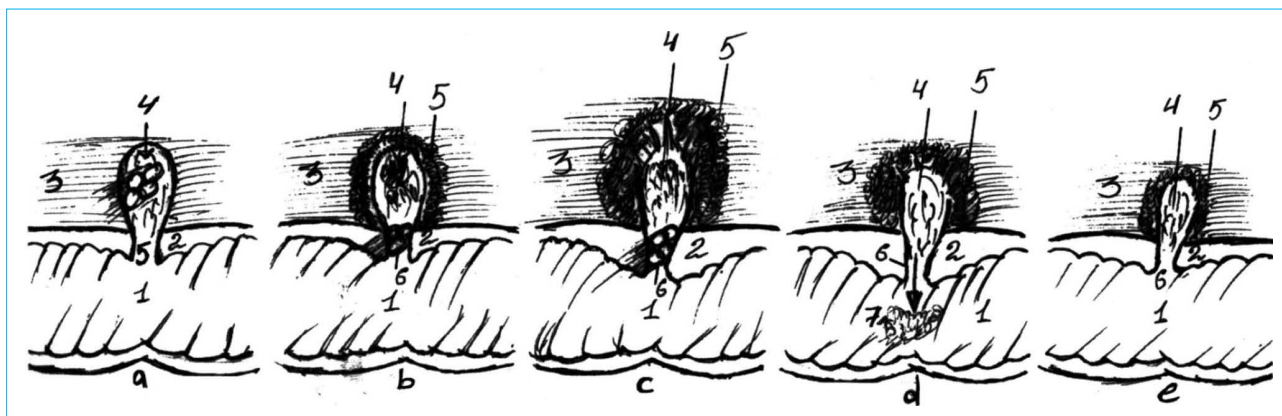


Рис. 5а–е. Схематическое изображение стадийности доброкачественного естественного течения дивертикулита сигмовидной кишки (пояснения см. в тексте)

Fig. 5 a, b, c, d, e. Schematic natural sequence of benign sigmoid diverticulitis (explanation in text)

Fig. 5 stage a. Sigmoid wall diverticulum with calculi, no evident inflammation. Following elements are distinct: 1) normal colonic lumen; 2) differentiated colonic wall; 3) mesentery with no inflammation signs; 4) diverticulum with faecal matter; 5) empty diverticular neck.

With long-persisting calculi, the diverticular cavity content becomes stony and clogs the neck upon exit (Fig. 5, stage b), which conduces to high intradiverticular pressure and mucosal barrier disruption against faecal bacteria. Following elements can be reported: 1) normal colonic lumen; 2) poorly differentiated colonic wall with mild hypertrophy; 3) mesentery with no inflammation signs; 4) inflamed diverticulum (diverticulitis) with high intraluminal pressure; 5) surrounding 'inflamed' paracolic fat localises and tampons inflammation within diverticulum, preventing rupture; 6) obstructed diverticular neck.

At ongoing background inflammation, diverticulum perforates with a slight paracolic abscess (Fig. 5, stage c) successfully localised by mesenteric and omental fat. Vaguely we observe: 1) narrowed colonic lumen; 2) undifferentiated colonic wall with marked hypertrophy; 3) mesentery with no inflammation signs; 4) perforated diverticulum; 5) paracolic abscess successfully localised by mesenteric and omental fat; 6) obstructed diverticular neck.

On days 4–5, faecalith starts disintegrating, and local sigmoid wall softens and loosens markedly. Pus and faecal matter gradually evacuate into colonic lumen in a degenerative process via purging diverticular neck and pushed off by high pressure of adjacent inflamed fat, as seen in Fig. 5, stage d. The stage is typified by: 1) marked narrowing of colonic lumen; 2) undifferentiated severe colonic wall hypertrophy; 3) mesentery with no inflammation signs; 4) perforated diverticulum; 5) diminishing inflammation around perforated diverticulum; 6) functionable diverticular neck; 7) purulent and faecal matter evacuated from abscessed diverticulum cavity.

In consequence, inflammation becomes resolved in all colonic wall layers and surrounding tissues, as evident in Fig. 7, stage e. The stage is typified by: 1) mild narrowing of colonic lumen; 2) undifferentiated mild colonic wall hypertrophy; 3) mesentery with no inflammation signs; 4) emptied diverticulum; 5) residual inflammation around diverticulum (hypochoic linear irregular-shaped bands persisting for 3 weeks after clinical recovery are visualised at background of incompressible higher-echoic fat); 6) functionable diverticular neck.

6) функционирующая шейка дивертикула; 7) эвакуированное гнойное содержимое и частички фекалита из полости абсцедированного дивертикула.

Вследствие этого наступает стадия разрешения воспалительного процесса во всех слоях стенки кишки и в окружающих ее тканях, что видно на рисунке 5е. Для этой стадии характерны: 1) слабовыраженное сужение просвета ободочной кишки; 2) недифференцируемая слабовыраженная гипертрофия стенки ободочной кишки; 3) брыжейка без признаков воспалительного процесса; 4) опорожненный дивертикул; 5) остаточные воспалительные изменения вокруг дивертикула (на фоне несжимаемого, повышенной эхогенности жира определяются эхопрозрачные линейные и неправильной формы полосы, которые сохраняются спустя 3 недели после клинического выздоровления); 6) функционирующая шейка дивертикула.

Приводим клинический случай стадийности доброкачественного естественного течения дивертикулита сигмовидной кишки (рис. 6а–д).

Следует отметить, что остаточные воспалительные изменения в стенке кишки и в окружающих ее тканях (рис. 6д) остаются в течение долгого времени после разрешения абсцесса. Подтверждает это УЗИ, на котором мы видим на фоне уплотненного жира эхопрозрачные линейные и неправильной формы полосы. В то же время у пациента отмечается полное отсутствие симптомов, т.е. наступает стадия клинического выздоровления.

В случаях, когда дивертикулит принимал осложненное течение, КТ по диагностическим возможностям превосходила УЗИ, особенно в обнаружении свободного воздуха, фекального перитонита и глубоко расположенных абсцессов и в целом у пациентов с ожирением (7 %). Следует особо подчеркнуть, что УЗИ с последующей КТ играет важную роль в диагностике альтернативных состояний: уретеролитиаза, пиелонефрита, прободной пилородуоденальной язвы, острого аппендицита, болезни Крона, эндометриоза, злокачественных новообразований толстой кишки, панкреатита и т.д.

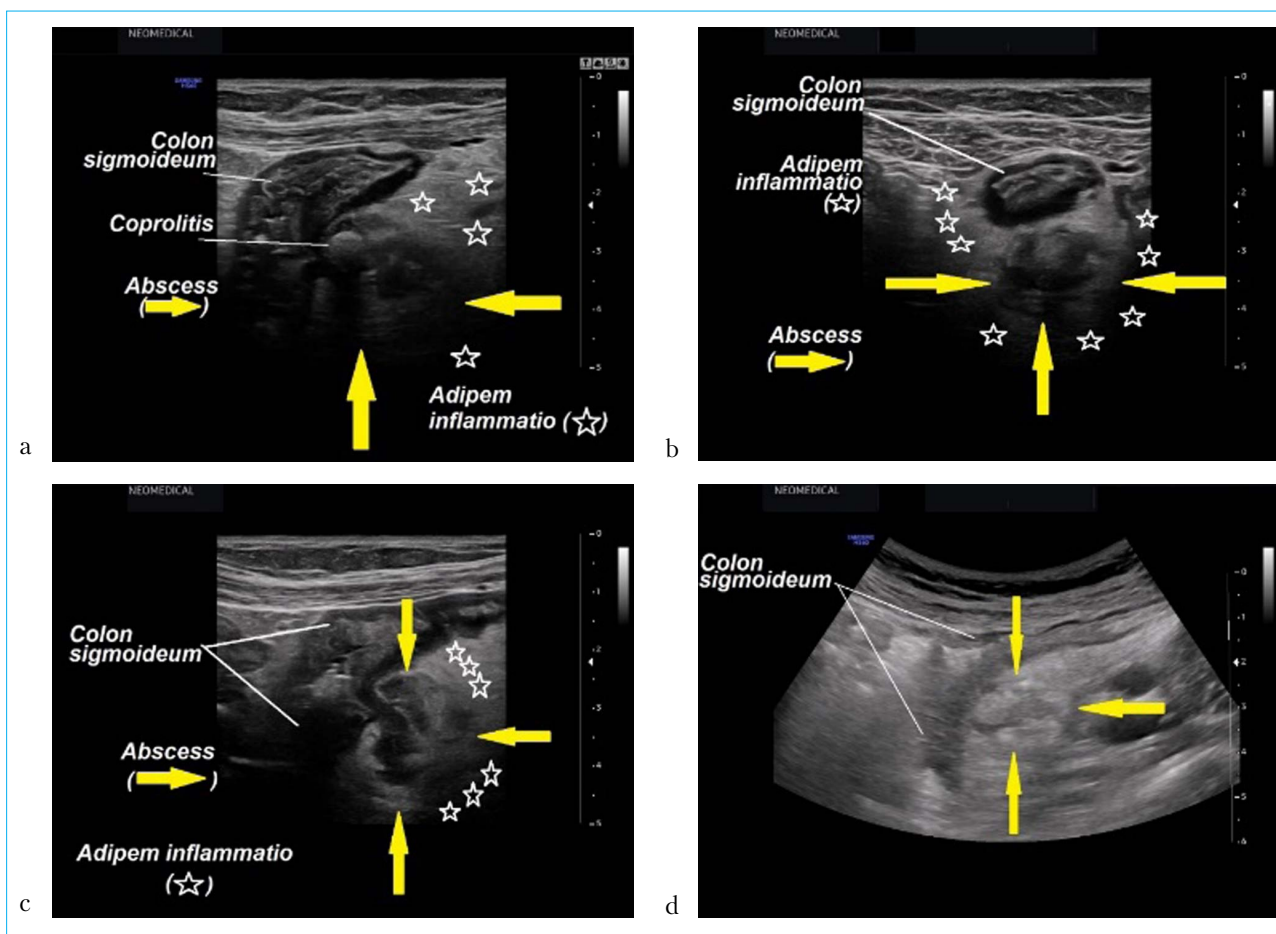


Рис. 6а–d. Стадийность течения дивертикулита сигмовидной кишки на примере клинического наблюдения. 6а — УЗИ сигмовидной ободочной кишки. Развитие параколического абсцесса. Шейка дивертикула закупорена фекалитом. Окружающий воспаленный жир брыжейки и сальника ограничивают перфорацию и очаги деструкции.

6б — УЗИ сигмовидной ободочной кишки, поперечное сканирование (через 3 дня). Развитие параколического абсцесса. Шейка дивертикула закупорена элементами воспаления. Фекалит резорбирован. Окружающий воспаленный жир брыжейки и сальника ограничивают перфорацию и очаги абсцесса.

6с — УЗИ сигмовидной ободочной кишки, поперечное сканирование (через 3 дня после стадии б). Развитие параколического абсцесса. Шейка дивертикула «откупорена» и сообщается с полостями абсцесса. Окружающий воспаленный жир брыжейки и сальника ограничивают четко сформированный абсцесс.

6д — УЗИ сигмовидной ободочной кишки, продольное сканирование (спустя 2 недели после стадии б). Выраженные остаточные изменения в месте перенесенного абсцесса — уплотнение и патологическая исчерченность экзогенной околоободочной жировой клетчатки (брыжейки).

Fig. 6 a, b, c, d. Staging of sigmoid diverticulitis in case study.

Fig. 6, stage a. Sigmoid colon ultrasound. Paracolic abscess development. Diverticular neck obstructed by faecal matter. Surrounding inflamed mesenteric and omental fat localise perforation and lesion foci.

Fig. 6, stage b. Sigmoid colon ultrasound, transverse scan (past 3 days). Paracolic abscess development. Diverticular neck obstructed by inflammation matter. Faecalith resorbed. Surrounding inflamed mesenteric and omental fat localise perforation and abscess foci.

Fig. 6, stage c. Sigmoid colon ultrasound, transverse scan (3 days past stage b). Paracolic abscess development. Diverticular neck «uncorked» and communicates with abscess cavities. Surrounding inflamed mesenteric and omental fat localise clearly formed abscess.

Fig. 6, stage d. Sigmoid colon ultrasound, longitudinal scan (2 weeks past stage c). Marked residual changes at previous abscess site, thickening and morbid striation of echoic peri-colorectal adipose tissue (mesentery).

Обсуждение

По нашему мнению, с помощью УЗИ можно получить достоверную информацию о характере кровоснабжения и перистальтики, о толщине и слоях

стенки ободочной кишки, о наличии бессимптомных дивертикулов, выявить признаки острого дивертикулита (болезненность при контакте датчиком, инфильтрация мезоколической клетчатки, наличие копролита и скопления газа в полости

дивертикула, перидивертикулит) и других осложнений дивертикулярной болезни (свищи, абсцесс, перитонит), провести последовательную инструментальную дифференциальную диагностику с заболеваниями других органов.

Таким образом, лучевой метод эффективен фактически при наступлении осложнений дивертикулита. Чтобы обнаружить дивертикулы и их осложнения, согласно нашему графику, время, затраченное на комплексное УЗИ ободочной кишки, в том числе ТВУЗИ и ТРУЗИ, составляет в среднем 20 мин. Колоноскопию можно применять как дополнительный метод диагностики при обнаружении примеси крови в кале.

Литература / References

1. Буторова Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей. М.: 4TE Арт, 2011. [Butorova L.I. Colonic diverticular disease: clinical forms, diagnosis and treatment. A physician's manual. M.: 4TE Art, 2011. (In Russ.)].
2. Ардатская М.Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: решенные и нерешенные вопросы. Медицинский совет. 2017;15:68–75 [Ardat'skaya M.D. Colonic diverticular disease: resolved and unresolved issues. Meditsinskiy Sovet. 2017;15:68-75 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-68-75
3. Crowe F.L., Appleby P.N., Allen N.E., Key T.J. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. BMJ. 2011;343:d4131. DOI: 10.1136/bmj.d4131
4. Elmi A., Hedgire S., Pargaonkar V., Cao K., McDermott S., Harisinghani M. Is early colonoscopy beneficial in patients with CT-diagnosed diverticulitis? Am J Roentgenol. 2013;200(6):1269–74. DOI: 10.2214/AJR.12.9539
5. Васильева М.А., Пензина А.О. Ультразвуковая диагностика ограниченного перитонита при «прикрытых» перфорациях желудочно-кишечного тракта. Радиология-практика. 2015;5(53):73–81. [Vasilyeva M.A., Penzina A.O. Ultrasound diagnosis of circumscribed peritonitis in “covered” gastrointestinal perforations. Radiologiya-praktika. 2015; 5 (53):73-81 (In Russ.)].
6. Ludeman L., Shepherd N.A. What is diverticular colitis? Pathology. 2002;34:568–72. DOI: 10.1080/0031302021000035974
7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. С.В. Васильев, Е.Г. Григорьев, В.В. Дудка, Б.Н. 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 E.G., Dudka V.V. et al. Recommendations of Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctologists on diagnosis and treatment of adult colonic diverticular disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016; 26(1):65-80 (In Russ.)].
8. Ripolles T., Agramunt M., Martinez M.J., Costa S., Gomez-Abril S.A., Richart J. The role of ultrasound in the diagnosis, management and evolutive prognosis of acute left-sided colonic diverticulitis: a review of 208 patients. Eur Radiol. 2003;13(2):2587–95. DOI: 10.1007/s00330-003-1861-4
9. Nuernberg D., Ignee A., Dietrich C.F. Aktueller Stand der Sonografie in der Gastroenterologie-Darm und oberer Gastrointestinaltrakt-Teil 1 [Current status of ultrasound in gastroenterology-bowel and upper gastrointestinal tract-part 1]. Z Gastroenterol. 2007;45(7):629–40. German. DOI: 10.1055/s-2007-963101
10. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалев А.И. Классификация дивертикулярной болезни. Колопроктология, 2014;4(50):5–13. [Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Moskaev A.I. Classification of diverticular disease. Coloproctology, 2014; 4(50): 5–13 (In Russ.)].
11. Кушнеров А.И. Ультразвуковая диагностика новообразований толстой кишки. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Медицинская литература; 2014. [Koushnerou A.I. Ultrasound diagnosis of colorectal neoplasms. A practical guide to ultrasound diagnosis. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2014. (In Russ.)].
12. Farag Soliman M., Wustner M., Sturm J., Werner A., Diehl S.J., Düber C., Post S. Primärdiagnostik der akuten Sigmadivertikulitis. Sonografie versus Computertomografie, eine prospektive Studie [Primary diagnosis of acute diverticulitis of the sigmoid]. Ultraschall Med. 2004;25(5):342–7 (In German). DOI: 10.1055/s-2004-813381
13. Puylaert J.B. Ultrasound of acute GI tract conditions. Eur Radiol. 2001;11(10):1867–77. DOI: 10.1007/s003300101076
14. Puylaert J.B. Ultrasound of colon diverticulitis. Dig Dis. 2012;30(1):56–9. DOI: 10.1159/000336620
15. Трубачева Ю.Л., Орлова Л.П., Москалев А.И., Скридловский С.Н., Белов Д.М., Шахматов Д.Г., Ачкасов С.И. Ультразвуковая диагностика хронического параколического инфильтрата при дивертикулярной болезни ободочной кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;9:14–9. [Trubacheva Yu.L., Orlova L.P., Moskaev A.I., Skridlevskiy S.N., Belov D.M., Shakhmatov D.G., Achkasov S.I. Ultrasound diagnosis of chronic paracolic inflammatory mass in diverticular disease. Khirurgiya. 2020;9:14–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202009114
16. Lameris W., van Randen A., Bipat S., Bossuyt P.M., Boermeester M.A., Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. Eur. Radiol. 2008;18(11):2498–511. DOI: 10.1007/s00330-008-1018-6

Выводы

1. Комплексное УЗИ является безальтернативным дополнением к клинической диагностике дивертикулярной болезни и ее осложнений при наличии противопоказаний к рентгеновской, компьютерной томографии (беременность, почечная недостаточность, аллергии на контраст).

2. С учетом преимуществ УЗИ в виде широкой воспроизводимости в динамике и отсутствия обременительности и инвазивности метод может быть рекомендован для мониторинга эффективности лечения, причем оценка динамики консервативного лечения не менее важна, чем эффективность пункционного дренирования.

Сведения об авторах

Кушнеров Александр Иванович — доктор медицинских наук, профессор, медицинский центр «НеоМедикал».
Контактная информация: Kushner2957@gmail.com;
223039, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Воронянского, д. 3/25.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1012-5101>

Хаджи-Исмаил Исмаил Аббас* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования.
Контактная информация: docismailabbas@tut.by;
223041, Республика Беларусь, Минская область, Минский р-н, а/г Лесной-1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-7422>

Воробей Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Республики Беларусь, заведующий кафедрой хирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования.
Контактная информация: varabeiproct@tut.by;
223041, Республика Беларусь, Минская область, Минский р-н, а/г Лесной-1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9765-2755>

Руденко Светлана Ивановна — кандидат медицинских наук, врач УЗИ медицинского центра «НеоМедикал».
Контактная информация: rudenko60@yandex.ru;
223039, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Воронянского, д. 3/25.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6066-0153>

Information about the authors

Alexander I. Koushnerou — Dr. Sci. (Med.), Prof., NeoMedikal Medical Centre.
Contact information: Kushner2957@gmail.com;
223039, Republic of Belarus, Minsk, Voronyanskogo str., 3/25.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1012-5101>

Ismail A. Hadji-Ismail* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Surgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.
Contact information: docismailabbas@tut.by;
223041, Republic of Belarus, Minsk Region, Minsk District, a/g Lesnoy-1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-7422>

Aliaksandr V. Vorobei — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Head of the Chair of Surgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.
Contact information: varabeiproct@tut.by;
223041, Republic of Belarus, Minsk Region, Minsk District, a/g Lesnoy-1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9765-2755>

Svetlana I. Rudenka — Cand. Sci. (Med.), Physician (ultrasound diagnostics), NeoMedikal Medical Centre.
Contact information: rudenko60@yandex.ru;
223039, Republic of Belarus, Minsk, Voronyanskogo str., 3/25.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6066-0153>

Поступила: 13.03.2021 Принята: 09.06.2021 Опубликовано: 30.09.2021
Submitted: 13.03.2021 Accepted: 09.06.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Результат, способный вдохновлять



Гепатопротектор с видимым эффектом через 7 дней терапии¹⁻³

- Улучшение биохимических показателей крови*
- Снижение повышенной утомляемости
- Улучшение самочувствия

На правах рекламы

*При внутрипеченочном холестазе: АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин.

Гептрал®. МНН: Адemetионин. Регистрационный номер: ЛП-004269. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический билиарный холестаз, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрипеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии, повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени. **Противопоказания:** генетические нарушения, влияющие на метионинный цикл, и/или вызывающие гомоцистинемию и/или гипергомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен), биполярные расстройства (см. раздел «Особые указания»). **С осторожностью:** беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан, пожилой возраст, почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** в клинических исследованиях было показано, что применение адemetионина в II триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. Начальная терапия: рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут внутрь. Депрессия: обычная начальная доза составляет 500-800 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Внутрипеченочный холестаз/повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени: обычная начальная доза составляет 500-800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Поддерживающая терапия: 500 или 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка:** в случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адemetионин и кломипрамин. **Особые указания:** учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперзоитемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адemetионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адemetионин. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: у некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобной деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 05.09.2018 на основании ИМП от 17.08.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® (Адemetионин), 500 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой от 17.08.2018. 2. Santini et al. AdoMet for chemotherapy-induced liver injury. Anticancer research. 2003 (23): 5173-5180. 3. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of Intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990;99:211-215.

Оригинальный* ИПП с двойным механизмом действия¹⁻⁷



1 КИСЛОТОСУПРЕССИЯ

- Действует с 1-х суток терапии^{6,7}
- Работает днём и ночью — длительное поддержание pH⁷

2 ЗАЩИТА

- Стимулирует выработку муцина и способствует заживлению слизистой^{5,6}

Больше качеств, чем вы думаете



* Референтный, 1, <https://rds.rosminzdrav.ru/>, дата доступа: 12.02.2021, 2, ИМП лекарственного препарата Париет®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг от 08.02.2019, 3, Kramer W, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates, Pharmacology, 1998; 56: 57–70, 4, Besancon M, et al. Biochemistry, 1993; 32:2345–2355, 5, Skoczylas T, Sarosiek I, et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders, Dig Dis Sci, 2003; 48 (2): 322–328, 6, Ивакин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГЖ, 2020; 30 (4): 70–97, 7, Pantofovkova D, et al. Acid Inhibition on the First Day of Dosing: Comparison of Four Proton Pump Inhibitors, Aliment Pharmacol Ther, 2003; 17: 1507–1514.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Париет®, 20 мг. Регистрационный номер: П N011880/01. Международное непатентованное наименование: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка — протонной помпы ингибитор. Фармакологические свойства: специфический ингибитор Н⁺ / К⁺ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва антростома; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; нерезинивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: детский возраст; тяжелая почечная недостаточность. Применение при беременности и лактации: данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет. Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер. Париет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Париет® нельзя назначать кормящим женщинам. Способ применения и дозы: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве антростома рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При нерезинивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется. Дети: безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполяцией результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность рабепразола натрия для взрослых и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста. Побочное действие: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, острые системные аллергические реакции, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гипомегалия, артралгия, гинекомastia. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Система цитохрома 450: исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 — варфарин, фенитоин, теофиллин и дизамин. Взаимодействия вследствие ингибирования секреции желудочного сока: может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом натрий абсорбция катеконзола уменьшается на 30 %, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22 %. Атаксаноид: не рекомендуется одновременный прием атаксаноидов с ингибиторами протонной помпы, включая рабепразол. Антагонисты средств: клинически значимых взаимодействий рабепразола натрия с гелем гидроксида алюминия или с гидроксидом магния не наблюдалось. Прием пищи: прием рабепразола натрия одновременно с обогащенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако С_{max} и AUC не изменяются. Циклоспорины: эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорилина с IC₅₀ 62 мкмоль/л, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей С_{max} для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций. Метотрексат: можно предположить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводилось. Влияние на результаты лабораторных исследований: Применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Особые указания: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррективная доза препарата Париет® не требуется. Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами: Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности. Условия хранения: при температуре не выше 25°С в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58, ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел.: (495) 258-42-80, www.ru.abbott, RU52184061 (v1.0).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола

О.Д. Лопина¹, Б.К. Нургалиева^{2,3}, Т.Л. Лапина⁴

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Москва, Российская Федерация

² Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан

³ ТОО «Медицинский центр ХАК», Алма-Ата, Республика Казахстан

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные об особенностях рабепразола в сравнении с другими ИПП, его эффективности и безопасности при лечении кислотозависимых заболеваний.

Основное содержание: Рабепразол благодаря высоким значениям константы диссоциации (pKa) обеспечивает быстрое блокирование протонной помпы париетальной клетки. Меньшая зависимость метаболизма рабепразола от ферментной системы цитохрома P-450 делает предсказуемым его антисекреторный эффект и снижает риск лекарственного взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися с помощью этой системы. Более быстрое начало антисекреторного действия и более выраженная кислотосупрессивная активность рабепразола определяют его более высокую клиническую эффективность при лечении таких кислотозависимых заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь. Это обуславливает предпочтительность назначения рабепразола (париета) в курсовом и поддерживающем лечении данных заболеваний, а также в эрадикационной терапии *H. pylori*.

Заключение: особенности рабепразола, заключающиеся в высоком потенциале кислотосупрессии, стойком антисекреторном эффекте с первого дня терапии, неферментном пути метаболизма, плеiotропном действии, обуславливают высокую эффективность данного препарата при лечении всего спектра кислотозависимых заболеваний и минимальный риск лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, рабепразол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, эрадикационная терапия *H. pylori*, безопасность, депрескрийбинг ингибиторов протонной помпы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лопина О.Д., Нургалиева Б.К., Лапина Т.Л. Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):55–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-55-63>

Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole

Olga D. Lopina¹, Bayan K. Nurgalieva^{2,3}, Tatiana L. Lapina⁴

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

³ KhAK Medical Centre LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. A comparative review of the rabeprazole properties vs. other PPIs, its efficacy and safety in treatment for acid-dependent diseases.

Key points. Rabeprazole provides a rapid proton pump blockade in parietal cells due to its high dissociation constant (pKa). A lower rabeprazole metabolic dependence on cytochrome P-450 enzyme system renders its antisecretory effect predictable and reduces the risk of interactions with other drugs metabolised through this system. A faster antisecretory effect and higher acid-suppressive activity of rabeprazole determine its better clinical efficacy in treatment for such acid-dependent diseases as gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer. This makes

rabeprazole (Pariet) a preferred drug in course and maintenance therapies for acid-dependent diseases, as well as in *H. pylori* eradication.

Conclusion. The rabeprazole properties of high acid suppression potential, persistent antisecretory effect from first day of therapy, non-enzymatic metabolism and pleiotropic action determine its high efficacy in treatment for a wide range of acid-dependent diseases at a minimal risk of drug interaction.

Keywords: proton pump inhibitors, rabeprazole, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, *H. pylori* eradication therapy, safety, proton pump inhibitor deprescribing

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

For citation: Lopina O.D., Nurgalieva B.K., Lapina T.L. Current Trends in Treatment for Acid-Dependent Diseases: Clinical Efficacy and Safety of Rabeprazole. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):55–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-55-63>

Оптимальным фармакологическим методом контроля желудочной секреции служит блокирование H^+/K^+ -АТФ-азы париетальной клетки (протонной помпы) как конечного звена продукции соляной кислоты. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают ключевое место в терапии как кислото-зависимых заболеваний, так и ряда заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, наиболее значимыми из которых являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастропатия, индуцированная НПВС [1–3].

Зарегистрированные в России ИПП представляют собой производные бензимидазола. Кислотосупрессивный механизм действия всех ИПП реализуется через ингибирующее влияние на H^+/K^+ -АТФ-азу и снижение секреции протонов. Различные ИПП отличаются друг от друга структурой химических радикалов, что определяет такие важные параметры, как скорость наступления и продолжительность подавления кислотной продукции, зависимость от генетически детерминированных вариантов метаболизма, межлекарственного взаимодействия, наличия плеiotропных эффектов [4–6].

Цель обзора литературы: представить данные об особенностях рабепразола в сравнении с другими ИПП, его эффективности и безопасности при лечении кислотозависимых заболеваний.

Рабепразол как особый представитель ингибиторов протонной помпы

ИПП являются слабыми основаниями, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости от молекулы-мишени — протонной помпы. Там происходит их протонирование и превращение в активную форму — тетрациклический сульфенамид. Положительно заряженный тетрациклический сульфенамид не способен проникать через мембраны и поэтому не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. Он образует прочные ковалентные связи с определенными участками H^+/K^+ -АТФазы, блокирует конформационные переходы фермента и «выключает» его [4, 5].

Для активации бензимидазолов необходимы кислые значения pH, которые бы были ниже константы диссоциации (pKa) для азота пиридинового кольца конкретного ИПП [7, 8]. Рабепразол благодаря выигрышным значениям pKa переходит в активную форму в более широком диапазоне pH и быстрее, чем другие ИПП, что обуславливает более раннее угнетение H^+/K^+ -АТФазы. В двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном при суточной pH-метрии у *H. pylori*-негативных добровольцев однократная доза оригинального препарата рабепразола 20 мг (pKa = 5,0) имела более выраженный антисекреторный эффект уже в течение первых 24 часов, чем омепразол 20 мг (pKa = 4,0), лансопразол 30 мг (pKa = 3,9) и пантопразол 40 мг (pKa = 3,8). Процент времени с pH > 3 при назначении рабепразола, лансопразола, пантопразола и омепразола составил соответственно 55,8, 47,6, 29,3 и 24,7 % (разница показателя рабепразола достоверна при сравнении со всеми ИПП) [9].

Основным путем метаболизма большинства ИПП служит система цитохрома P450 печени с участием двух изоформ — CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4. Скорость метаболизма, а соответственно биодоступность и эффективность ИПП детерминированы полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. В зависимости от наличия мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы: «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций); «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле); «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях). У пациентов с фенотипом «быстрых» метаболизаторов отмечается быстрый метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект этих препаратов имеет у них меньшую выраженность, чем у лиц с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [4, 6, 10].

Рабепразол, в отличие от других ИПП, преимущественно метаболизируется неэнзиматическим путем, и его биодоступность в меньшей степени зависит от полиморфизмов CYP2C19. Назначение рабепразола, таким образом, обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный

эффект по сравнению с классическими представителями этой группы лекарственных средств [10, 11]. Недавний обзор данных подтвердил, что рабепразол демонстрирует относительно небольшие различия фармакокинетических и фармакодинамических свойств, а также клинической эффективности между различными генотипами CYP2C19 [12].

В метаанализе 57 исследований, основанных на изучении интрагастрального pH при назначении различных ИПП, в качестве сравнительной оценки эффективности лекарственных средств кислото-супрессивный потенциал омепразола был принят за единицу; показатели пантопразола, лансопразола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно составили 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 [13].

Рабепразол для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на сегодняшний день именно ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для ее лечения [1]. Это положение основано на том, что в клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [14–16].

Париет® в дозе 20 мг показан для лечения эрозивной и язвенной ГЭРБ или рефлюкс-эзофагита, для поддерживающей терапии ГЭРБ, для лечения НЭРБ; в дозе 10 мг — для купирования симптомов, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, кислая отрыжка) [17].

Как уже было отмечено ранее, благодаря высокому показателю рКа рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [9, 18, 19]. При ГЭРБ фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии [20, 21]. Так, в открытом исследовании, включавшем 2576 пациентов, дневная и ночная изжога исчезли уже в первый день приема рабепразола у 64,0 и 69,2 % пациентов соответственно, на 7-й день эти показатели составили уже 81,1 и 85,7 % [20]. Рабепразол показал высокую частоту заживления эрозий пищевода [22] и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ при эрозивном эзофагите [23, 24] и НЭРБ, в том числе при приеме по требованию [25].

Полиморфизм гена CYP2C19 называют одной из важнейших причин неудовлетворительного эффекта ИПП при ГЭРБ, то есть сохранения

рефлюксных симптомов на фоне лечения, так называемой «рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Например, при оценке персистирующих симптомов при поддерживающей терапии эрозивного эзофагита баллы, отражающие рефлюксные жалобы, были значительно выше у «быстрых» метаболизаторов, чем у «медленных» и «промежуточных» ($12 \pm 1,9$ балла против $2,5 \pm 0,8$, $p < 0,005$) [26]. При рефлюкс-эзофагите фенотип «быстрого» метаболизатора существенно увеличивает риск рефрактерности к лечению ИПП по сравнению с фенотипом «медленного» метаболизатора (отношение шансов: 1,661, 95 % доверительный интервал: 1,023–2,659, $p = 0,040$) [27]. Частота рецидивов симптомов ГЭРБ в группе «быстрых» метаболизаторов (38,5 %) была значительно выше, чем в группах «промежуточных» (10,9 %) и «медленных» метаболизаторов (5,6 %). При этом частота рецидивов у пациентов, получавших омепразол, составила 25 %, лансопразол — 30,8 %, и была значительно выше, чем у пациентов, получавших рабепразол (4,4 %) [28]. Таким образом, клиническая эффективность рабепразола при ГЭРБ не находится под влиянием генетического полиморфизма CYP2C19 [12].

Рабепразол для лечения язвенной болезни

В 1990 г. W. Burget и соавт. [29] опубликовали данные метаанализа, который показал, что язвы двенадцатиперстной кишки рубцуются практически в 100 % случаев, если удастся поддерживать интрагастральный pH > 3 около 18 часов в течение суток. В дальнейшем это положение получило название «правила Бурже». Именно ИПП, которые обеспечивают целевые показатели интрагастрального pH, служат базисными препаратами для лечения пациентов с язвенной болезнью [2].

Рабепразол создает оптимальные условия для рубцевания язвы. Например, в отечественном исследовании с помощью 24-часовой интрагастральной pH-метрии был изучен антисекреторный ответ на первую дозу оригинального рабепразола (Париет®) 20 мг у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ($n = 48$). 89,6 % пациентов ответили на однократный прием 20 мг рабепразола — среднесуточная медиана pH у них составила 4,1; зарегистрирована средняя продолжительность действия препарата 10,2 ч; процент времени с интрагастральным pH > 4 в течение суток — 42,4 % [30].

Эффективность рабепразола продемонстрирована в клинических исследованиях и при язвенной болезни желудка, и при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [31]. Остановимся более подробно на мультицентровом европейском исследовании. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и переносимость рабепразола ($n = 102$) и омепразола ($n = 103$) у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Через 2 недели полное

заживление язвы было зарегистрировано у 69 % пациентов, получавших рабепразол в дозе 20 мг, и у 62 % пациентов, получавших омепразол в дозе 20 мг. Через 4 недели показатели заживления составили 98 % в группе рабепразола и 93 % в группе омепразола ($p = 0,083$). Важно отметить, что у пациентов, получавших рабепразол, зарегистрированы лучшие показатели купирования дневной эпигастриальной боли ($p = 0,038$) [32].

Рабепразол для эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

«Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» констатируют, что при проведении эрадикационной терапии при выборе конкретного ИПП предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу [33]. Благодаря выраженному кислотоподавляющему эффекту рабепразол в составе антигеликобактерной терапии обеспечивает более высокий процент успешной эрадикации возбудителя по сравнению с более ранними ИПП. Метаанализ, выполненный A.G. McNicholl et al., продемонстрировал, что рабепразол в схемах тройной терапии определяет более высокую эффективность антигеликобактерного лечения по сравнению с омепразолом, лансопразолом, пантопразолом — 80,5 % против 76,2 %; отношение шансов 1,21, (95 % ДИ 1,02–1,42; NNT 23) [34].

Важно отметить, что Париет® в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата не имеет ограничений с точки зрения выбора антибиотиков в режиме антигеликобактерной терапии [17] и может быть назначен в составе любой схемы в зависимости от клинической ситуации (тройная терапия, квадротерапия, терапия первой линии, терапия второй и третьей линии).

Как было отмечено выше, рабепразол отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, давая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он, в отличие от других ИПП, метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [10, 11]. Это служит обоснованием его предпочтительного использования в странах европейского региона (в том числе в России), в которых высока распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов [33, 35].

Результативность эрадикационной терапии *H. pylori* может быть существенно скомпрометирована у «быстрых» метаболизаторов ИПП. Очевидно, что фармакогенетический анализ практически недоступен в реальной клинической практике, поэтому выбор ИПП для эрадикации *H. pylori* может быть в том числе основан на данных по предсказуемости кислотосупрессивного эффекта конкретного препарата. В метаанализе S. Padol et al. была продемонстрирована более высокая

эффективность двойной и тройной схемы с омепразолом у пациентов с фенотипами «медленных» метаболизаторов по сравнению с гомозиготными «быстрыми» метаболизаторами (OR = 4,03, 95 % ДИ 1,97–8,28, $p = 0,0001$) и гетерозиготными «быстрыми» метаболизаторами (OR = 2,24, 95 % ДИ 1,09–4,61, $p = 0,03$) [36]. Согласно результатам метаанализов S. Padol et al. и H.L. Tang et al. рабепразол-содержащие схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* имеют минимальные различия в эффективности у пациентов с различиями генетически-детерминированных вариантов метаболизма ИПП [36, 37].

Метаанализ, опубликованный в 2021 г. и включивший 25 исследований ($n = 5318$), показал, что в целом процент эрадикации *H. pylori* при назначении тройной терапии по критерию intention-to-treat составил 79,0 % (3689/4669, 95 % ДИ 77,8–80,2 %); у быстрых метаболизаторов — 77,7 % (1137/1464, 95 % ДИ 75,3–79,6 %); у промежуточных метаболизаторов — 81,2 % (1498/1844, 95 % ДИ 79,3–83,0 %); у медленных метаболизаторов — 86,8 % (644/742, 95 % ДИ 83,9–88,9 %). Относительный риск неудачи эрадикации *H. pylori* при назначении тройной терапии с омепразолом и лансопразолом у быстрых метаболизаторов при сравнении с медленными оказался 1,66 (95 % ДИ 1,12–2,46, $p = 0,01$), а при оценке модели с фиксированными эффектами — 2,47 (95 % ДИ 1,44–4,23, $p = 0,001$). При назначении тройной терапии на основе рабепразола генетический полиморфизм CYP2C19 не оказал влияния на результат эрадикации *H. pylori*: отношение рисков при сравнении «быстрых» метаболизаторов и «промежуточных» составило 1,16 (95 % ДИ 0,91–1,48), при сравнении «быстрых» метаболизаторов и «медленных» — 1,22 (0,95 % ДИ 0,86–1,75), «промежуточных» и «медленных» — 1,09 (95 % ДИ 0,77–1,55) [38]. Таким образом, метаанализ 2021 г. еще раз подтвердил преимущества выбора рабепразола как базисного ИПП для эрадикации инфекции *H. pylori*.

Рабепразол характеризуется плеiotропным действием, например, этому препарату присущ собственный антигеликобактерный эффект. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиюэфир тормозят двигательную активность *H. pylori*, причем этот его эффект более чем в 64 раза превышает таковой омепразола [39]. Подавляющее действие рабепразола и продукта его неферментативного превращения, тиюэфира рабепразола, на рост и двигательную активность бактерии, многократно превышающее эффект омепразола, показано и у кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* [40]. Изучены показатели минимальных ингибирующих концентраций (МИК) основных антибиотиков для антигеликобактерной терапии (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол) в зависимости присутствия пяти различных ИПП

по отношению к штаммам *H. pylori*, обладающим геном множественной лекарственной устойчивости. Рабепразол в 4 раза снижал МПК амоксициллина и метронидазола в отличие от других ИПП [41].

Влияние качества ингибитора протонной помпы на результат терапии кислотозависимых заболеваний

Воспроизведенные аналоги оригинальных запатентованных лекарственных средств получили название генерики (дженерики). Чем же различаются оригинальный лекарственный препарат и его воспроизведенный аналог? Генерик определяется как лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика [42].

Для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов есть несколько понятий эквивалентности. *Фармацевтическая эквивалентность* — это эквивалентность лекарственных средств по качественному и количественному составу. Этот параметр определяет содержание в препарате активной химической субстанции и примесей. Однако для определения химической эквивалентности обычно не оценивается состав примесей, который в зависимости от способа получения и очистки химической субстанции может быть различным. *Фармакокинетическая эквивалентность* (биоэквивалентность), или сходная биодоступность, исследуется обычно на добровольцах, она показывает, какое количество активной субстанции генерика попадает в кровь по сравнению с оригинальным препаратом. Оценивается фармакокинетическая эквивалентность путем определения площади под кривой, описывающей зависимость концентрации активной субстанции в плазме крови от времени, прошедшего после приема лекарства (area under the curve, AUC) [43, 44].

Последние стадии испытания оригинальных лекарственных препаратов — это определение клинической терапевтической эффективности лекарств со специальным вниманием к переносимости и безопасности при применении у определенных групп пациентов. Для генериков, которые выпускают другие производители, эти последние стадии испытаний не проводятся. При регистрации воспроизведенных аналогов определяется количество активной субстанции, которое должно быть не менее установленного законом количества, и фармакокинетическая эквивалентность. Следует отметить, что проведенная ВОЗ проверка фармацевтической эквивалентности, продемонстрировала несоответствие 10–20 % генерических лекарственных препаратов эталону качества [45].

При сравнении физико-химических свойств оригинального рабепразола и четырех воспроизведенных препаратов все они соответствовали

стандартным спецификациям при тестировании веса и прочности. Сравнение же процентного высвобождения лекарственного средства из этих таблеток, основанное на исследовании растворения, показало, что один из воспроизведенных препаратов не соответствовал стандартной спецификации профиля высвобождения лекарственного средства [46]. Возможно, что эти отклонения имеют и определенное клиническое значение. Так В.Г. Передерий и соавт. продемонстрировали, что среднее суточное значение интрагастрального pH в группе пациентов с ГЭРБ, получавшей оригинальный рабепразол, составило $3,93 \pm 0,21$, в группе воспроизведенного препарата $3,19 \pm 0,18$ ($p < 0,05$); продолжительность антисекреторного действия Париета® составила $12,8 \pm 0,9$ ч, для воспроизведенного препарата — $8,1 \pm 1,2$ ч ($p < 0,05$) [47].

Безопасность рабепразола

Безопасность ИПП как класса лекарственных средств сейчас находится в центре научных дискуссий и изучения. Считают, что с ИПП могут быть связаны пневмония, инфекция *Clostridium difficile*, сердечно-сосудистые заболевания, переломы костей, заболевания почек и дефицит некоторых веществ. Недавние данные показали, что пациенты, принимающие ИПП, имеют более высокую смертность, ассоциированную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта и хроническими заболеваниями почек [48, 49]. Следует констатировать, что уровень доказательности большинства нежелательных явлений ИПП низок, данные основаны на наблюдательных исследованиях и могут не совпадать с результатами рандомизированных исследований. В метаанализе оценки безопасности лечения неэрозивной рефлюксной болезни нежелательные явления при назначении ИПП или блокаторов H₂-рецепторов, а также при назначении ИПП и плацебо не отличались: относительный риск составил соответственно 0,928 (95 % ДИ 0,776–1,110, $p = 0,414$) и 1,000 (95 % ДИ 0,896–1,116, $p = 0,997$) [15]. Очевидно, что краткосрочный прием и длительный (часто пожизненный) прием ИПП имеют разные характеристики безопасности [48–50].

Безопасность ИПП рассматривается как связанная со всем классом этих лекарственных средств. Индивидуальные особенности конкретных представителей ИПП в сравнительном аспекте мало изучены. Рабепразол всегда отличался низким уровнем нежелательных явлений. В исследованиях поддерживающей терапии при ГЭРБ на протяжении 52 недель с ежедневным приемом 10 или 20 мг рабепразола не было выявлено клинически значимых изменений физикального обследования пациентов, лабораторных показателей, в том числе функции щитовидной железы, электрокардиограммы, веса пациентов, сыровоточного

гастрина и гистологической оценки энтерохромаффиноподобных клеток [23, 24]. Прекращение поддерживающей терапии ГЭРБ из-за нежелательных явлений в течение пятилетнего исследования было выявлено на фоне рабепразола 20 мг в 12 % случаев, на фоне рабепразола 10 мг — в 11 %, на фоне плацебо — в 4 % случаев (разница не достоверна) [51]. В течение 5 лет обе дозы рабепразола не были связаны с какими-либо значимыми отклонениями клинического или биохимического анализа крови. Гипергастринемия (повышение на 10–20 % по сравнению с исходным уровнем) развивалась в течение первых 13–16 недель исследования и оставалась на данном уровне в течение 5 лет. У некоторых пациентов наблюдалась гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток, но ни у одного пациента не было выявлено микронодулярной или аденоматоидной гиперплазии, дисплазии или неоплазии [51].

Нежелательные явления при приеме ИПП могут быть обусловлены фармакокинетическим взаимодействием с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися системой цитохрома P450 (CYP450). К таковым, в частности, относится клопидогрел, активность которого при одновременном приеме с ИПП может снижаться [52]. Рабепразол метаболизируется в значительной мере неферментным путем [10, 11], в результате чего риск лекарственного взаимодействия существенно снижается. Так, одновременное назначение рабепразола и клопидогрела считается безопасным [53].

При нарушении функции печени и назначении ИПП их AUC возрастает, а период полужизни увеличивается. У «медленных» метаболиторов ИПП плазменные концентрации ИПП выше, что потенциально может быть связано с нежелательными явлениями, особенно у пациентов с заболеваниями печени. Очевидно, что особые фармакокинетические свойства рабепразола делают возможным его назначение пациентам с нарушением функции печени [54]. При этом у пациентов с циррозом печени с незначительно или умеренно выраженными нарушениями ее функции снижать стандартную дозу рабепразола (20 мг) не нужно [17, 54].

Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы

Термин «депрескрайбинг» означает плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращение приема лекарственных средств, которые потенциально могут причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы [50]. В свете данных, компрометирующих представления о безопасности ИПП, необходимо прекратить избыточное назначение ИПП с точки зрения дозы или продолжительности, или их назначение

без соответствующих показаний [48, 49]. Вместе с тем в клинической практике необходимо продолжить назначение ИПП, в том числе долгосрочное, по четким показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями [1–3, 50, 52].

Соответствующий комитет Американской гастроэнтерологической ассоциации сформулировал практические положения-рекомендации по длительному назначению ИПП при ГЭРБ, пищеводе Баррета и профилактическом назначении при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Не вызывает сомнения необходимость длительного назначения ИПП при эрозивном эзофагите, пищеводе Баррета, лицам с высоким риском кровотечения при приеме НПВП. При этом дозу ИПП следует периодически пересматривать и стремиться вести пациента на минимальной дозе, обеспечивающей эффективность терапии. Пациентам с неосложненной ГЭРБ с хорошим эффектом кратковременного курса ИПП целесообразно предложить прекратить прием ИПП или уменьшить дозу [55]. Эта тактика опирается на объективные данные. Поддерживающая терапия рабепразолом в режиме «по требованию» в течение 6 месяцев обеспечила адекватный контроль над симптомами и удовлетворительное качество жизни при НЭРБ и умеренно выраженном эзофагите [25, 56]. В метаанализе ИПП оказались эффективны в качестве поддерживающей терапии НЭРБ и эрозивного эзофагита с единичными эрозиями пищевода даже в режиме приема «по требованию» [16].

Успешная реализация стратегии депрескрайбинга опирается на высокоэффективные препараты. Рабепразол показал свою эффективность в течение длительного наблюдения в дозе 10 мг или в режиме «по требованию» в целом ряде клинических исследований, что соответствует концепции эффективной минимальной дозы ИПП [23–25, 56].

Заключение

Особенности рабепразола (Париет®), заключающиеся в высоком потенциале кислотосупрессии, стойком антисекреторном эффекте с первого дня терапии, неферментном пути метаболизма, плеiotропном действии, обуславливают высокую эффективность данного препарата при лечении всего спектра кислотозависимых заболеваний и минимальный риск лекарственного взаимодействия. Важно отметить, что описанные характеристики рабепразола были достигнуты с использованием оригинального препарата Париет. Для достижения прогнозируемого клинического эффекта, следует отдавать предпочтение оригинальному препарату Париет, т.к. его свойства являются наиболее изученными.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Липина Т.Л., Сторонова О.А., Заиратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт.* 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storono-va O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(4):70–97 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества коло-ректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт.* 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baran-skaya E.K., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroen-terological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(1):49–70 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональ-ное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-пра-ктическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakh-no N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonste-roidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Rheu-matology Science and Practice. 2018;56:1–29 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Chiba T., Malferttheiner P., Satoh H. (eds). Proton Pump Inhibitors: A Balanced View. Front Gastrointest Res. Basel, Karger; 2013. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-02416-6
- Savarino V., Di Mario F., Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res.* 2009;59(3):135–53. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.09.016
- Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарари-на Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт.* 2017;27(3):18–26. [Zaborovsky A.V., Maev I.V., An-dreev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of ra-beprazole at acid-related diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(3):18–26 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26
- Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplas-mic thiol reagents. *J Biol Chem.* 1997;272(36):22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
- Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steinijans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vi-tro correlates. *Pharmacology.* 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183
- Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P., Ravie M., Blum A. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs. *Gastroen-terology.* 2000;118(4):A1290. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)81016-1
- Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors—emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 3:27–36. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x
- Sakai T., Aoyama N., Kita T., Sakaeda T., Nishigu-chi K., Nishitora Y., et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;18(6):721–7. DOI: 10.1023/A:1011035007591
- Zhang H.J., Zhang X.H., Liu J., Sun L.N., Shen Y.W., Zhou C. et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res.* 2020;152:104606. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104606
- Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):19–31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5
- Caro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2001;23(7):998–1017. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80087-4
- Zhang J.X., Ji M.Y., Song J., Lei H.B., Qiu S., Wang J., et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8408–19. DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8408
- Khan Z., Alastal Y., Khan M.A., Khan M.S., Khalil B., Shrestha S., et al. On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A System-atic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6417526. DOI: 10.1155/2018/6417526
- Инструкция по применению лекарственного пре-парата для медицинского применения Париет® (Periet®). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d12dc9d9-eb9d-4862-bbee-49154a630b9d&t=
- Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004
- Pantoflickova D., Dorta G., Ravie M., Jornod P., Blum A.L. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Phar-macol Ther.* 2003;17:1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x
- Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L.; FAST Trial Investigators. Onset of symp-tom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–54. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(5):1035.
- Miner P., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux dis-ease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gas-troenterol.* 2002;97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x
- Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryele-wicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind compar-ison [correction of Double-blind, placebo-controlled com-parison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x
- Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Halme W. Rabepra-zole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8):889–97. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00008
- Caos A., Moskovitz M., Dayal Y., Perdomo C., Niecestro R., Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ul-cerative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastro-enterol.* 2000;95(11):3081–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03179.x

25. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D.; Trial Investigators. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):181–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01999.x
26. Kawara F., Fujita T., Morita Y., Uda A., Masuda A., Saito M., et al. Factors associated with residual gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving proton pump inhibitor maintenance therapy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):2060–7. DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.2060
27. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):716–26. DOI: 10.1111/jgh.13233
28. Saitoh T., Otsuka H., Kawasaki T., Endo H., Iga D., Tomimatsu M., et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(91–92):703–6.
29. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology.* 1990;99:345–51.
30. Абдулганиева Д.И. Вариабельность показателей суточной рН-метрии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после однократного приема рабепразола. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2010;20(6):76–80. [Abdulganiyeva D.I. Variability of 24-hour pH-metry scores after single dose of rabeprazole. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010;20(6):76–90 (In Russ.)].
31. Dadabhai A., Friedenberg F.K. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):119–26. DOI: 10.1517/14740330802622892
32. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):179–86. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00449.x
33. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.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
34. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):414–25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
35. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
36. Padol S., Yuan Y., Thabane M., Padol I.T., Hunt R.H. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1467–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x
37. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8:e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162
38. Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M., et al. Influence of *Cytochrome P450 2C19* Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Oct;12:759249. DOI: 10.3389/fphar.2021.759249
39. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3069–73. DOI: 10.1128/AAC.44.11.3069-3073.2000
40. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2001;6(2):125–9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x
41. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010;16(10):1279–84. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279
42. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series. 2006;937 Annex ++*/7:347–90.
43. Соколов А., Кулес В., Бунятян Н., Родина Т., Прокофьев А., Архипов В. и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. *Врач.* 2015;10:32–5. [Sokolov A., Kules V., Bunatyan N., Rodina T., Prokofiev A., Arkhipov V., Krasnykh L., Sokova E. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. *Vrach.* 2015;10:32–5 (In Russ.)].
44. Горячев Д.В., Уварова Н.Е. Обоснование возможности проведения клинических исследований терапевтической эквивалентности. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(2):79–84. [Goryachev D.V., Uvarova N.E. Assessment of the Feasibility of Therapeutic Equivalence Studies. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019;9(2):79–84 (In Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-2-79-84
45. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Джереники антибактериальных препаратов: за и против. *Справочник поликлинического врача.* 2012;5:11–3 [Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Antibacterial generics: pros and cons. *Polyclinic Physician's Handbook.* 2012; 5: 11–3) (In Russ.)].
46. Ukwueze S.E., Ogbokor M., Ezealisiji K.M. Quality Assessment of Different Brands of Rabeprazole Tablets Marketed In Some Nigerian Cities. *J Pharm Chem Biol Sci.* 2017;5(4):345–53.
47. Передерий В.Г., Пучков К.С., Чернявский В.В., Чичула Е.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола у больных с ГЭРБ по данным суточного рН-мониторинга желудка. *Здоровье Украины.* 2006;15:148–54 [Perederiy V.G., Puchkov K.S., Chernyavskiy V.V., Chichula E.V. Comparative antisecretory efficacy of original vs. generic rabeprazole in GERD patients according to 24-h gastric pH-monitoring. *Zdorovye Ukrainy.* 2006; 15: 148-154. (In Russ.)].
48. Lanás-Gimeno A., Hijos G., Lanás A. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1043–53. DOI: 10.1080/14740338.2019.1664470
49. Corsonello A., Lattanzio F., Bustacchini S., Garasto S., Cozza A., Schepisi R., et al. Adverse Events of Proton Pump Inhibitors: Potential Mechanisms. *Curr Drug Metab.* 2018;19(2):142–54. DOI: 10.2174/1389200219666171207125351
50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шентулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др.

- Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
51. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Aug 1;22(3):193–202. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x
 52. Helgadottir H., Bjornsson E.S. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. Int J Mol Sci. 2019;20(21):5469. DOI: 10.3390/ijms20215469
 53. Wang Z.Y., Chen M., Zhu L.L., Yu L.S., Zeng S., Xiang M.X., Zhou Q. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:449–67. DOI: 10.2147/TCRM.S80437
 54. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M., Feletti V., Cecinato P., Lisotti A., et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? World J Gastroenterol 2008;14(19):2980–5. DOI: 10.3748/wjg.14.2980
 55. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017;152(4):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
 56. Ponce J., Argüello L., Bastida G., Ponce M., Ortiz V., Garrigues V. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig Dis Sci. 2004;49(6):931–6. DOI: 10.1023/b:ddas.0000034551.39324.c3

Сведения об авторах

Лопина Ольга Дмитриевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: od_lopina@mail.ru;
119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-0196>

Нурғалиева Баян Кади́ровна — доктор медицинских наук, Master de sante publique, заведующая курсом пропедевтики внутренних болезней Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова; заведующая поликлиникой ТОО «Медицинский центр ХАК».

Контактная информация: bayan_n@mail.ru;
050062, Республика Казахстан, г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 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>

Information about the authors

Olga D. Lopina — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chair of Biochemistry, Biology Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: od_lopina@mail.ru;
119234, Moscow, Leninskie gory, 1, bld. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-0196>

Bayan K. Nurgalieva — Dr. Sci. (Med.), Master de Santé Publique, Leader of the Internal Medicine Propaedeutics Course, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; Head of Outpatient Clinic, KhAK Medical Centre LLP.

Contact information: bayan_n@mail.ru;
050062, Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi str., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>

Tatiana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Поступила: 20.08.2021 Принята: 28.08.2021 Опубликовано: 30.09.2021

Submitted: 20.08.2021 Accepted: 28.08.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила и инфекцией *Clostridium difficile*

А.И. Долгушина¹, А.А. Селянина^{1,*}, Е.А. Мезенцева¹, А.Г. Василенко², Л.И. Поздеева², Л.Ю. Журавлева², Е.Р. Олевская^{1,2}, Е.А. Федорова²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение колита, обусловленного приемом микофенолата мофетила, в сочетании с *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью.

Основные положения. Микофенолата мофетил (ММФ) является эффективным иммунодепрессивным средством, к его побочным эффектам относится воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Пациент 37 лет, страдающий сахарным диабетом 1-го типа, поступил в отделение гастроэнтерологии с клиникой диареи с гематохезией. В 2012 г. произведена додиализная трансплантация почки от родственного донора в связи с диабетической нефропатией, с этого момента до настоящего времени постоянно принимал ММФ в дозе 2000 мг в сутки. При диагностической колоноскопии выявлен катарально-язвенный колит, в анализе кала — токсины *C. difficile*. Проведенные исследования позволили исключить язвенный колит, ишемический колит, болезнь «трансплантат против хозяина». При отмене ММФ и назначении ванкомицина отмечена положительная клинико-эндоскопическая динамика.

Заключение. Приведенное наблюдение демонстрирует клиническую картину и алгоритм диагностики колита, ассоциированного с приемом ММФ. Особенностью данного случая служит сочетание с инфекцией *C. difficile*.

Ключевые слова: колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила, микофенолата мофетил, *Clostridium difficile*, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, диарея, гематохезия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Селянина А.А., Мезенцева Е.А., Василенко А.Г., Поздеева Л.И., Журавлева Л.Ю., Олевская Е.Р., Федорова Е.А. Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила и инфекцией *Clostridium difficile*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):64–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-64-69>

Mycophenolate Mofetil and *Clostridium difficile*-associated Colitis

Anastasia I. Dolgushina¹, Anna A. Selyanina^{1,*}, Elena A. Mezenceva¹, Alexander G. Vasilenko², Larisa I. Pozdeeva², Lyudmila Yu. Zhuravleva², Elena R. Olevskaya^{1,2}, Elena A. Fedorova²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. A clinical observation of colitis conditioned by mycophenolate mofetil intake and concomitant *Clostridium difficile*-associated disease.

Key points. Mycophenolate mofetil (MMF) is an active immunosuppressant with side effects affecting gastrointestinal tract (GIT). A 37-yo male patient with type 1 diabetes mellitus was admitted at a gastroenterology unit with clinical signs of diarrhoea with haematochezia. A history of diabetic nephropathy and related-donor pre-dialysis kidney transplantation in 2012, since when MMF intake was 2000 mg daily. Catarrhal ulcerative colitis in colonoscopy, *C. difficile* toxins in pathogen stool panel. Ulcerative, ischaemic colitis and the graft-versus-host disease were ruled out in examination. A positive clinical and endoscopic trend was observed upon MMF withdrawn and start of vancomycin.

Conclusion. The case presented illustrates the clinical picture and diagnostic algorithm in MMF-associated colitis. The case-distinctive is association with *C. difficile* infection.

Keywords: mycophenolate mofetil-associated colitis, mycophenolate mofetil, *Clostridium difficile*, *C. difficile*-associated disease, diarrhoea, haematochezia

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

For citation: Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Mezenceva E.A., Vasilenko A.G., Pozdeeva L.I., Zhuravleva L.Yu., Olevskaya E.R., Fedorova E.A. Mycophenolate Mofetil and *Clostridium difficile*-associated Colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):64–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-64-69>

Введение

В настоящее время микофенолата мофетил (ММФ) широко применяется в лечении пациентов ревматологического профиля и зарекомендовал себя как один из наиболее часто используемых иммунодепрессивных средств после трансплантации органов [1]. ММФ представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). Его иммуносупрессивное действие связано с ингибированием инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), которая подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов (инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «микофенолата мофетил», регистрационный номер ЛП-005113 от 15.10.2018). При высокой эффективности ММФ имеет побочные явления, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые чаще всего возникают в течение первых 6 месяцев после начала приема и включают тошноту, рвоту, боль в животе и диарею. Эндоскопическая и гистологическая картина колита, ассоциированного с приемом ММФ, во многом схожа с проявлениями воспалительных заболеваний кишечника, ишемического колита и болезни «трансплантат против хозяина» [2, 3]. Согласно ретроспективному анализу, проведенному F.H. Calmet et al., у наблюдаемых после трансплантации пациентов, прошедших колоноскопию в период 2000–2010 гг., колит, ассоциированный с приемом ММФ, был зафиксирован в 9 % случаев. При этом эндоскопические находки варьировали от эритемы у 33 % пациентов до эрозий и язв в 19 % случаев [4].

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 1983 года рождения, поступил в отделение гастроэнтерологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» (ГБУЗ ЧОКБ) с жалобами на боль в подвздошных областях, возникающую без четкой связи с актом дефекации, неоформленный стул до 6 раз в сутки с примесью слизи и значительным количеством крови при каждой дефекации, тенезмы, похудание на 4 кг в течение недели.

Anamnesis vitae. Страдает сахарным диабетом (СД) 1-го типа с 1993 года, диагноз установлен в возрасте 10 лет. Диабетическая нефропатия диагностирована в 2007 году. С 2012 года проводится помповая инсулинотерапия инсулином короткого действия, суточная доза до 50 Ед в сутки, гликированный гемоглобин 6,2 %. В 2012 году пациенту произведена додиализная трансплантация почки от родственного донора (матери). С 2012 года постоянно принимает иммуносупрессивную терапию, на момент осмотра: такролимус 2,5 мг в сутки, ММФ 2000 мг в сутки, метилпреднизолон 4 мг в сутки. Страдает гипертонической болезнью, принимает антигипертензивные препараты

(комбинация амлодипина и валсартана). Со слов пациента, около 2–5 месяцев назад принимал три вида антибактериальных препаратов (названия не помнит) по поводу острого бронхита. Пациент не курит, алкоголь не употребляет.

Anamnesis morbi. За неделю до госпитализации впервые появились жалобы на интенсивную боль в животе, учащение стула до 15 раз с примесью слизи, крови в каждой порции, тенезмы до 3 раз в сутки, повышение температуры тела до 38 °С. Амбулаторно проведена диагностическая колоноскопия, по результатам которой до восходящего отдела средней трети восходящей ободочной кишки выявлена отечность, гиперемия, диффузная кровоточивость слизистой оболочки, в поперечно-ободочной и нисходящей кишке — язвенные дефекты до 0,5 мм с налетом фибрина. Осмотр проведен не полностью из-за выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки. Заключение: диффузный катарально-язвенный колит. По данным лабораторных методов обследования, проведенных на амбулаторном этапе, обращало на себя внимание наличие в общем анализе крови лейкоцитоза — $19,6 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением палочкоядерных нейтрофилов до 24 %, в биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 106,1 мг/л.

Пациент направлен на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ ЧОКБ с предварительным диагнозом «язвенный колит». Учитывая клинику кишечного кровотечения, при поступлении был собран междисциплинарный консилиум в составе гастроэнтеролога, хирурга и эндоскописта и принято решение о проведении сигмоскопии без подготовки с целью исключения тяжелой атаки язвенного колита. Колоноскоп проведен в верхнюю треть сигмовидной кишки, слизистая осмотренных отделов толстой кишки местами очагово гиперемирована, рыхлая, тусклая, эластична, сосудистый рисунок местами сглажен, просвет кишки не изменен, в просвете кишечное содержимое, складки выражены обычно, расправляются свободно, физиологические сфинктеры выражены, тонус их сохранен, тонус кишки сохранен. Заключение: на осмотренных отделах кишки эндоскопических данных за язвенный колит не выявлено. По данным гистологического исследования в собственной пластинке определяется диффузная умеренно выраженная лимфоплазмноклеточная и слабая эозинофильная инфильтрация. В заключении гистологического исследования биопсийного материала: хронический умеренно выраженный неактивный диффузный колит.

Объективно при поступлении состояние пациента средней тяжести, телосложение нормостеническое, питание нормальное, индекс массы тела составил $22 \text{ кг}/\text{м}^2$. Температура тела 36,9 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые, сухие. Периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Оволосение по мужскому типу.

Распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-мышечная система внешне не изменена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка внешне не изменена, межреберные промежутки не расширены. Границы легких в пределах нормы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Прекардиальная область внешне не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. При аускультации сердца тоны ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не увеличен, симметричен, участвует в акте дыхания. Пальпаторно живот мягкий, болезненный в левой подвздошной области. Пальпируется пересаженная почка в левой фланковой области, безболезненная, не увеличена. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Асцита нет. Мочеиспускание нормальное, безболезненное. Цвет мочи желтый.

При анализе лабораторных методов обследования значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови не было выявлено, из изменений отмечалось незначительное увеличение уровня фибриногена до 5,78 г/л, снижение уровня сывороточного железа до 3,9 мкмоль/л при уровне ферритина 238 нг/мл. При исследовании кала роста патогенных энтеробактерий не было выявлено. ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции в крови не обнаружено. В копрограмме эритроцитов и лейкоцитов не обнаружено, однако кал на скрытую кровь был резко положительный. В кале при помощи иммунохроматографического анализа были выявлены токсины А и В *C. difficile* (VedaLab, Франция).

Принимая во внимание наличие СД как фактора риска развития раннего атеросклероза в качестве возможного диагноза необходимо рассматривать ишемический колит [3]. Пациенту была проведена ультразвуковая доплерография брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, МСКТ органов брюшной полости, при этом гемодинамически значимых стенозов мезентериальных артерий не выявлено.

Учитывая возможность развития диареи с гематезией при болезни «трансплантат против хозяина», одним из первых пунктов диагностического поиска являлось исключение данного диагноза. При поступлении пациент был осмотрен нефрологом, согласно рекомендациям которого произведена МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определены лабораторные маркеры почечного повреждения [5]. Заключение МСКТ: состояние после трансплантации почки в 2012 году. Секреторная и экскреторная функции почки, по визуальной оценке, сохранены, своевременны. Признаков острых воспалительных изменений трансплантированной почки не выявлено. Кисты трансплантированной почки

(Bosniak I). Чашечно-лоханочная система не расширена, не деформирована. Почечные артерия и вена равномерно контрастированы. Воспалительные изменения ободочной кишки с формированием инфильтрата по ходу восходящей кишки и на уровне печеночного угла. Свободная жидкость в брюшной полости. Абдоминальная лимфаденопатия. Гепатомегалия. Деформация желчного пузыря. Нефросклероз с двух сторон.

Стоит отметить, что уровень почечных шлаков оставался нормальным: креатинин сыворотки 106 мкмоль/л, мочевины сыворотки 6,7 ммоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ составила 77 мл/мин/1,73 м². Помимо стандартных анализов для исключения болезни «трансплантат против хозяина» пациенту определен нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (UNGAL), значение которого составило 20,1 нг/мл (норма до 130 нг/мл). Также в динамике было проведено УЗИ трансплантированной почки с оценкой кровотока. Заключение: состояние после трансплантации почки. Умеренные диффузные изменения паренхимы, умеренная пиелозктазия, кисты трансплантата. Повышение индекса резистентности по почечной артерии трансплантата.

В связи с отсутствием поражения прямой кишки — типичного эндоскопического признака язвенного колита, данных лабораторных и инструментальных методов исследования (отсутствие гемодинамически значимого стеноза мезентериальных артерий, признаков болезни «трансплантат против хозяина») сформулирован диагноз. Основное сочетанное заболевание: 1. Колит, ассоциированный с приемом микофенолата мофетила. Ректальное кровотечение (август 2020 года), консервативно остановленное. 2. *C. difficile*-ассоциированный колит тяжелой степени. 3. СД 1-го типа. Диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз. ХБП С2. СКФ 77 мл/мин/1,73 м². Аллотрансплантация почки от родственного донора от 2012 года (додиализная). Вторичный эритроцитоз. Диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая дистальная сенсорно-моторная полинейропатия. Целевые уровни гликемического контроля: гликированный гемоглобин (HbA1C) < 6,5 %, гликемия натощак < 6,5 ммоль/л, через 2 часа после еды < 8,0 ммоль/л, на ночь < 9,0 ммоль/л.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения на стационарном этапе лечения больному был назначен метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней [6]. Следует отметить, что с учетом возможности токсического действия ММФ на колонocyты и исключения болезни «трансплантат против хозяина» нефрологом рекомендовано воздержаться от приема ММФ с первых дней госпитализации.

Из иммуносупрессивной терапии пациент продолжил прием такролимуса 2,5 мг в сутки, метилпреднизолона 4 мг в сутки. В качестве антигипертензивной терапии назначен амлодипин/валсартан 10/160 мг 1 раз в сутки. Лечение СД производилось посредством помповой инсулинотерапии.

Через неделю с момента госпитализации и стационарного лечения у пациента отмечена значительная положительная клиничко-лабораторная динамика: нормализовались стул и показатели общего анализа крови, уровень СРБ составил 2 мг/л. Произведена повторная колоноскопия: колоноскоп проведен в дистальный отдел подвздошной кишки: слизистая оболочка кишки бархатистая, обычной окраски, эластична, сосудистый рисунок сохранен, просвет кишки не изменен, в просвете содержимого нет, складки выражены обычно, расправляются свободно. Баугиниева заслонка губовидная, функционирует ритмично, слизистая оболочка ее обычной окраски, блестящая, эластична, на заслонке визуализируется неровный древовидный рубец до 1,0 см (рис. 1А). Устье червеобразного отростка расположено типично, не деформировано, слизистая оболочка его не изменена. Слизистая оболочка всех отделов толстой кишки обычной окраски, блестящая, эластична, сосудистый рисунок сохранен, просвет кишки не изменен, складки выражены обычно, расправляются с трудом, тонус кишки снижен. Слизистая оболочка области печеночного угла отечная, рыхлая, визуализируется единичный язвенный дефект до 0,5 см, вал инфильтрации выражен умеренно (рис. 1В). Заключение: на момент осмотра эндоскопических данных за псевдомембранозный колит не выявлено. Язва печеночного угла (вероятнее всего, индуцированная иммуносупрессивной терапией).

Проведена ступенчатая биопсия слизистой оболочки толстой кишки.

По результатам гистологического исследования биоптата, взятого из области рубца баугиниевой заслонки, слизистая оболочка нормального гистологического строения. В области печеночного угла — периульцерозный неактивный колит. В слизистой оболочке нисходящего отдела ободочной кишки и нижней трети сигмовидной кишки определяется хронический выраженный диффузный неактивный колит. Слизистая оболочка нижней трети прямой кишки нормального гистологического строения. Таким образом, быстрый регресс клиничко-эндоскопической картины после отмены ММФ и назначения ванкомицина может служить подтверждением установленного диагноза.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует возможность сочетанного агрессивного действия ММФ и *Clostridium difficile* на толстую кишку у пациента с иммуносупрессией. Известно, что при попадании в организм ММФ всасывается и гидролизруется до активной МФК, а затем инактивируется печеночным ферментом уридиндифосфат глюконозилтрансферазой (УГТ) и трансформируется в глюкуронидированную МФК (ГМФК) и небольшое количество ацилГМФК (АцГМФК). ГМФК и АцГМФК выводятся в основном с мочой, но около 10 % при помощи белка 2 члена подсемейства С аденозинтрифосфат связывающей кассеты (ABCC2) вновь транспортируется в ЖКТ, где бактерии, экспрессирующие фермент глюкуронидазу (ГУЗ), удаляют фрагмент глюкуроновой кислоты (ГК) с образованием свободной

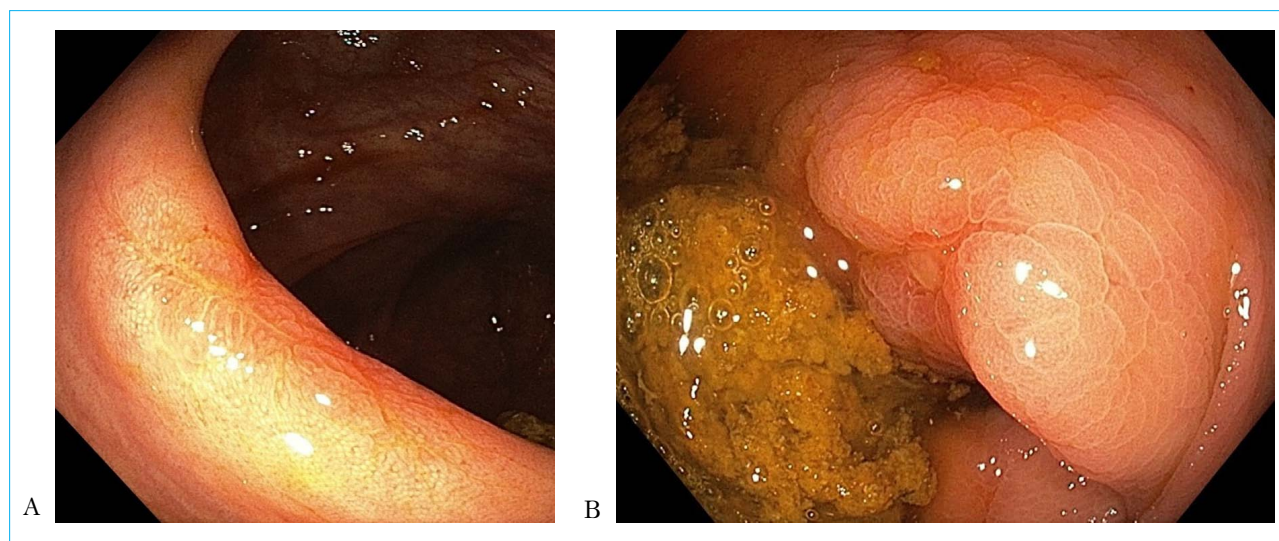


Рис. 1. Колоноскопия. А — на баугиниевой заслонке визуализируется рубец до 1,0 см. В — слизистая оболочка области печеночного угла отечная, рыхлая, визуализируется единичный язвенный дефект до 0,5 см, вал инфильтрации выражен умеренно

Fig. 1. Colonoscopy. A. 1.0-cm scar visualised on ileocecal valve. B. Hepatic angle mucosa oedematous spongy with single 0.5-cm ulcerous defect, infiltration bank moderately pronounced

МФК и ГК. Полученная ГК доступна в качестве источника углерода для бактериального метаболизма, а МФК подвергается энтерогепатической рециркуляции [7, 8].

Точный механизм токсического действия ММФ на ЖКТ не известен, однако имеются доказательства того, что прием ММФ значительно изменяет состав микрофлоры кишечника и тем самым может способствовать росту патогенных и условнопатогенных микроорганизмов [9–11]. Некоторые исследования показывают, что воздействие ММФ на состав микробиоты кишечника осуществляется путем увеличения количества бактерий, экспрессирующих фермент ГУЗ. В частности, в кишечнике у пациентов после трансплантации органов отмечено увеличение представителей *Proteobacteria*, таких как β -глюкуронидаза-продуцирующие *Escherichia* и *Shigella* [12, 13]. Повышенная экспрессия и активность ГУЗ приводят к увеличению в толстой кишке концентрации МФК, которая стимулирует высвобождение интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа, а также образование неоантигенов и последующую активацию иммунной системы, вызывая реакцию гиперчувствительности или аутоиммунный ответ. Кроме того, МФК обладает дополнительным антибактериальным эффектом, за счет которого может вызывать изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта и способствовать росту анаэробных бактерий [14]. В совокупности это может способствовать росту, распространению и проявлению патогенных свойств *C. difficile*. С другой стороны, учитывая, что клостридии также способны продуцировать ГУЗ [15], нельзя исключить их способность потенцировать энтеротоксическое действие ММФ и МФК, способствуя формированию своего рода «порочного круга».

Стоит также отметить, что в исследовании M.R. Taylor et al. было продемонстрировано, что ванкомицин эффективно воздействует на бактерии, экспрессирующие ГУЗ, и предотвращает воспаление толстой кишки, вызванное ММФ, без снижения терапевтического уровня МФК в крови [10].

Несмотря на значительную положительную динамику и регресс клинико-эндоскопической симптоматики, вопрос о дальнейшей тактике в отношении приема иммуносупрессивной терапии, в частности возобновления приема ММФ, остается открытым. В настоящее время существуют лишь единичные сообщения, описывающие возможности будущей иммуносупрессивной терапии в подобной ситуации. Так, J. Gameiro et al. предлагают прием низких доз ММФ, также рассматривается переход на ММФ с энтеросолюбильным покрытием, однако стоит отметить, что исчерпывающих данных по этому вопросу не опубликовано [14].

Заключение

Диагностика и лечение колита, ассоциированного с приемом ММФ, являются сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода с привлечением гастроэнтеролога, эндоскописта и трансплантолога. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность развития сочетанного поражения толстой кишки, обусловленного ММФ и *C. difficile*, у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию. Нельзя исключить наличие патогенетической взаимосвязи токсического действия ММФ с *C. difficile*-ассоциированной болезнью. Назначение ванкомицина в данной группе больных может способствовать регрессу клинико-эндоскопической картины.

Литература / References

1. Staatz C.E., Tett S.E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: An update. Arch. Toxicol. 2014;88:1351–89. DOI: 10.1007/s00204-014-1247-1
2. Liapis G., Boletis J., Skalioti C., Bamias G., Tsimaritou K., Patsouris E., Delladetsima I. Histological spectrum of mycophenolate mofetil-related colitis: association with apoptosis. Histopathology. 2013;63:649–58. DOI: 10.1111/his.12222
3. Johal K., Ratnapli S.K., Lam-Himlin D.M., Gurudu S.R. Mycophenolate mofetil-induced segmental colitis mimicking ischemic colitis. Case Rep Gastroenterol. 2014;8(1):95–100. DOI: 10.1159/000360847
4. Calmet F.H., Yarur A.J., Pukazhendhi G., Ahmad J., Bhamidimarri K.R. Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation. Ann. Gastroenterol. 2015;28:366–73.
5. Papadimitriou J.C., Cangro C.B., Lustberg A., Khaled A., Nogueira J., Wiland A., et al. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: a graft-versus-host disease-like pattern. Int J Surg Pathol. 2003;11:295–302. DOI: 10.1177/106689690301100406
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лануна Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(5):56–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
7. Lamba V., Sangkuhl K., Sanghavi K., Fish A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway. Pharmacogenet Genomics. 2014;24(1):73–9. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000010
8. Pellock S.J., Redinbo M.R. Glucuronides in the gut: Sugar-driven symbioses between microbe and host. J. Biol. Chem. 2017;292:8569–76. DOI: 10.1074/jbc.R116.767434
9. Shaw L.M., Figurski M., Milone M. C., Trofe J., Bloom R.D. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid. CJASN. 2007;2(5):1062–72. DOI: 10.2215/CJN.03861106
10. Taylor M.R., Flannigan K.L., Rahim H., Mohamud A., Lewis I.A., Hirota S.A. Greenway S.C. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity. Sci Adv. 2019;5(8):eaax2358. DOI: 10.1126/sciadv.aax2358
11. Allison A.C., Eugui E.M. Mechanism of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. Transplantation. 2005;80(2 Suppl):S181–90. DOI: 10.1097/01.tp.0000186390.10150.66
12. Flannigan K.L., Rajbar T., Moffat A., McKenzie L.S., Dicke F., Rioux K., et al. Changes in composition of the

- gut bacterial microbiome after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in a pediatric heart transplant patient. Front Cardiovasc Med. 2017;4:17. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00017
13. Flannigan K.L., Taylor M.R., Pereira S.K., Rodriguez-Arguello J., Moffat A.W., Alston L., et al. An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil. J Heart Lung Transplant. 2018;37(9):1047–59. DOI: 10.1016/j.healun.2018.05.002

Сведения об авторах

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Селянина Анна Алексеевна* — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Мезенцева Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alena_mez_75@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>

Василенко Александр Георгиевич — заведующий отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: vasal.74@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-0979>

Поздеева Лариса Ивановна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: pozdeeva.lora@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Журавлева Людмила Юрьевна — заведующая отделением нефрологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: milana_1610@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: endo74@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Федорова Елена Анатольевна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: fea74@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70

14. Gameiro J., Rodrigues N., Melo M.J., Gonçalves J., Santana A., Guerra J. Mycophenolate Mofetil-Induced Colitis with Graft Versus Host Disease-Like Features in a Renal Transplant Recipient: Case Report and Literature Review. EMJ Nephrol. 2018;6(1):96–101.
15. Stringer A.M., Gibson R.J., Logan R.M., Bowen J.M., Yeoh A.S.J., Keefe D.M.K. Faecal microflora and β -glucuronidase expression are altered in an irinotecan-induced diarrhea model in rats. Cancer Biology & Therapy. 2008;7:12:1919–25. DOI: 10.4161/cbt.7.12.6940

Information about the authors

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Anna A. Selyanina* — Research Assistant, Chair of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: anna-selyanina@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Elena A. Mezenceva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University.
Contact information: alena_mez_75@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9155-2334>

Alexander G. Vasilenko — Head of Gastroenterology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: vasal.74@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-0979>

Larisa I. Pozdeeva — Physician (gastroenterology), Gastroenterology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: pozdeeva.lora@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.

Lyudmila Yu. Zhuravleva — Head of Nephrology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: milana_1610@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Endoscopy Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: endo74@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Elena A. Fedorova — Physician (endoscopy), Endoscopy Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: fea74@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.

Поступила: 25.01.2021 Принята: 01.04.2021 Опубликована: 30.09.2021
Submitted: 25.01.2021 Accepted: 01.04.2021 Published: 30.09.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина^{1,*}, Е.Д. Федоров³, А.А. Шептулин¹, А.С. Трухманов¹, А.В. Кононов⁴, Р.А. Абдулхаков⁵, О.П. Алексеева⁶, С.А. Алексеенко⁷, Д.Н. Андреев², Е.К. Баранская¹, Н.И. Дехнич⁸, И.Л. Кляритская⁹, Р.С. Козлов⁸, Е.А. Коган¹, М.П. Королев¹⁰, Н.В. Корочанская¹¹, С.А. Курилович¹², М.А. Ливзан⁴, М.Ф. Осипенко¹², П.В. Павлов¹, С.С. Пирогов¹³, А.С. Сарсенбаева¹⁴, В.И. Симаненков¹⁵, А.С.Тертычный¹, А.В. Ткачев¹⁶, Ю.П. Успенский¹⁰, И.Б. Хлынов¹⁷, В.В. Цуканов¹⁸

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

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

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, Симферополь, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

¹³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

¹⁵ ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁸ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель представления клинических рекомендаций заключается в обеспечении информационной поддержки принятия врачами решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с гастритом и дуоденитом с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Основное содержание. Гастрит — воспалительное заболевание слизистой оболочки желудка. Различают острый и хронический гастриты. Хронический гастрит — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка. С целью подтверждения диагноза гастрита и дуоденита, диагностики предраковых состояний и/или изменений слизистой оболочки желудка рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), при возможности ЭГДС высокого разрешения и виртуальной хромоэндоскопии с увеличением или без него, в том числе для выполнения прицельной биопсии с целью оценки стадии атрофии и кишечной метаплазии и выявления неоплазии. Всем пациентам с хроническим гастритом с положительными результатами тестирования на *H. pylori* в качестве этиологического лечения, а также с целью профилактики рака желудка рекомендуется проведение эрадикационной терапии. Пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии (боль и жжение в эпигастрии, переполнение в эпигастрии, чувство раннего насыщения), в том числе в сочетании с функциональной диспепсией, в качестве симптоматического лечения могут быть рекомендованы ингибиторы протонной помпы, прокинетики, ребамипид, висмута трикалия дицитрат. Пациентам с кишечной метаплазией, ограниченной одной анатомической областью, в большинстве случаев не рекомендуется наблюдение, особенно если высококачественное эндоскопическое исследование с биопсией позволило исключить выраженные стадии атрофического гастрита. Однако при наличии у таких пациентов отягощенного по раку желудка семейного анамнеза, неполной кишечной метаплазии, персистенции инфекции *H. pylori* им рекомендуется эндоскопическое наблюдение с хромоэндоскопией и прицельной биопсией 1 раз в 3 года. Пациентам с выраженным атрофическим гастритом рекомендуется высококачественное эндоскопическое наблюдение каждые 3 года. Пациентам с выраженным атрофическим гастритом с отягощенным наследственным анамнезом по раку желудка рекомендуется эндоскопическое наблюдение 1 раз в 1–2 года.

Заключение. В клинических рекомендациях представлены актуальные данные об этиологии и патогенезе гастрита и дуоденита, методах лабораторной и инструментальной диагностики, основных подходах к этиологической эрадикационной терапии *H. pylori* и лечению симптомов диспепсии.

Ключевые слова: гастрит, дуоденит, *Helicobacter pylori*, диспепсия, атрофия, метаплазия, дисплазия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Кононов А.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Дехнич Н.И., Кляритская И.Л., Козлов Р.С., Коган Е.А., Королев М.П., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Павлов П.В., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Тertychny A.C., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>

Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Tatyana L. Lapina^{1*}, Evgeny D. Fedorov³, Arkadiy A. Sheptulin¹, Aleksandr S. Trukhmanov¹, Alexey V. Kononov⁴, Rustam A. Abdulkhakov⁵, Olga P. Alexeeva⁶, Sergey A. Alekseenko⁷, Dmitriy N. Andreev², Elena K. Baranskaya¹, Natalya N. Dekhnich⁸, Irina L. Klyaritskaya⁹, Roman S. Kozlov⁸, Evgenya A. Kogan¹, Mikhail P. Korolev¹⁰, Natalya V. Korochanskaya¹¹, Svetlana A. Kurilovich¹², Maria A. Livsan⁴, Marina F. Osipenko¹², Pavel V. Pavlov¹, Sergey S. Pirogov¹³, Aiman S. Sarsenbaeva¹⁴, Vladimir I. Simanenkoy¹⁵, Alexander S. Tertychny¹, Aleksandr V. Tkachev¹⁶, Yury P. Uspensky¹⁰, Igor B. Khlynov¹⁷, Vladislav V. Tsukanov¹⁸

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 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁷ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁸ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁹ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

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

¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

¹³ Hertsen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russian Federation

¹⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁵ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. The clinical guidelines are intended to supplement specialty decision-making for improved aid quality in patients with gastritis and duodenitis though acknowledging the latest clinical evidence and principles of evidence-based medicine.

Key points. Gastritis is an inflammatory disease of stomach mucosa, with a separate definition of acute and chronic gastritis. Chronic gastritis is a cohort of chronic diseases uniting a typical morphology of persistent inflammatory infiltration, impaired cellular renewal with emergent intestinal metaplasia, atrophy and epithelial dysplasia of gastric mucosa. Oesophagogastroduodenoscopy (OGDS) or high-resolution OGDS with magnified or non-magnified virtual chromoendoscopy, including targeted biopsy for atrophy and intestinal metaplasia grading and neoplasia detection, are recommended to verify gastritis and duodenitis, precancer states and/or gastric mucosal changes. All chronic gastritis patients positive for *H. pylori* should undergo eradication therapy as aetiological and subsidiary for gastric cancer prevention. Chronic gastritis patients with symptoms of dyspepsia (epigastric pain, burning and congestion, early satiety), also combined with functional dyspepsia, are recommended proton pump inhibitors, prokinetics, rebamipide and bismuth tripotassium dicitrate in symptomatic treatment. With focal restricted intestinal metaplasia, follow-up is not required in most cases, mainly when advanced atrophic gastritis is ruled out in high-quality endoscopy with biopsy. However, a familial history of gastric cancer, incomplete intestinal metaplasia and persistent *H. pylori* infection render endoscopy monitoring with chromoendoscopy and targeted biopsy desirable once in three years. Patients with advanced atrophic gastritis should have high-quality endoscopy every 3 years, and once in 1–2 years if complicated with a familial history of gastric cancer.

Conclusion. The recommendations condense current knowledge on the aetiology and pathogenesis of gastritis and duodenitis, as well as laboratory and instrumental diagnostic techniques, main approaches to aetiological *H. pylori* eradication and treatment of dyspeptic states.

Keywords: gastritis, duodenitis, *Helicobacter pylori*, dyspepsia, atrophy, metaplasia, dysplasia

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E. D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Kononov A.V., Abdulkhakov R.A., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Dekhnich N.N., Klyaritskaya I.L., Kozlov R.S., Kogan E.A., Korolev M.P., Korochanskaya N. V., Kurilovich S.A., Livsan M.A., Osipenko M.F., Pavlov P.V., Pirogov S.S., Sarsenbaeva A.S., Simanenkov V.I., Tertychny A.S., Tkachev A.V., Uspensky Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гастрит — воспалительное заболевание слизистой оболочки желудка. Различают острый и хронический гастриты. **Хронический гастрит** — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка.

Хронический дуоденит характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, желудочной метаплазией эпителия и нарушениями гистоархитектоники и в виде укорочения ворсинок и углубления крипт.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гастритические изменения представляют собой реакции слизистой оболочки желудка в ответ на различные эндогенные и экзогенные патогенные факторы. К основным изменениям, из которых складывается морфологическая картина хронического гастрита, относятся воспаление, атрофия, нарушение клеточного обновления, в том числе метаплазия и дисплазия.

Бактерия *Helicobacter pylori*, колонизирующая слизистую оболочку желудка, служит этиологическим фактором гастрита. Установление этиологического значения *H. pylori* сделало хронический гастрит четко очерченной и клинически значимой нозологической единицей — заболеванием с известной причиной, этапами патогенетического развития, определенным прогнозом и, наконец, определило возможности этиотропного лечения.

В.В. Marshall и J.R. Warren, которым впервые удалось выделить культуру ранее неизвестного грамотрицательного микроорганизма из биоптатов желудка человека, уже в первой публикации, открывшей широкомасштабное изучение *H. pylori*, связали наличие этой бактерии с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки на фоне лимфоплазмоцитарной инфильтрации [1]. Способность *H. pylori* колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать острый, а затем хронический гастрит получила блестящее подтверждение в опытах по самозаражению, независимо проведенных В. Marshall (1985) и А. Morris (1987). Большое значение для изучения патогенетического значения *H. pylori* имеют эксперименты на животных: моделями, на которых удается воспроизвести геликобактерный гастрит и некоторые другие *H. pylori*-ассоциированные заболевания, служат мыши, монгольские песчанки, морские свинки, гнотобионтные поросята и приматы [2]. На модели монгольской песчанки воспроизведена парадигма канцерогенеза в желудке (каскад Корреа): хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, кишечная метаплазия, атрофия, дисплазия / интраэпителиальная метаплазия и инвазивная аденокарцинома. Разным авторам удавалось воспроизвести гастрит у человека после заражения добровольцев культурой *H. pylori* [2, 3].

Колонизацию слизистой оболочки и выживание *H. Pylori* в особой среде желудка обеспечивает целый ряд факторов. Уреаза, фермент, гидролизующий мочевину с образованием аммония и углекислого газа, имеет значение для нейтрализации кислоты в окружении микроорганизма. Жгутики позволяют бактерии «целенаправленно» двигаться в слое слизи над эпителием. Другие ферменты бактерии способны вызывать деградацию муцина. Около 10 % *H. pylori* непосредственно контактируют с эпителием. Адгезия *H. pylori* с эпителиоцитами — сложный процесс, в котором участвует целый ряд поверхностных белков. Например, BabA (blood group antigen binding adhesion) — адгезин, который связывается с Le^b антигенами группы крови на эпителиоцитах; аллель гена этого адгезина — *babA2* — тесно ассоциирована с развитием язвенной болезни и рака желудка в некоторых популяциях [2, 4].

В геноме бактерии выделяют «островок патогенности» *cag PAI*, маркером которого служит ген *cagA* — «цитотоксин-ассоциированный ген А». Этот ген обнаруживается у 50–70 % штаммов *H. pylori*. Некоторые белки, которые кодирует *cag PAI*, служат для построения секреторной системы IV типа бактерии, благодаря которой *H. pylori* при прикреплении к эпителиоциту желудка вводит внутрь клетки хозяина CagA, пептидогликан, а возможно, и другие собственные молекулы. Белки *H. pylori* в эпителиоците «запускают» несколько сигнальных путей, результатом чего служат изменение цитоскелета клетки хозяина, нарушение межклеточных

контактов, изменение пролиферации и апоптоза, а также провоспалительный эффект. Эпителиоциты желудка отвечают на присутствие *H. pylori* высвобождением IL-8 и хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES), что приводит к активной воспалительной реакции в слизистой оболочке. Около 50 % штаммов *H. pylori* секретируют высокоиммуногенный белок — вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), который, соответственно, вызывает вакуолизацию клеток *in vitro*, а *in vivo* его связывают с воспалением и апоптозом [2, 4]. Таким образом, колонизация *H. pylori* поддерживает персистенцию воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка. *H. pylori*-индуцированное воспаление приводит к атрофии — необратимой утрате желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Атрофический гастрит, особенно с поражением тела желудка и гипохлоргидрией, доказанно служит фактором риска аденокарциномы желудка [2, 5–8].

Патоморфологические данные, а также исследования с применением теста проницаемости сахарозы доказывают, что при гастритах, а также при функциональной диспепсии имеет место синдром повышенной эпителиальной проницаемости, выраженность которого коррелирует с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. *H. pylori* вносит вклад в возникновение этого синдрома, оказывая негативное влияние на структурные компоненты плотных контактов эпителиоцитов [9]. Таким образом, синдром повышенной эпителиальной проницаемости участвует в патогенезе гастрита, а медикаментозная терапия, оказывающая цитопротективный эффект, патогенетически обоснована [9].

В основе аутоиммунного гастрита лежат аутоиммунные механизмы, что подтверждается наличием антител против антигенов париетальных клеток и/или против внутреннего фактора, а также сочетанием гастрита с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, витилиго и др.) [10–12].

Другие особые формы гастрита встречаются реже, характеризуются специальными этиологическими факторами или могут сопровождать другие заболевания. Лимфоцитарный гастрит может быть связан с глютеновой энтеропатией, эозинофильный гастрит протекает в рамках эозинофильного гастроэнтерита, гранулематозный гастрит ассоциируют с болезнью Крона, саркоидозом, васкулитами [7].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Инфекция *H. pylori* имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране, где по данным эпидемиологических исследований в различных регионах инфицированы более 65–92 % взрослого населения [13–18].

Высокая частота *H. pylori* определяет высокую частоту хронического гастрита.

Согласно Статистическим материалам «Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году» зарегистрировано более 538 тысяч взрослых с установленным впервые в жизни диагнозом «гастрит и дуоденит», и заболеваемость взрослых составила 462,0 : 100 000. Всего в 2019 году по обращаемости взрослого населения зарегистрировано более 700 тысяч случаев с диагнозом «гастрит и дуоденит». Таким образом, диагноз «гастрит» широко применяется в практике здравоохранения. Этот факт, с одной стороны, отражает высокую реальную частоту заболевания, но, с другой стороны, служит свидетельством субъективных и объективных трудностей как в интерпретации симптомов диспепсии, так и в доступности необходимых методов диагностики, в первую очередь видеоэндоскопии высокой четкости с электронной/виртуальной хромоскопией и увеличением и патолого-анатомического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Гастрит и дуоденит (K29)

K29.0 — Острый геморрагический гастрит

Острый (эрозивный) гастрит с кровотечением

K29.1 — Другие острые гастриты

K29.2 — Алкогольный гастрит

K29.3 — Хронический поверхностный гастрит

K29.4 — Хронический атрофический гастрит

Атрофия слизистой оболочки

K29.5 — Хронический гастрит неуточненный

Хронический гастрит:

- антральный

- фундальный

K29.6 — Другие гастриты

Гастрит гипертрофический гигантский

Гранулематозный гастрит

Болезнь Менетрие

K29.7 — Гастрит неуточненный

K29.8 — Дуоденит

K29.9 — Гастродуоденит неуточненный

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В докладе Киотского консенсуса для хронического гастрита предложена классификация, в основу которой положен этиологический принцип [7]:

Аутоиммунный гастрит.

Инфекционный гастрит:

- гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*,
- бактериальный гастрит (*Helicobacter heilmannii*, *Enterococcus*, *Mycobacteria*, вторичный сифилитический гастрит),

- флегмона желудка,
- вирусный гастрит (*энтеровирус*, *цитомегаловирус*, *вирус Эпштейна — Барр*),
- микотический гастрит (*микормикоз*, *кандидоз*, *гистоплазмоз*),
- паразитарный гастрит (*Cryptosporidium*, *Strongyloides stercoralis*).

Гастрит, вызванный внешними причинами:

- гастрит, вызванный лекарствами,
- алкогольный,
- радиационный,
- химический,
- вызванный билиарным рефлюксом,
- вызванный другими определенными внешними причинами.

Гастрит, вызванный специальными причинами:

- лимфоцитарный,
- болезнь Менетрие,
- аллергический,
- эозинофильный.

Гастрит, обусловленный другими классифицированными заболеваниями:

- при саркоидозе,
- при васкулите,
- при болезни Крона.

Сиднейская классификация хронического гастрита (1990), модифицированная в 1994 году в Хьюстоне, учитывает топографию поражения (тело желудка, антральный отдел) и морфологические изменения слизистой оболочки желудка (степень активности воспаления, выраженность воспаления, выраженность атрофии и метаплазии, наличие и степень колонизации *H. pylori*). Данные характеристики оцениваются с помощью визуально-аналоговой шкалы, полуколичественно по степени выраженности морфологического признака: норма (отсутствие признака), слабый, умеренный, выраженный. Применение визуально-аналоговой шкалы снизило субъективность оценки при характеристике гистологической картины [19]. Топография и гистологическая характеристика гастрита важны, так как фенотип гастрита определяет риск развития таких заболеваний, как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, язвенная болезнь желудка и рак желудка [2, 4, 6, 7].

Стадия и степень атрофического гастрита и кишечной метаплазии (метапластической атрофии) служат индикаторами риска развития рака желудка [20–22]. Для того чтобы облегчить и по возможности стандартизировать определение прогноза хронического гастрита, в первую очередь оценку риска развития рака желудка, применяется несколько методик. Прогностическая система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) использует визуально-аналоговую шкалу Сиднейской классификации. Для определения стадии гастрита соотносят гистологическую выраженность атрофии с ее топографией: стадия 0 означает минимальный риск канцерогенеза, а стадия IV, соответственно, — максимальный, в 5–6 раз превышающий

показатели риска рака желудка в популяции [23, 24]. Российский пересмотр системы OLGA за счет визуализации с помощью пиктограмм значительно упрощает оценку атрофии (метапластической атрофии) слизистой оболочки желудка. Российский пересмотр OLGA-system одобрен III съездом Российского общества патологоанатомов [24] и утвержден Федеральной службой в сфере здравоохранения и социального развития (ФС № 2010/220 от 10.06.2010) [25]. Аналогичная по базовым принципам система OLGIM анализирует вместо атрофии кишечную метаплазию [26].

Все более широко используется эндоскопическая оценка распространенности атрофии слизистой оболочки желудка по Кимура — Такемото [27, 28] либо по модифицированной шкале EGA [29], а также эндоскопическая оценка выраженности кишечной метаплазии по шкале EGGIM [30].

Наличие острых и/или хронических эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки следует указывать в эндоскопическом заключении или в диагнозе как отдельную позицию. Естественное течение и клиническое значение эрозивного гастрита или эрозивного дуоденита зависят от этиологии. Частыми причинами их возникновения служат нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стресс, употребление алкоголя. Среди более редких причин называют лучевое поражение, вирусную инфекцию (например, цитомегаловирус), прямую травматизацию (например, назогастральный зонд) [7, 31].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Под диспепсией понимают такие симптомы, как боль или жжение в эпигастриальной области, переполнение в эпигастриальной области, чувство раннего насыщения. Хронический гастрит, который характеризуется определенными морфологическими изменениями слизистой оболочки, часто не является причиной возникновения симптомов, в том числе диспептических. Однако у части больных с диспепсией имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, что доказывается стойким их исчезновением после эрадикации инфекта. Диспепсию, ассоциированную с *H. pylori* и хроническим гастритом, в докладе Киотского консенсуса предложено рассматривать как самостоятельную клиническую форму. Наоборот, персистенция диспептических симптомов, несмотря на успешно проведенную эрадикацию *H. pylori*, рассматривается как проявление функционального заболевания — функциональной диспепсии [7, 32].

Гастродуоденальные эрозии, в том числе обусловленные приемом НПВП, нередко протекают малосимптомно и могут манифестировать острым желудочно-кишечным кровотечением [7, 33].

Клиническую картину аутоиммунного гастрита обычно связывают с проявлениями дефицита витамина В₁₂ (макроцитарная анемия, неврологическая симптоматика), железодефицитной анемией и сочетанными аутоиммунными заболеваниями [10–12]. Однако имеются исследования, которые позволяют говорить о наличии гастроэнтерологических симптомов у пациентов с аутоиммунным гастритом. Гастроэнтерологические симптомы зарегистрированы у 60 % пациентов с аутоиммунным гастритом, причем представлены они в основном диспептическими симптомами, которые чаще наблюдались у пациентов моложе 55 лет, не курящих и без анемии [34]. В другом исследовании эпигастральная боль установлена в 35 % случаев аутоиммунного гастрита, тошнота — в 22 %, раннее насыщение — в 10 %, тяжесть после еды — в 7,1 %. Частыми симптомами оказались изжога (24 %) и регургитация (12 %) [35]. С помощью рН-импедансометрии при аутоиммунном гастрите показано, что не кислые рефлюксы могут быть ассоциированы с наличием симптомов [36].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза заболевания/состояния:

Диагноз гастрита основан на гистологическом выявлении воспаления слизистой оболочки желудка (нейтрофильные лейкоциты в собственной пластинке и интраэпителиально, плотность мононуклеарной воспалительной инфильтрации), а также атрофии и кишечной метаплазии.

Современные методы эндоскопического исследования, в частности видеоэндоскопия высокой четкости с электронной/виртуальной хромокопией и увеличением, предоставляют дополнительные высокоинформативные возможности для диагностики гастрита, дуоденита, предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Важнейшим этиологическим фактором гастрита служит инфекция *H. pylori*, и положительные тесты на *H. pylori* свидетельствуют о наличии хронического гастрита.

2.1. Жалобы и анамнез

Возможные жалобы у пациентов с гастритом и интерпретация данных жалоб представлены в подразделе 1.6.

При сборе анамнеза следует уточнить, проводилась ли ранее пациенту ЭГДС с биопсией; имелись ли при этом указания на наличие предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия, эпителиальная

дисплазия). Для оценки прогноза важно уточнить, была ли ранее проведена эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*, с помощью какой схемы лечения, проведен ли контроль эффективности антигеликобактерной терапии.

Для аутоиммунного гастрита важны указания в анамнезе на дефицит витамина B_{12} и макроцитарную анемию, наличие таких аутоиммунных заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, витилиго и др., выявленную при ранее проведенном эндоскопическом и патолого-анатомическом исследовании атрофию слизистой оболочки тела желудка при относительно сохранной слизистой оболочке антрального отдела.

2.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании, как правило, нет данных, которые были бы характерны для гастрита.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с гастритом с целью исключения анемии из-за кровотечений при эрозивном поражении гастродуоденальной слизистой оболочки или из-за аутоиммунного гастрита рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, объема эритроцита, цветового показателя [35, 37–39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Клинический анализ крови при хроническом гастрите чаще всего остается без существенных изменений, но может обнаруживаться анемия, как микроцитарная, свидетельствующая о явных либо скрытых кровотечениях или нарушении всасывания железа, так и макроцитарная вследствие дефицита витамина B_{12} при аутоиммунном поражении желудка [35, 37–39].

- Всем пациентам с подозрением на аутоиммунный гастрит с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение анализа крови на антитела к париетальным клеткам и антитела к фактору Касла [10–12, 39–41].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Мишенью антител к париетальным клеткам служит H^+/K^+ АТФ-аза (альфа- и бета-субъединицы протонной помпы). Их выявляют у 85–90 % больных с пернициозной анемией. Чувствительность для диагноза аутоиммунного гастрита составляет ~80 %, специфичность низкая (обнаруживаются у лиц без аутоиммунного гастрита). Антитела к внутреннему фактору блокируют связывание кобаламина с внутренним фактором. Чувствительность для диагностики

аутоиммунного гастрита ~50 %, но специфичность достигает 99 % [10–12, 39–41].

- Всем пациентам с подозрением на наличие при гастрите предраковых изменений желудка (атрофии, кишечной метаплазии) с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития рака желудка и определения порядка эндоскопического наблюдения рекомендуется проведение анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 [7, 42–47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Диагноз атрофического гастрита стал более доступным благодаря сывороточным маркерам атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Низкий уровень сывороточного пепсиногена I имеет высокую чувствительность и специфичность (84 и 95 % соответственно) в диагностике выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка. Для атрофии слизистой оболочки антрального отдела характерны низкие уровни базального и постпрандиального гастрин-17 за счет уменьшения количества G-клеток.

При длительном наблюдении лиц с нормальным сывороточным пепсиногеном, независимо от наличия *H. pylori*, частота развития рака желудка была незначительной. У лиц с низким уровнем пепсиногена, свидетельствующим об атрофическом гастрите тела желудка, частота развития рака желудка было существенно выше (3,5–6 на 1000 в год). В данной группе заболеваемость раком желудка была больше при отрицательном результате антител к *H. pylori*, что было связано с выраженной атрофией и метаплазией, препятствующих дальнейшей колонизации *H. pylori* [44]. В исследовании, проведенном в Российской Федерации, рак желудка был ассоциирован с низким уровнем пепсиногена I (отношение шансов (ОШ) 2,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–6,4), низким соотношением пепсиногена I к пепсиногену II (ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,5–7,3), низким уровнем гастрин-17 (ОШ 1,8; 95 % ДИ 0,7–4,8) [45]. Метаанализ 20 исследований, включавших 4241 пациента, показал, что для диагноза атрофического гастрита сочетанная оценка сывороточного пепсиногена, гастрин-17 и антител класса IgG к *H. pylori* продемонстрировала чувствительность 74,7 % (95 % ДИ 62,0–84,3) и специфичность 95,6 % (95 % ДИ 92,6–97,4). Отрицательная предсказательная ценность составила 91 % [42]. Метаанализ 31 исследования, включавшего 1520 пациентов с аденокарциномой желудка и 2265 пациентов с атрофическим гастритом, продемонстрировал, что сывороточный пепсиноген служит надежным неинвазивным скрининговым маркером рака желудка и предракового заболевания — атрофического гастрита [43].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с целью подтверждения диагноза гастрита и дуоденита, выявления и ранжирования предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка, в первую очередь распространенности и степени атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии, при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) [29, 30, 32, 37, 38, 46–49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Для диагностики предраковых изменений желудка при традиционной эндоскопии в белом свете корреляция между эндоскопическими и гистологическими данными неудовлетворительна [46], результаты эндоскопии высокого разрешения более надежны. В многоцентровых проспективных исследованиях специфичность эндоскопии высокого разрешения в белом свете для диагностики кишечной метаплазии составила 98 %, чувствительность — 53 и 59 %; для диагностики неоплазии специфичность оказалась > 95 %, чувствительность — 74 и 29 % [30, 49]. В метаанализе, включавшем 10 исследований и 699 пациентов, чувствительность, специфичность и площадь под кривой (AUC) хромоэндоскопии с красителями для диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка составили 0,90 (95 % ДИ 0,87–0,92), 0,82 (95 % ДИ 0,79–0,86) и 0,95 соответственно, что превосходит результаты эндоскопии в белом свете [48].

- Всем пациентам для диагностики предраковых состояний и/или изменений слизистой оболочки желудка при возможности рекомендуется выполнение ЭГДС высокого разрешения и виртуальной хромоэндоскопии с увеличением или без него, в том числе для выполнения прицельной биопсии с целью оценки стадии атрофии и кишечной метаплазии и выявления неоплазии [30, 34, 35, 43, 47, 49–51].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Систематический обзор показал, что эндоскопическое исследование в режиме NBI (в большинстве исследований с увеличением) для диагностики кишечной метаплазии продемонстрировало чувствительность и специфичность 86 и 77 %, а для диагностики дисплазии — 90 и 83 % [49]. На основании воспроизводимых признаков эндоскопии в режиме NBI была предложена упрощенная классификация изменений слизистой оболочки, точность диагностики кишечной метаплазии составила 84 %, дисплазии — 95 %. Отмечено, что представленные результаты зависят от подготовки и лучше у опытных эндоскопистов [50]. В проспективном многоцентровом исследовании с применением данной классификации чувствительность

и специфичность для диагностики кишечной метаплазии составили 87 и 97 %, для диагностики дисплазии — 92 и 99 % [30].

- Всем пациентам, у которых впервые проводится диагностическая ЭГДС, для адекватного стадирования предраковых состояний слизистой оболочки желудка у пациентов с подозрением на наличие атрофических, метапластических и неопластических изменений рекомендуется проведение биопсии (с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала желудка, в том числе с применением гистохимических и иммуногистохимических методов), как для диагностики инфекции *H. pylori*, так и для идентификации стадий атрофического гастрита [52–59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

- Выполнение биопсии рекомендуется из двух отделов желудка (по два биоптата из тела и антрального отдела по малой и большой кривизне). Биоптаты из тела и антрального отдела желудка необходимо четко маркировать и помещать в отдельные контейнеры. Дополнительная биопсия должна быть взята из каждого видимого патологического участка слизистой оболочки желудка. Если для оценки тяжести атрофического гастрита планируется использование систем OLGA или OLGIM, возможно дополнительное взятие биопсии из угла желудка [52–57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Диагноз «гастрит» традиционно рассматривается как диагноз морфологический. В соответствии с требованиями Модифицированной Сиднейской системы для правильной интерпретации состояния слизистой оболочки желудка необходимо минимум пять биоптатов. Определены места для получения биопсийного материала: 2 из антрального отдела на расстоянии 3 см от привратника по большой и малой кривизне, 2 из тела желудка посередине большой кривизны и на 4 см проксимальнее угла по малой кривизне, 1 — из угла желудка [19]. В настоящее время хромоэндоскопия обеспечивает прецизионное взятие биопсии, что в сочетании с биопсией из фиксированных точек обеспечивает лучшую диагностику предраковых изменений. Биопсия из угла желудка позволяет более точно определять предраковые изменения, особенно в тех случаях, когда хромоэндоскопия и другие методы эндоскопии с расширенными возможностями недоступны. Биопсия из угла желудка позволяет более точно оценить стадии в соответствии с OLGA и OLGIM, которые коррелируют с риском развития рака желудка [46, 55–57].

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с гастритом с целью определения показаний к этиотропной эрадикационной терапии рекомендуется проведение тестирования

на наличие инфекции с помощью ^{13}C -уреазного дыхательного теста на *Helicobacter pylori* или определения антигена *H. pylori* в кале, а при проведении ЭГДС — с помощью быстрого уреазного теста [6, 58–66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016) [6] наиболее оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат ^{13}C -дыхательный уреазный тест и определение антигена *H. pylori* в кале. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу чувствительность ^{13}C -дыхательного уреазного теста составляет 94 % (95 % ДИ: 0,89–0,97), а определение антигена *H. pylori* в кале — 83 % (95 % ДИ: 0,73–0,90) при специфичности в 90 % [60].

При проведении ЭГДС методом первичной диагностики может быть быстрый уреазный тест. При использовании эндоскопических методов диагностики *H. pylori* берут, как минимум, 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела [58, 59, 63–65]. Серологический метод выявления антител класса IgG к *H. pylori* также может применяться для первичной диагностики инфекции *H. pylori* [59]. Микробиологический (бактериологический) метод (микробиологическое (культуральное) исследование биоптатов слизистой желудка на *H. pylori* с определением чувствительности к антибактериальным препаратам) применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности бактерии в случаях неэффективности лечения [6, 58, 59, 66].

Для контроля эрадикации, который проводят через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять ^{13}C -уреазный дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале. Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо прекратить за 2 недели до предполагаемого контрольного исследования. Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию *H. pylori* должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики [66].

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

3.1. Медикаментозное лечение

• Всем пациентам с хроническим гастритом с положительными результатами тестирования

на инфекцию *H. pylori* в качестве этиологического лечения рекомендуется проведение эрадикационной терапии [3, 7, 66–72].

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

• Всем пациентам с атрофическим гастритом с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* для предотвращения прогрессирования атрофии рекомендуется проведение эрадикационной терапии [6, 7, 66, 73–75].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: *H. pylori* служит этиологическим фактором хронического гастрита. Эрадикационная терапия инфекции позволяет излечить неатрофический гастрит, что сопровождается хорошо изученными гистологическими изменениями: в ранние сроки исчезает инфильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами; инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками снижается в достаточном раннем сроке, но не исчезает полностью более года после эрадикации; лимфоидные фолликулы также сохраняются более года после этиологического лечения, хотя число их и сокращается [67–72]. По итогам нескольких метаанализов установлено, что в результате эрадикационной терапии *H. pylori* происходит регрессия или, как минимум, стабилизация атрофии слизистой оболочки в теле и антральном отделе желудка, при этом возможно добиться только стабилизации, но не обратного развития кишечной метаплазии [73–75].

В качестве схемы первой линии служит стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая в себя ИПН (в стандартной дозе (#омепразол** 20 мг, пантопразол 40–20 мг, рабепразол 20 мг, #эзомепразол** 20 мг) 2 раза в сутки), кларитромицин** (по 500 мг 2 раза в сутки) амоксициллин** (по 1000 мг 2 раза в сутки) [6, 66, 76–78]. Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность (см. ниже) [6, 66].

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина (АТХ — бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины)) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата** (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), #тетрациклином** (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом** (по 500 мг 3 раза в сутки) [6, 66, 79, 80].

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом** применяется также как основная схема терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии [6, 66, 81].

Другой схемой терапии второй линии служит эрадикационная схема, включающая в себя ИППН (в стандартной дозе 2 раза в сутки (*#омепразол*** 20 мг, *пантопразол* 20 мг, *рабепразол* 20 мг, *#эзомерпразол*** 20 мг)), *#левофloxсацин*** (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и *амоксциллин*** (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки) [81–83]. Тройная терапия с *#левофloxсацином*** может быть назначена только врачом-гастроэнтерологом по взвешенным показаниям [6, 66].

Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения, при возможности по данным определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [6, 66].

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» были перечислены меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии [66]. Очевидно, что эти меры должны быть универсальными и применимыми в любой линии терапии, а комбинирование этих мер позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

Меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии:

1. Продолжительность всех схем лечения *H. pylori* должна составлять 14 дней, минимальная продолжительность 10 дней может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность. Увеличение продолжительности лечения имеет универсальный характер, так как положительный эффект наблюдается при всех изученных режимах антигеликобактерного лечения, в том числе при стандартной тройной терапии [6, 66, 84, 85].

2. Назначение высокой дозы ИППН (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения. При проведении эрадикационной терапии предпочтение отдается *#эзомерпразолу*** (20 мг 2 раза в сутки) и *рабепразолу* (20 мг 2 раза в сутки) [6, 66, 86–88].

3. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата** в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности [66, 80, 89, 90].

4. Включение пробиотических штаммов, доказавших свою эффективность в клинических исследованиях, в состав эрадикационной терапии *H. pylori* приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению числа нежелательных явлений [6, 66, 91–94].

5. Включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии *H. pylori* приводит к повышению эффективности эрадикации [66, 95].

6. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного

режима приема лекарственных средств приводит к повышению эффективности эрадикационной терапии [6, 66].

- Пациентам с эрозивным гастритом и дуоденитом, в том числе на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, с целью достижения заживления эрозий рекомендуется проведение антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса в течение 4–6 недель [96–100] или ребамипидом в течение 4–8 недель [101, 102].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Базисная антисекреторная терапия с применением ИППН (назначение *омепразола*** в суточной дозе 20 мг, *лансопразола* 30 мг, *пантопразола* 40 мг, *# рабепразола* 20 мг, *#эзомерпразола*** 20 мг на 2–4 недели, при необходимости на более длительный срок, служит основным методом лечения гастродуоденальных эрозий, в том числе индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [96–100, 103]. Эффективность ребамипида для заживления эрозивного гастрита доказана в клинических исследованиях в том числе рандомизированных [101, 102].

- Пациентам с хроническим гастритом, в том числе атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию висмута трикалия дицитратом** [66, 104, 105] или ребамипидом в течение 4–8 недель [6, 66, 106–111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Цитопротективный эффект висмута трикалия дицитрата** обусловлен связыванием ионами висмута свободных радикалов и усилением эндогенного синтеза простагландинов [105], в когортном исследовании продемонстрировано снижение уровня повреждения ДНК генеративной зоны слизистой оболочки желудка пациентов после успешной эрадикации *H. pylori* на фоне четырехнедельной терапии висмута трикалия дицитратом** [104]. Ребамипид оказывает защитный эффект на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта за счет регуляции уровня простагландинов, восстановления физиологической продукции слизи и плотных контактов, а также ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в комплексе ведет к устранению синдрома повышенной проницаемости слизистых оболочек [9, 110, 111]. В рандомизированных контролируемых исследованиях ребамипид привел к уменьшению воспаления, а в одном исследовании даже к уменьшению кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени, способствовал профилактике рака желудка у пациентов высокого риска [106–109].

- Пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии (особенно такими, как боль

и жжение в эпигастрии), в том числе в сочетании с функциональной диспепсией, в качестве симптоматического лечения рекомендуется проведение терапии ингибиторами протонного насоса [32, 112–114].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Гиперчувствительность к кислоте, снижение клиренса двенадцатиперстной кишки и изменение перистальтики желудка, индуцированное кислым рефлюксом из двенадцатиперстной кишки, служат обоснованием назначения кислотосупрессивной терапии при функциональной диспепсии, особенно при синдроме эпигастральной боли [32, 114, 115]. Метаанализ 8 РКИ с участием 2216 пациентов с ФД показал, что ИПП были более эффективными, чем плацебо, для улучшения симптомов, причем улучшение симптомов наблюдалось у 36,0 % в группе ИППН и 30,0 % в группе плацебо (относительный риск (ОР) 1,41; 95 % ДИ 1,07–1,87). Число больных, которых необходимо лечить (NNT), составило 9 (95 % ДИ, 6–24). ИППН оказались эффективными с точки зрения облегчения симптомов (ОР 1,44; 95 % ДИ 1,03–2,01) и полного купирования симптомов (ОР 1,26; 95 % ДИ 1,07–1,49) [114].

• Пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии (особенно такими, как переполнение в эпигастрии и раннее насыщение), в том числе в сочетании с функциональной диспепсией, в качестве симптоматического лечения рекомендуется проведение терапии препаратами, обладающими прокинетиическим эффектом [32, 114–118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Тримебутин — средство, действующее на энкефалинергическую систему желудочно-кишечного тракта и таким образом нормализующее его моторику, в РКИ продемонстрировал высокую эффективность для купирования таких симптомов диспепсии, как тяжесть после еды, быстрое насыщение, абдоминальная боль у пациентов с ФД, а также у пациентов с ФД в сочетании с синдромом раздраженного кишечника [119, 120]. Способность тримебутина купировать симптомы диспепсии подтверждена в масштабных проспективных неинтервенционных исследованиях, проведенных в РФ, общее число участников которых составило 4533 человека [121, 122]. Сцинтиграфия с коллоидной полутвердой пищей, меченой $^{99m}\text{Tc-Tip}$, показала, что тримебутин нормализует опорожнение желудка [120]. По данным сетевого метаанализа, посвященного оценке препаратов с прокинетиическим действием при функциональной диспепсии, тримебутин продемонстрировал сопоставимую с метоклопрамидом** и домперидоном эффективность по показателю поверхности под кумулятивной кривой распределения (*surface under the cumulative ranking curve* — SUCRA) [116].

При этом безопасность тримебутина по данным метаанализов не отличалась от плацебо [116, 123].

Итоприд по механизму действия одновременно является антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации. Результаты крупного РКИ свидетельствовали о том, что через 8 недель лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились их выраженность у 57, 59 и 64 % больных, получавших итоприд (соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки), что достоверно превышало эффект плацебо (41 %) [124]. Эффективность итоприда подтверждена и в других исследованиях, проведенных в том числе в России [125, 126]. Метаанализ 9РКИ, включавших 2620 больных с ФД, свидетельствовал о достоверно более высокой эффективности итоприда в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастральной области после еды и раннего насыщения. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в группах итоприда и плацебо [117].

Домперидон, по механизму действия являющийся антагонистом дофаминовых рецепторов, в метаанализе продемонстрировал эффективность в уменьшении симптомов диспепсии (ОР 7,0 (95 % ДИ 3,6–16) [118]. Однако такие нежелательные явления, как увеличение интервала Q–T и связанный с этим риск возникновения нарушений ритма сердца (особенно при одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся, как и домперидон, с помощью системы CYP3A4), привели к ограничению показаний к назначению домперидона и продолжительности лечения [32]. В этой связи интерес представляет комбинированный препарат Домперидон + Омепразол (фиксированная комбинация омепразола 20 мг и домперидона модифицированного высвобождения 30 мг). Клиническая эффективность обеспечивается потенцированием действия препаратов разных фармакологических групп, высоким комплаенсом (однократный прием в течение суток). Домперидон с модифицированным высвобождением позволяет принимать препарат один раз в день вместо трехразового приема. При этом отсутствуют пиковые значения концентраций домперидона, возможные при использовании его обычных лекарственных форм, что снижает вероятность проявления нежелательных дозозависимых явлений. Концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения фиксированной комбинации омепразола 20 мг с домперидоном модифицированного высвобождения 30 мг не выходит за пределы однократной дозы 10 мг, что позволяет назначать препарат для курсового лечения симптомов диспепсии [127].

• Пациентам с хроническим гастритом и симптомами диспепсии для купирования этих симптомов рекомендуется лечение #ребамипидом (100 мг 3 раза в сутки в течение 2–4 недель, при необходимости 8 недель) как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения [128].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Согласно метаанализу 17 РКИ ребамипид достоверно уменьшает симптомы диспепсии не только при функциональной диспепсии, но и при гастрите, индуцированном НПВП [128].

3.2. Эндоскопическое лечение

• Пациентам с хроническим гастритом при обнаружении эндоскопически видимых патологических участков дисплазии низкой или высокой степени, а также раннего рака показано определение стадии процесса и соответствующее лечение, в том числе эндоскопическая резекция единым блоком [46, 47, 129, 130].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Дисплазия эпителия представляет собой гистологически однозначный неопластический эпителий (клеточный атипизм, нарушение гистоархитектоники) без достоверных признаков инвазии и служит предпоследней стадией канцерогенеза желудка [131, 132]. При наблюдении за пациентами с дисплазией высокой степени в течение 4–48 месяцев доля пациентов с развитием рака или метастатическим раком составила 60–85 %; при наблюдении за пациентами с дисплазией низкой степени в течение 10–48 месяцев развитие рака наблюдалось в 0–23 % случаев [130]. Метаанализ показывает, что при проведении биопсии при дисплазии низкой степени после патолого-анатомического исследования диагноз дисплазии высокой степени устанавливается в 25 % случаев, диагноз рака — в 7 % [129]. Таким образом, при выявлении патологического участка эпителиальной дисплазии взятие биоптатов малоэффективно для точного диагноза и эндоскопическое лечение служит тактикой выбора.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

• Пациентам с хроническим гастритом в стадии ремиссии рекомендуется санаторно-курортное лечение [133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: На санаторно-курортное лечение не направляют пациентов с противопоказаниями к курортному лечению, а также к проведению любых бальнеологических процедур (например, пациенты с болезнью Менетрие, с полипозом желудка и новообразованиями желудка). Следует обязательно учитывать возраст и наличие сопутствующих заболеваний, что определяет выбор климатического региона. Ведущими методами санаторно-курортного этапа реабилитации служат немедикаментозные: естественные природные факторы (климат, минеральная вода, лечебная грязь), искусственно моделированные природные факторы, кинезотерапия (разнообразные формы и средства ЛФК, медицинский массаж), психотерапия, диетотерапия, фитотерапия и другие. Реабилитация пациентов на санаторном этапе происходит в соответствии с режимами — щадящим, тонизирующим и тренирующим, которые выбираются в зависимости от времени пребывания в санатории, характера заболевания и адаптационных возможностей организма. Больным хроническим гастритом со сниженной секреторной функцией желудка назначают питьевые средне- и высокоминерализованные хлоридно-натриевые, гидрокарбонатные натриевые воды (курорты Бобруйск, Горячий Ключ, Ессентуки, Нальчик, Старая Русса, Усть-Качка, Юрмала и др.). С целью стимуляции секреции желудочного сока и соляной кислоты минеральную воду назначают за 15–20 минут до еды 3 раза в день. Больным хроническим гастритом с повышенной секреторной функцией желудка назначают питьевые слабо- и среднеминерализованные углекислые гидрокарбонатные натриевые, натриево-кальциевые, сульфатные кальциево-магниево-натриевыми воды (Боржоми, Березовские минеральные воды, Дарасун, Железноводск, Ижевские минеральные воды и др.). Минеральную воду назначают за 1–1,5 часа до еды 3 раза в день [133].

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

• Всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение эрадикационной терапии с целью профилактики рака желудка [6–8, 46, 47, 66, 134–138].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Эрадикация инфекции *H. pylori* признана основным методом профилактики рака желудка, эффективность которого доказана

в ряде популяционных исследований и в метаанализах [134–138]. В метаанализе 7 РКИ, включавшем 8323 человека, эрадикация *H. pylori* снизила заболеваемость раком желудка по сравнению с лицами, которые не получали эрадикационную терапию, с показателем относительного риска 0,54 (95 % ДИ 0,40–0,72; NNT = 72), а также смертность от рака желудка с показателем относительного риска 0,61 (95 % ДИ 0,40–0,92; NNT = 135) [135].

- Всем пациентам, которые перенесли эндоскопическую резекцию аденомы / раннего рака желудка, рекомендуется эрадикационная терапия *H. pylori* для профилактики метасиндромного рака желудка [6–8, 46, 47, 66, 135, 139–142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Снижение частоты метасиндромного рака желудка у пациентов после эрадикации *H. pylori* по сравнению с группой с персистенцией инфекции доказано в РКИ и метаанализах [135, 139–141]. Так, в метаанализе 3 исследований, включавшем 1841 пациента с эндоскопической резекцией эпителиальной дисплазии / неоплазии, эрадикационная терапия снизила заболеваемость раком желудка с показателем относительного риска 0,49 (95 % ДИ 0,34–0,70, NNT = 21) [135].

- Пациентам с выявленной дисплазией слизистой оболочки желудка в отсутствие видимого при эндоскопии отграниченного новообразования рекомендуется незамедлительно выполнить повторное эндоскопическое исследование высокого разрешения с хромоэндоскопией (виртуальной или с использованием красителей). В случае если при проведении повторного исследования вновь не удастся выявить отграниченное новообразование, рекомендуется выполнить биопсию для определения стадии гастрита (если это не сделано ранее) и контрольное эндоскопическое исследование не позднее чем через 6 месяцев (при дисплазии высокой степени) и не позднее чем через 12 месяцев (при дисплазии низкой степени) [46, 47, 143–150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам со слабой и умеренной степенью атрофии слизистой оболочки, ограниченной только антральным отделом желудка, после успешной эрадикационной терапии *H. pylori* эндоскопическое наблюдение не рекомендуется [46, 47, 143–150].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

- Пациентам с кишечной метаплазией, ограниченной одной анатомической областью, в большинстве случаев не рекомендуется наблюдение, особенно если высококачественное эндоскопическое исследование с биопсией позволило исключить выраженные стадии атрофического гастрита. Однако

при наличии у таких пациентов отягощенного по раку желудка семейного анамнеза, неполной кишечной метаплазии, персистенции инфекции *H. pylori* рекомендуется эндоскопическое наблюдение с хромоэндоскопией и прицельной биопсией 1 раз в 3 года [46, 47, 143–152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Пациентам с выраженным атрофическим гастритом (выраженная атрофия и/или кишечная метаплазия и в теле, и в антральном отделе желудка — OLGA/OLGIM III/IV) рекомендуется высококачественное эндоскопическое наблюдение каждые 3 года. Пациентам с выраженным атрофическим гастритом с отягощенным наследственным анамнезом по раку желудка рекомендуется эндоскопическое наблюдение 1 раз в 1–2 года [46, 47, 143–152]. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» диспансерное наблюдение при хроническом атрофическом фундальном и мультифокальном гастрите предусматривает прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год, прием (осмотр, консультация) врача-онколога по медицинским показаниям с контролируемым показателем стабилизации морфологических изменений по данным ЭГДС с биопсией.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Для определения интервалов эндоскопического наблюдения предложена стратификация пациентов на основании выраженности предраковых изменений желудка и наличия дополнительных факторов риска рака желудка. Очевидно, что лица с выраженной атрофией и кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка продолжают нуждаться в эндоскопическом наблюдении даже несмотря на ликвидацию инфекции *H. pylori* в результате успешной ее терапии [6–8, 46, 47, 142]. Популяционное исследование (405 172 человека за период 1979–2011 гг.) показало, что у лиц, которые проходили эндоскопическое исследование с биопсией в связи с неонкологическими показаниями, в течение 20 лет рак желудка развивается в одном случае из 256 с нормальной слизистой оболочкой желудка, в 1 из 85 с гастритом, в 1 из 50 с атрофическим гастритом, в 1 из 39 с кишечной метаплазией и в 1 случае из 19 с дисплазией [143]. В когортном исследовании при наблюдении 1755 пациентов с диспепсией в среднем в течение 55 месяцев неоплазия была выявлена исключительно у лиц с исходными стадиями OLGAIII–IV. Риск неоплазии отсутствовал у пациентов со стадией OLGA 0, I и II (95 % ДИ 0–0,4), составил 36,5 на 1000 человеко-лет при стадии III (95 % ДИ 13,7–97,4) и 63,1 на 1000 человеко-лет при стадии IV (95 % ДИ 20,3–195,6) [144]. Стадии

OLGA III/IV и OLGIM I–IV оказались независимыми факторами риска рака желудка, причем даже незначительно выраженная кишечная метаплазия существенно повышала риск рака желудка [145, 146]. Данные исследования показывают, что наличие кишечной метаплазии (как маркера выраженного гастрита) может иметь даже большее значение, чем степень атрофии без кишечной метаплазии, поскольку риск рака желудка был выше с OLGIM I/II, чем с OLGA III/IV. Неполая кишечная метаплазия — прогностически неблагоприятный фактор развития рака желудка по сравнению с полной кишечной метаплазией, ее следует рассматривать как дополнительное условие определения сроков наблюдения пациентов с гастритом [148–150]. Дополнительным фактором риска рака желудка служит наличие близких родственников, страдающих раком желудка [151, 152].

• Пациентам с аутоиммунным гастритом рекомендуется эндоскопическое наблюдение 1 раз в 1–2 года [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Аутоиммунный гастрит является предраковым заболеванием, что оправдывает эндоскопическое наблюдение. Так, относительный риск рака желудка при пернициозной анемии составил 6,8 (95 % ДИ 2,6–18,1). Недостатком этого метаанализа служит включение любых пациентов с низким уровнем витамина В₁₂, причиной которого служит не только аутоиммунный гастрит [153]. Через 3 года после первичного скринингового обследования у 56 пациентов были выполнены контрольные ЭГДС, в ходе которых было выявлено 2 пациента с аденокарциномой желудка, ни одного пациента с дисплазией высокой степени и 49 пациентов с кишечной метаплазией [154]. В другом исследовании в течение 6–7 лет не было выявлено случаев рака желудка [155]. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» диспансерное

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена ЭГДС, причем для диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка — видеоЭГДС высокого разрешения с виртуальной хромоэндоскопией	A	2
2	Взята биопсия при проведении диагностической ЭГДС	A	2
3	Проведено тестирование на наличие инфекции с помощью ¹³ C-дыхательного уреазного теста на <i>Helicobacter pylori</i> или определения антигена <i>H. pylori</i> в кале, а при проведении ЭГДС — с помощью быстрого уреазного теста с целью определения показаний к этиотропной эрадикационной терапии	A	1
4	Проведена эрадикационная терапия при положительном результате тестирования на инфекцию <i>H. pylori</i> в качестве этиологического лечения	B	2
5	Проведена эрадикационная терапия при положительном результате тестирования на инфекцию <i>H. pylori</i> пациентам с атрофическим гастритом для предотвращения прогрессирования атрофии	A	1
6	Проведено соответствующее лечение, в том числе эндоскопическая резекция единым блоком при обнаружении эндоскопически видимых патологических участков дисплазии низкой или высокой степени, а также раннего рака	A	1
7	Проведена эрадикация инфекции <i>H. pylori</i> пациенту после эндоскопической резекции аденомы / раннего рака желудка для профилактики метасинхронного рака желудка	B	1
8	Проведено эндоскопическое наблюдение 1 раз в 3 года пациентам с кишечной метаплазией, ограниченной одной анатомической областью, при наличии у таких пациентов отягощенного по раку желудка семейного анамнеза, неполной кишечной метаплазии, персистенции инфекции <i>H. pylori</i>	B	2
9	Проведено высококачественное эндоскопическое наблюдение каждые 3 года пациентам с выраженным атрофическим гастритом (выраженная атрофия и/или кишечная метаплазия и в теле, и в антральном отделе желудка — OLGA/OLGIM III/IV) и эндоскопическое наблюдение 1 раз в 1–2 года пациентам с выраженным атрофическим гастритом с отягощенным наследственным анамнезом по раку желудка	C	3

Medical aid quality assessment criteria

No.	Quality criteria	Strength of evidence level	Credibility of recommendation level
1	OGDS, high-resolution video OGDS with virtual chromoendoscopy for diagnosis of precancer lesions and early gastric cancer	A	2
2	Diagnostic OGDS with biopsy	A	2
3	<i>Helicobacter pylori</i> diagnosis for deciding aetiologic eradication therapy: ¹³ C urea breath test, rapid urease test (in OGDS), stool antigen test	A	1
4	Eradication therapy rendered as aetiological treatment in <i>H. pylori</i> positive	B	2
5	Eradication therapy rendered in <i>H. pylori</i> positive patients with atrophic gastritis to prevent atrophy advancement	A	1
6	Adequate treatment rendered, including focal endoscopic resection of visible lower to higher-grade dysplasia or early cancer foci	A	1
7	<i>H. pylori</i> eradication rendered after endoscopic resection of adenoma/early gastric cancer to prevent metachronous tumourisation	B	1
8	Endoscopy rendered once every 3 years in patients with focal restricted intestinal metaplasia, provided a familial history of gastric cancer, incomplete intestinal metaplasia and persistent <i>H. pylori</i> infection	B	2
9	High-quality endoscopy rendered every 3 years in patients with advanced atrophic gastritis (OLGA/OLGIM III/IV severe atrophy and/or intestinal metaplasia in stomach body and antrum); endoscopy once in 1–2 years in patients with advanced atrophic gastritis and strong familial history of gastric cancer	C	3

наблюдение при хроническом атрофическом фундальном и мультифокальном гастрите предусматривает прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год, прием (осмотр, консультация) врача-онколога по медицинским показаниям с контролируемым показателем стабилизации морфологических изменений по данным ЭГДС с биопсией. Рекомендуемый интервал наблюдения не разработан в рандомизированных контролируемых исследованиях. Учитывая кроме риска аденокарциномы желудка риск развития нейроэндокринной опухоли желудка, сочетание с другими заболеваниями, ассоциированными с повышенным риском новообразований желудочно-кишечного тракта, а также сроки диспансеризации в соответствии с приказом № 173н, мы рекомендуем эндоскопический контроль 1 раз в 1–2 года.

6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с гастритом подлежат наблюдению и лечению в амбулаторных условиях.

Показаниями к плановой госпитализации пациентов с гастритом и дуоденитом служат необходимость проведения дифференциального диагноза при редких формах гастрита (эозинофильный, гранулематозный и др.), выраженная анемия при аутоиммунном гастрите, выраженная клиническая картина заболевания при эрозивном гастрите, необходимость проведения эрадикационной терапии *H. pylori* под непосредственным врачебным контролем, необходимость выполнения эндоскопической резекции аденомы и раннего рака желудка.

Продолжительность стационарного лечения пациентов с обострением гастрита должна составлять 16 дней.

Показанием к экстренной госпитализации является наличие признаков острого желудочно-кишечного кровотечения у пациента с подозрением на эрозивный гастрит и/или дуоденит.

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

Нет.

Литература / References

- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6
- Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *ClinMicrobiolRev*. 2006;19(3):449–90. DOI: 10.1128/CMR.00054-05
- Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., El-Zimaity H.M., Lee C.K., Yamaoka Y., et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*. 2004;53(9):1235–43. DOI: 10.1136/gut.2003.037499
- Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):677. DOI: 10.3390/toxins11110677
- El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398–402. DOI: 10.1038/35006081
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758. [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
- Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1327–31. DOI: 10.5858/arpa.2019-0345-RA
- Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., Russo M., Nouvenne A., Leandro G., et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):100–3. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
- Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Липина Т.Л., Тертышный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(5):13–20. [Losik Y.A., Selivanova L.S., Antonova T.V., Lipina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(5):13–20 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-13-20
- Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2010;20(2):25–30. [German S.V., Zyкова I.Ye., Modestova A.V., Yermakov N.V. Prevalence of *H. pylori* infection in the Moscow population. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2010;20(2):25–30 (In Russ.)].
- Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В., Кислицын В.А. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. Гигиена и санитария. 2013;92(5):79–82. [Rakhmanin Yu.A., Zyкова I.Ye., Fedichkina T.P., Solenova L.G., German S.V., Modestova A.V., Kislitsin V.A. Regional distribution of *Helicobacter pylori* infection of able-bodied population of Moscow at medical examination of the production staff. *Gigiyena i sanitariya* 2013; 92(5):79–82 (In Russ.)].
- Сварваль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007–2011 годах. Инфекция и иммунитет. 2012;2(4):741–6. [Svarval A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. *Helicobacter pylori* prevalence dynamics in different age cohorts of St. Petersburg population in 2007–2011. *Infection and Immunity*. 2012; 2(4):741-6 (In Russ.)].
- Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. Бюл. СОРАМН. 2010;30(2):88–93. [Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. *Helicobacter* infection in populations of Siberia. *Bull. SB RAMS*. 2010; 30(2):88-93 (In Russ.)].
- Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Родина Д.В., Васютин А.В. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012;22(4):27–31. [Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Amelchugova O.S., Kasparov E.V., Rodina D.V., Vasyutin A.V. et al. Prevalence of atrophic corpus gastritis at Krasnoyarsk over 45 year-old population. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2012;22(4):27–31 (In Russ.)].
- Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2004;14(1):33–6. [Shtygashcheva O.V., Tsukanov V.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and frequency of dyspeptic symptoms in Khakasia population. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2004;14(1):33–6 (In Russ.)].
- Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., et al. *H. pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784–9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
- Meining A., Bayerdörffer E., Müller P., et al. Gastric carcinoma risk index in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch*. 1998;432(4):311–14. DOI: 10.1007/s004280050171
- Miehke S., Hackelsberger A., Meining A., Hatz R., Lehn N., Malfertheiner P., et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with *Helicobacter pylori*. *Br J Cancer*. 1998;78(2):263–6. DOI: 10.1038/bjc.1998.475
- Rugge M., Meggio A., Pennelli G., Pisciole F., Giacomelli L., De Pretis G., et al. Gastritis staging in clinical

- practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007;56(5):631–6. DOI: 10.1136/gut.2006.106666
24. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. *Архив патологии*. 2009;71(4):11–8. [Aruin L.I., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. International classification of chronic gastritis: what to accept or revisit. *Pathology Archive*. 2009; 71(4):11–18. (In Russ.).]
 25. Кононов А.В., Потрохова Е.А., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Новиков Д.Г. Новая медицинская технология «Молекулярно-генетическая методика прогноза и патоморфологический мониторинг риска развития рака желудка кишечного типа при *Helicobacter pylori*-инфекции», разрешение Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития № 2010/220 от 10 июня 2010 г., серия АА 0000001. [Kononov A.V., Potrokhova E.A., Mozgovoy S.I., Pomorgaylo E.G., Novikov D.G. New medical technique “Molecular genetic prognosis and pathomorphological risk monitoring (In Russ.).]
 26. Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J., Borg F.T., de Vries R.A., Bruno M., et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150–8. DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.029
 27. Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. DOI: 10.1055/s-0028-1098086
 28. Miwata T., Quach D.T., Hiyama T., Aoki R., Le H.M., Tran P.L., et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:95. DOI: 10.1186/s12876-015-0327-x
 29. Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. *Gut Liver*. 2017;11(5):612–9. DOI: 10.5009/gnl16488
 30. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Lage J., Abrantes D., Coimbra M., Esposito G., et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016;48(8):723–30. DOI: 10.1055/s-0042-108435
 31. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. М.: Практическая медицина, 2019; 192. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G. Life-time morbid anatomy diagnosis of digestive diseases. Clinical recommendations of Russian Society of Pathologists. Moscow: Practical Medicine, 2019; 192 (In Russ.).]
 32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(1):50–61 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 33. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктольных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(1):49–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(1):49–70 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
 34. Carabotti M., Lahner E., Esposito G., Sacchi M.C., Severi C., Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(1):e5784. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784
 35. Miceli E., Lenti M.V., Padula D., Luinetti O., Vattiato C., Monti C.M., et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):812–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018
 36. Tenca A., Massironi S., Pugliese D., Consonni D., Mauro A., Cavalcoli F., et al. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):274–80. DOI: 10.1111/nmo.12723
 37. Pruthi H.S., Sharma S.K., Singh B., Anand A.C. Aetiology of upper gastrointestinal haemorrhage: endoscopic study. *Med J Armed Forces India*. 2000;56(3):188–91. DOI: 10.1016/S0377-1237(17)30162-4
 38. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):172–82. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172
 39. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(1):37–43. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(1):37–43 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43
 40. Rusak E., Chobot A., Krzywicka A., Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies — diagnostic significance. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):175–9. DOI: 10.1016/j.advms.2015.12.004
 41. Lahner E., Norman G.L., Severi C., Encabo S., Shums Z., Vannella L., et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2071–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
 42. Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M., Ma Z.-Q., Ye X., Tian S.-B., et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142080. DOI: 10.1371/journal.pone.0142080
 43. Zagari R.M., Rabitti S., Greenwood D.C., Eusebi L.H., Vestito A., Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum as- says for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657–67. DOI: 10.1111/apt.14248
 44. Watabe H., Mitsushima T., Yamaji Y., Okamoto M., Wada R., Kokubo T., et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005;54(6):764–8. DOI: 10.1136/gut.2004.055400
 45. Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y., et al. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016;36(1):247–53. PMID: 26722050
 46. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP),

- and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
47. Banks M., Graham D., Jansen M., Gotoda T., Coda S., di Pietro M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126
 48. Zhao Z., Yin Z., Wang S., Wang J., Bai B., Qiu Z., et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(9):1539–45. DOI: 10.1111/jgh.13313
 49. Ang T.L., Pittayanon R., Lau J.Y., Rerknimitr R., Ho S.H., Singh R., et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(12):1473–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000478
 50. Kikuste I., Marques-Pereira R., Monteiro-Soares M., Pimentel-Nunes P., Areia M., Leja M., et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1108–17. DOI: 10.3109/00365521.2013.825315
 51. Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Soares J.B., Marcos-Pinto R., Santos C., Rolandaet C., et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy*. 2012;44(3):236–46. DOI: 10.1055/s-0031-1291537
 52. East J.E., Vleugels J.L., Roelandt P., Bhandari P., Bisschops R., Dekker E., et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. *Endoscopy*. 2016;48(11):1029–45. DOI: 10.1055/s-0042-118087
 53. Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S., et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1621–8. DOI: 10.1038/s41395-018-0353-8
 54. Mao X.Y., Xu S.F., Liu Q., Jiang J.X., Zhang H.H., Sang H.M., et al. Anatomical predilection of intestinal metaplasia based on 78,335 endoscopic cases. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(2):154–60. DOI: 10.4103/1319-3767.178528
 55. Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Joo J., et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter*. 2017;22(6). DOI: 10.1111/hel.12442
 56. Isajevs S., Liepniece-Karele I., Janciauskas D., Moisejevs G., Funka K., Kikuste I., et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(5):510–3. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000082
 57. Varbanova M., Wex T., Jechorek D., Röhl F.W., Langner C., Selgradet M., et al. Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. *J Clin Pathol*. 2016;69(1):19–25. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202858
 58. Lan H.C., Chen T.S., Li A.F., Chang F.Y., Lin H.C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. DOI: 10.1186/1471-230X-12-182
 59. Shin C.M., Kim N., Lee H.S., Lee H.E., Lee S.H., Park Y.S., et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. *Helicobacter*. 2009;14(6):512–9. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00726.x
 60. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B., et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012080. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2
 61. Abd Rahim M.A., Johani F.H., Shah S.A., Hassan M.R., Abdul Manaf M.R. ¹³C-Urea Breath Test Accuracy for *Helicobacter pylori* Infection in the Asian Population: A Meta-Analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):110. DOI: 10.5334/aogh.2570
 62. Mansori K., Dehghanbanadaki H., Naderpour S., Rashti R., Moghaddam A.B., Moradi Y. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):601–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.009
 63. Dechant F.X., Dechant R., Kandulski A., Selgrad M., Weber F., Reischl U., et al. Accuracy of Different Rapid Urease Tests in Comparison with Histopathology in Patients with Endoscopic Signs of Gastritis. *Digestion*. 2020;101(2):184–90. DOI: 10.1159/000497810
 64. Yakoob J., Jafri W., Abid S., Jafri N., Abbas Z., Hamid S., et al. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:38. DOI: 10.1186/1471-230X-5-38
 65. Hsu W.H., Wang S.S., Kuo C.H., Chen C.Y., Chang C.W., Hu H.M., et al. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test. *World J Gastroenterol*. 2010;16(23):2926–30. DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2926
 66. 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. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.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
 67. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, в постэрадикационном периоде. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007;5:116–23. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Sequence of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in post-eradication period. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2007; 5:116–123. (In Russ.)].
 68. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Морфология поверхностного и атрофического хронического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. Архив патологии. 2005;3:17–21. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A. et al. Morphology of superficial and atrophic chronic gastritis during *Helicobacter pylori* eradication. *Pathology Archive*. 2005; 3:17-21. (In Russ.)].
 69. Kyzeleva J., Mour J. The effect of eradication therapy on histological changes in the gastric mucosa in patients with non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. Prospective randomized intervention study. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(27):2048–56.
 70. Abdul Rasheed Z., Gautam S., Ukabam S., Nayal S. Resolution of gastritis induced by *Helicobacter pylori* 4-5 weeks after successful eradication of infection using a triple therapy regimen of pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin for one week. *Digestion*. 1999;60(3):286–97. DOI: 10.1159/000007673
 71. Genta R.M., Lew G.M., Graham D.Y. Changes in gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol*. 1993;6(3):281–9.
 72. Rugge M., Sugano K., Sacchi D., et al. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treat Options Gastro*. 2020;18:488–503. DOI: 10.1007/s11938-020-00298-8
 73. Wang J., Xu L., Shi R., Huang X., Li S.W.H., Huang Z., et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253–60. DOI: 10.1159/000280318
 74. Rokkas T., Pistoliadis D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter*

- pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007;12:32–8. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x
75. Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C., Wei M.-X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
 76. McColl K., Murray L., El-Omar E., Dickson A., El-Nujumi A., Wirz A., et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1869–74. DOI: 10.1056/NEJM199812243392601
 77. Madisch A., Miehlke S., Neuber F., Morgner A., Kuhlich E., Rappel S., et al. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(4):473–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02778.x
 78. Lee V.W., Chau T.S., Chan A.K., Lee K.K., Waye M.M., Ling K.T., et al. Pharmacogenetics of esomeprazole or rabeprazole-based triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Hong Kong non-ulcer dyspepsia Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(3):343–50. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01088.x
 79. Liang X., Xu X., Zheng Q., Zhang W., Sun Q., Liu W., et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):802–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008
 80. Soh J.S., Kang H.S., Yang Y.J., Hong J.T., Shin S.P., Suk K.T., et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1314–23. DOI: 10.1080/19490976.2020.1754118
 81. Chang Y.L., Tung Y.C., Tu Y.K., Yeh H.Z., Yang J.C., Hsu P.I., et al. Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000472. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000472
 82. Gisbert J.P., Castro-Fernández M., Bermejo F., Pérez-Aisa A., Ducons J., Fernández-Bermejo M., et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):243–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00457.x
 83. Marzio L., Coraggio D., Capodicasa S., Grossi L., Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter*. 2006;11(4):237–42. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2006.00407.x
 84. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., Gisbert J.P., Forman D., Leontiadis G.I., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2
 85. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). DOI: 10.1111/hel.12392
 86. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J.P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(7):868–77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x
 87. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(6):1149–56. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01270.x
 88. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414–25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
 89. Ko S.W., Kim Y.-J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the firstline regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and metaanalysis. *Helicobacter*. 2019; 24(2):e12565. DOI: 10.1111/hel.12565
 90. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019
 91. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
 92. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malferttheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterology Journal*. 2016;4(4):546–61. DOI: 10.1177/2050640615617358
 93. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 94. Zhang M.-M., Qian W., Qin Y.-Y., He J., Zhou Y.-H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 95. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
 96. Du Y., Bai Y., Xie P., Fang J., Wang X., Hou X., et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:21. DOI: 10.1186/1471-230X-14-21
 97. Hawkey C.J., Wilson I., Naesdal J., Långström G., Swannell A.J., Yeomans N.D. Influence of sex and *Helicobacter pylori* on development and healing of gastroduodenal lesions in non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Gut*. 2002;51(3):344–50. DOI: 10.1136/gut.51.3.344
 98. Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F., Chu W.M., Chan P., Ling Y.H., et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010;138(1):82–88. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.063
 99. Wilson I., Långström G., Wahlqvist P., Walan A., Wiklund I., Naesdal J. Management of gastroduodenal ulcers and gastrointestinal symptoms associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: A summary of four comparative trials with omeprazole, ranitidine, misoprostol, and placebo. *Current therapeutic research*. 2001;62(12):835–50.
 100. 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
 101. Du Y., Li Z., Zhan X., Chen J., Gao J., Gong Y., et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *DigDisSci*. 2008;53(11):2886–95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z
 102. Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K., Park H.J., Jung S.W., Lee O.J., et al. Efficacy and Safety of Rebamipide versus Its New Formulation, AD-203, in Patients with Erosive Gastritis: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 3 Study. *Gut Liver*. 2021. DOI: 10.5009/gnl20338

103. Kumar S., Dewan B., Shah D. A Comparative Evaluation of Lafutidine and Rabepazole in the Treatment of Gastritis and Peptic Ulcer: A Double-blind, Randomized Study in Indian Patients. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2013;3(4):1187–98. DOI: 10.9734/BJMMR/2013/3173
104. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дидитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2006;16(6):21–8. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Assessment of bismuth tripotassium dicitrate cytoprotective effect on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2006;16(6):21–8 (In Russ.)].
105. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2006;16(5):2–7. [Lapina T.L. Pharmaceutical options of modulation gastroduodenal mucosa cytoprotection. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2006;16(5):2–7 (In Russ.)].
106. Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
107. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Muraio T., Matsumoto H., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146 – 86514. DOI: 10.1155/2015/865146
108. Simadibrata, M., Syam, A., Rani, A., Wanandi, S., Fauzi, A., Abdullah, M. Anti free radical & anti inflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis. *Open Journal of Gastroenterology*. 2013;3:72–7. DOI: 10.4236/ojgas.2013.31011
109. Seo G.H., Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
110. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
111. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(1):153–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x
112. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
113. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N.J. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1329–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.026
114. Oh J.H., Kwon J.G., Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., Kang S.J., et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):29–50. DOI: 10.5056/jnm19209
115. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
116. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
117. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371
118. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):689–96. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03521.x
119. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N., Yan R., Li H.J., Lin Y.H., et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007;46(11):899–902
120. Kountouras J., Gavallas E., Papaefthymiou A., Tsechlidis I., Polyzos S.A., Bor S., et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):339. DOI: 10.3390/medicina56070339
121. Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(5):67–76. [Kardasheva S.S., Kartavlenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Efficacy of Trimebutine Maleate (Trimedat®) in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: Results of the “TREND” Observational Study. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(5):67–76 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76
122. Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):897–903. [Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):897–903 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919
123. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
124. Holtmann G., Talley N. J., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354(8):832–40. DOI: 10.1056/NEJMoa052639
125. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека*. 2009;13:50–4. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. Efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) in treatment for functional dyspepsia. *Farmateka*. 2009; 13:50-4. (In Russ.)].
126. Sawant P., Das H.S., Desai N., Kalokhe S., Patil S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:626–8.
127. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 5:4–18. [Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalyukova E.A. et al. Guidelines on primary patient management in dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4-18. (In Russ.)].
128. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9

129. Zhao G., Xue M., Hu Y., Lai S., Chen S., Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132699. DOI: 10.1371/journal.pone.0132699
130. Sung J.K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):201–9. DOI: 10.3904/kjim.2016.021
131. Correa P. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol*. 1985;12:2–10.
132. Lauwers G., Carneiro F., Graham D., et al. Gastric carcinoma. In: Theise N, ed. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press. 2010;48–58.
133. Лейзерман В.Г., Бугрова О.В., Красикова С.И. Восстановительная медицина. М.: Феникс, 2008. [Leyzerman V.G., Bugrova O.V., Krasikova S.I. Restorative medicine. Feniks. 2008 (In russ.)].
134. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.-K., Liao W.-C., Wu M.-S., et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113–24.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
135. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020; 69(12):2113–2121. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320839
136. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., Yen A.M., Fann J.C., Chiu S.Y., et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322200.
137. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., Shen L., Pan K.-F., Liu W.-D. et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):488–92. DOI: 10.1093/jnci/djs003
138. Wong B.C.-Y., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Feng R.E., et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(2):187–94. DOI: 10.1001/jama.291.2.187
139. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., Cho S.-J., Lee J.Y., Kim C.G., et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1085–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1708423
140. Bang C.S., Baik G.H., Shin I.S., Kim J.B., Suk K.T., Yoon J.H., et al. Helicobacter pylori eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):749–56.
141. Jung D.H., Kim J.H., Chung H.S., Park J.C., Shin S.K., Lee S.K., et al. Helicobacter pylori eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124725. DOI: 10.1371/journal.pone.0124725
142. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;24(2):102–4. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., et al. Practical steps on stomach cancer prevention in the Russian Federation: H. pylori-associated gastritis management algorithm (Advisory board position statement, December, 9, 2013). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(2):102–4 (In Russ.)].
143. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z., et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015; 351: h3867. DOI: 10.1136/bmj.h4134
144. Rugge M., Meggio A., Pravadelli C., Barbareschi M., Fassan M., Gentilini M., et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut*. 2019;68(1):11–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314600
145. Cho S.J., Choi I.J., Kook M.C., Nam B.-H., Kim C.G., Lee J.Y., et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLIGM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1292–302. DOI: 10.1111/apt.12515
146. Kodama M., Murakami K., Okimoto T., Abe H., Sato R., Ogawa R., et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to Helicobacter pylori eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(11):1249–56. DOI: 10.3109/00365521.2013.838994
147. Mera R.M., Bravo L.E., Camargo M.C., Bravo J.C., Delgado A.G., Romero-Gallo J., et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018;67(7):1239–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311685
148. Gonzalez C.A., Sanz-Anquela J.M., Companioni O., Bonet C., Berdasco M., López C., et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):953–8. DOI: 10.1111/jgh.13249.
149. Gonzalez C.A., Sanz-Anquela J.M., Gisbert J.P., Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023–32. DOI: 10.1002/ijc.28003
150. Conchillo J.M., Houben G., de Bruine A., Stockbrügger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10(4):307–312. doi: 10.1097/00008469-200108000-00003.
151. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D., Georgios Margantinis, Koukoulis G. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22(9):1128–33. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283398d37
152. Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M., Carneiro F., Wen X., Lopes C., Figueiredo C., et al. First-degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch*. 2013;463(3):391–9. DOI: 10.1007/s00428-013-1458-5
153. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375–82. DOI: 10.1111/apt.12177
154. Sjöblom S.M., Sipponen P., Jarvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut*. 1993;34(1):28–32. DOI: 10.1136/gut.34.1.28
155. Brinton L.A., Gridley G., Hrubec Z., Hoover R., Fraumeni J.F. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer*. 1989;59(5):810–3. DOI: 10.1038/bjc.1989.169
156. Kim H.H., Uedo N. What Have We Accomplished in Endoscopic Image Analysis for Atrophic Gastritis? *Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Research*. 2013;13(1):6–19. DOI: 10.7704/kjhugr.2013.13.1.6
157. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):466–77. DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.466

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе гастрита и дуоденита, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом 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-онкологи.

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

Table 1. Strength of evidence scale in diagnostic methods (diagnostic interventions)

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

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

Table 2. Strength of evidence levels by their classification criteria

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

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

Table 3. Credibility of recommendation levels by their classification criteria

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

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 и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

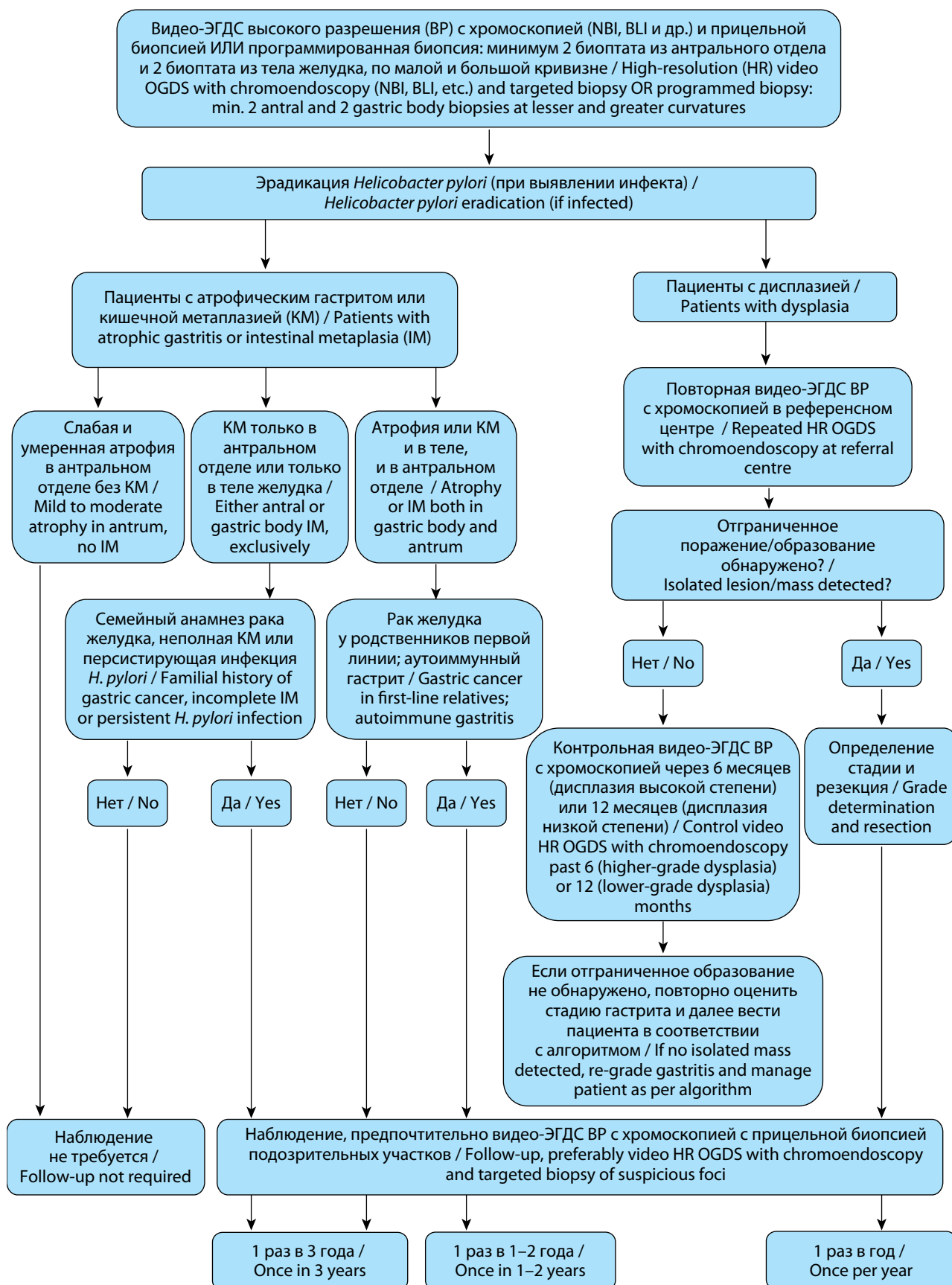
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.11.2004 г. № 248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Annex B. Medical algorithms



Приложение В. Информация для пациента

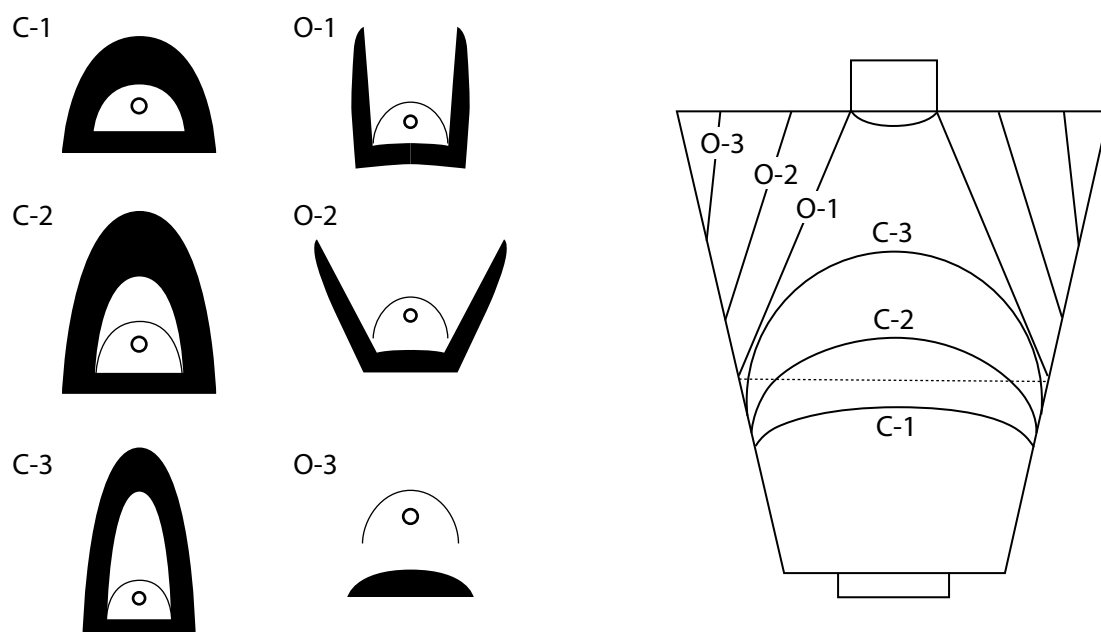
Основным фактором, вызывающим гастрит, в настоящее время признан микроорганизм, называемый пилорическим геликобактером. Поэтому каждый пациент, у которого выявлен гастрит, должен быть обследован на наличие данной инфекции. При ее подтверждении необходимо проведение лечения, направленного на уничтожение данных бактерий (эрадикация), с последующим контролем через 4–6 недель. При неэффективности проведенного лечения следует провести повторный курс терапии с другой схемой назначения

лекарственных средств. Важно соблюдать приверженность к лечению и строго контролировать прием лекарственных препаратов. Эрадикационная терапия, приводящая к уничтожению пилорического геликобактера, сейчас считается основной мерой, направленной на оздоровление слизистой оболочки желудка, и профилактику рака желудка. Наличие рака желудка у близких родственников (родители, бабушки и дедушки) служит дополнительным основанием для проведения лечения против пилорического геликобактера.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Классификация атрофического гастрита по Кимура — Такемото [27, 28]. Рисунок воспроизведен из [156] в соответствии с Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>).

Kimura-Takemoto classification of atrophic gastritis [27, 28]. Reproduced from [156] under Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>).



Гастрит закрытого типа (closed type: C-1, C-2, C-3): граница атрофии распространяется по малой кривизне тела желудка.

Гастрит открытого типа (open type: O-1, O-2, O-3, Op): граница атрофии распространяется по передней и задней стенкам желудка.

C-1 — атрофия ограничена антральным отделом.

C-2 — атрофия распространяется выше угла желудка, но ограничена небольшой областью малой кривизны тела желудка.

C-3 — атрофия занимает большую часть малой кривизны тела желудка, но не достигает кардии.

O-1 — атрофия распространяется на тело желудка выше кардии; граница атрофии располагается между малой кривизной и передней стенкой.

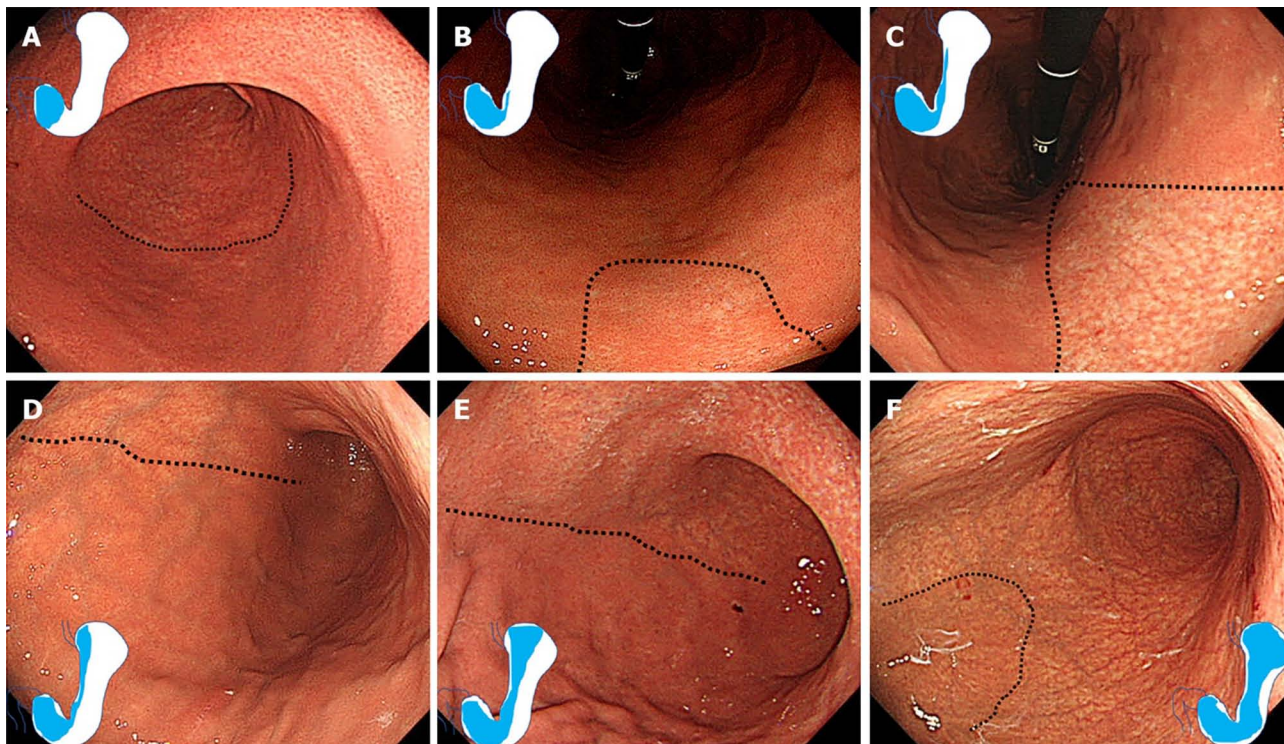
O-2 — граница атрофии проходит по передней стенке тела желудка.

O-3 — атрофия занимает почти весь желудок; граница проходит между передней стенкой и большой кривизной.

Op — атрофический пангастрит.

Эндоскопическая картина, соответствующая классификации атрофического гастрита по Кимура — Такемото [27, 28]. Граница атрофии обозначена прерывистой линией. А — C1; В — C2; С — C3; D — O1; Е — O2; F — O3. Рисунок воспроизведен из [157] в соответствии с Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license.

Endoscopy consistent with Kimura-Takemoto classification of atrophic gastritis [27, 28]. Atrophy demarked by dashed line. A: C1; B: C2; C: C3; D: O1; E: O2; F: O3. Reproduced from [157] under Creative Commons Attribution Non-Commercial License (CC BY-NC 4.0).



Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой 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: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormae@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

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

Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

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

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

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

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: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

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

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ogmapath@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Абдулхаков Рустам Аббасович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rustemabdul@mail.ru;
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

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

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги (ДВЖД).
Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russia National Research Medical University.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University.
Contact information: ogmapath@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation.
Contact information: rustemabdul@mail.ru;
420012, Tatarstan, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

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 A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Clinic of Internal Medicine, Khabarovsk-1 Railway Clinical Hospital, Far-Eastern Railways.
Contact information: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.

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

Баранская Елена Константиновна — 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: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Дехнич Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Клярская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: koganevg@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Dmitriy N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, 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>

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Natalya N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty Therapy; Smolensk State Medical University.
Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskaya str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Irina L. Klyaritskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Roman S. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., President, Transregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University.
Contact information: 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.

Evgenya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: koganevg@gmail.com;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

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

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Курилович Светлана Арсентьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Новосибирская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kurilovich@yandex.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, ректор; заведующая кафедрой факультетской терапии профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>
SCOPUS Author ID: 24341682600

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

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

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

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

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

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

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, декан Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Svetlana A. Kurilovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk State Medical Academy.
Contact information: kurilovich@yandex.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector; Head of the Chair of Faculty Therapy and Professional Diseases, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>
SCOPUS Author ID: 24341682600

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.

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

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

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

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

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

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Therapy, Dean of Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.

Contact information: aiman-ss@yandex.ru;
tel.: +7 (902) 899-67-58
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФБГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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

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

Успенский Юрий Павлович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.

Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy named after academician A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: atertychnyy@yandex.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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

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

Yury P. Uspensky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

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

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Поступила: 02.09.2021 Принята: 07.09.2021 Опубликовано: 30.09.2021
Submitted: 02.09.2021 Accepted: 07.09.2021 Published: 30.09.2021

Гевискон®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



Гевискон® – единственный альгинат* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.¹ По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.²



Совместный прием ИПП и Гевискон® Двойное Действие способствует улучшению качества жизни пациентов³ с первых дней терапии.⁴

* Среди препаратов группы A02A «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЮВИА 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. Фальк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-9.

³ Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // Врач. – 2014. - № 10. С. 22-26.

⁴ Ивашкин В.Т., Маев В.И., Труханов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(4):75-95.

Гевискон® Двойное Действие: суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10–20 мл после приема пищи и перед сном (до 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 более предсказуемо:

рН Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами.¹

рН Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.²



**РАЗО® – САМЫЙ
НАЗНАЧАЕМЫЙ
РАБЕПРАЗОЛ^{3*}**

ИПП – ингибиторы протонной помпы

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. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.*

* Согласно данным исследования RIndex™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО® занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанции Рабепразол в 18 крупных городах России.

