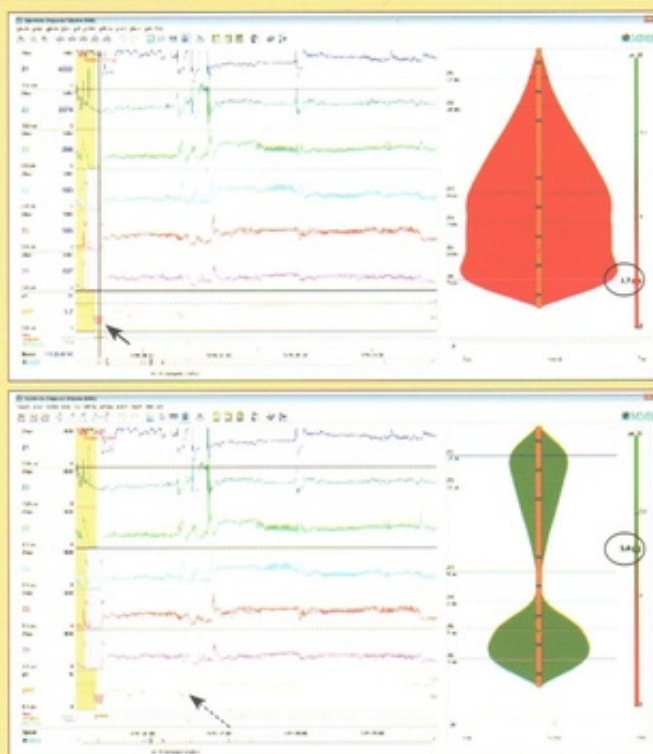




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



pH-импедансометрия больного ГЭРБ до и на фоне приёма
диоктаэдрического смектита. Пояснения на С. 16–24

От редактора номера	4
Лекции и обзоры	
<i>И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый</i> Гастродуоденальная форма болезни Крона	5
<i>Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов</i> Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	10
Оригинальные исследования	
<i>О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Ю. Ивашкина, В.Т. Ивашкин</i> Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита	16
<i>М. Г. Мнацаканян, О.В. Тацян, Ю.А. Морозова, А.П. Погромов, Г.М. Дюкова, Д.В. Халяпина</i> Поражения пищевода при синдроме раздраженного кишечника	25
<i>Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин, С.В. Лямина, И.Ю. Малышев</i> Системный иммунный ответ у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	32
<i>Д.С. Бордин, О.Б. Янова, О.И. Березина, Е.В. Трейман</i> Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	39
Гепатология	
<i>К.В. Ивашкин, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин</i> Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени	46
<i>П.Е. Ткаченко, А.И. Павлов, И.И. Комкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Новые подходы к лечению алкогольного гепатита тяжелого течения	57
Клинический разбор	
<i>А.С. Коваленко, А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин</i> Клиническое наблюдение: пациент 58 лет с резким похуданием, желтухой и кожным зудом	64
Новости колопроктологии	
<i>О.Ю. Фоменко, С.И. Ачкасов, А.Ю. Титов, Д.В. Алешин, А.И. Калашникова, С.В. Белоусова, Д.В. Егорова</i> Современные возможности улучшения функционального состояния запирательного аппарата у пациентов с наличием превентивных кишечных стом	77
Клинические рекомендации	
<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, О.А. Сторонова, Д.Н. Андреев</i> Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии	84
Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов	
<i>Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова</i> Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника	94
<i>А.А. Шептулин, В.О. Кайбышева</i> Эффективность применения растительного препарата STW 5 в многоцелевой терапии функциональной диспепсии	101
Школа клинициста	
Школа клинициста	107

Editorial.....	4
The lectures and reviews	
<i>I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy</i> Gastroduodenal form of Crohn's disease	5
<i>Yu.V. Yevsyutina, A.S. Trukhmanov</i> The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease.....	10
Original investigation	
<i>O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, N.Yu. Ivashkina, V.T. Ivashkin</i> Options of improvement of efficacy of gastroesophageal reflux disease treatment by dioctaedric smectite	16
<i>M.G. Mnatsakanyan, O.V. Tashchyan, Yu.A. Morozova, A.P. Pogromov, G.M. Dyukova, D.V. Khalyapina</i> Esophageal lesions at irritable bowel syndrome.....	25
<i>Yu.V. Yevsyutina, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin, S.V. Lyamina, I.Yu. Malyshev</i> Systemic immune response at gastroesophageal reflux disease	32
<i>D.S. Bordin, O.B. Yanova, O.I. Berezina, E.V. Treyman</i> Advantages of alginate and PPI combination in relief of heartburn and regurgitation during the first days of treatment of gastroesophageal reflux disease	39
Hepatology	
<i>K.V. Ivashkin, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin</i> Treatment response rate and life prognosis at autoimmune liver diseases.....	46
<i>P.Ye. Tkachenko, A.I. Pavlov, I.I. Komkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> New strategies in management of severe alcoholic hepatitis	57
Clinical analysis	
<i>A.S. Kovalenko, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin</i> Fifty eight-year old-patient with acute weight loss, jaundice and pruritis (clinical case).....	64
News of coloproctology	
<i>O.Yu. Fomenko, S.I. Achkasov, A.Yu. Titov, D.V. Aleshin, A.I. Kalashnikova, S.V. Belousova, D.V. Yegorova</i> Improvement of anal sphincter function before preventive stoma closure: modern options	77
Clinical guidelines	
<i>V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, T.L. Lapina A.A. Sheptulin, O.A. Storonova, D.N. Andreyev</i> Diagnostics and treatment of dysphagia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association.....	84
National college of gastroenterologists, hepatologists	
<i>Yu.O. Shulpekova, A.V. Sedova</i> Role of nutritional factors at the irritable bowel syndrome.....	94
<i>A.A. Sheptulin, V.O. Kaybysheva</i> Efficacy of the herbal preparation STW 5 in multi-target therapy of functional dyspepsia	101
Tutorial for clinician	
Tutorial for clinician	107

**Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии**

№ 5 • Том 25 • 2015

**Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology**

Volume 25 • No 5 • 2015

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайтах
www.gastro-j.ru,
www.m-vesti.ru

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Ответственный секретарь
Т.Л. Лапина
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия
Е.К. Баранская
А.О. Буеверов
С.А. Булгаков
П.С. Ветшев
О.М. Драпкина
А.В. Калинин
(зам. главного редактора)
А.В. Кононов
З.А. Лемешко
А.Ф. Логинов
И.В. Маев
М.В. Маевская
(зам. главного редактора)
И.Г. Никитин
А.В. Охлобыстин
Ч.С. Павлов
(зам. главного редактора)
Ю.М. Панцырев
Е.А. Полуэктова
С.И. Рапопорт
А.П. Серяков
Ю.В. Тельных
А.С. Трухманов
(зам. главного редактора)
П.В. Царьков
А.А. Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С. Шифрин

Редакционный совет

С.А. Алексеев
О.Я. Бабак
Э.И. Белобородова
Э.Г. Григорян
Г.Ф. Коротко
С.А. Курилович
В.А. Максимов
С.Н. Маммаев
Ю.Х. Мараховский
Г.А. Минасян
О.Н. Минушкин
И.А. Морозов
Ю.Г. Мухина
А.И. Пальцев
В.Д. Пасечников
С.Д. Подымова
В.И. Симоненков
А.С. Тертыхный
А.В. Ткачев
Е.Д. Федоров
И.Л. Халиф
А.В. Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Ставрополь
Москва
Санкт-Петербург
Москва
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Ростов-на-Дону

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

Production Manager
G.G. Piskunov

Editorial Manager
T.L. Lapina
(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board
Ye.K. Baranskaya
A.O. Buyeverov
S.A. Bulgakov
P.S. Vetshev
O.M. Drapkina
A.V. Kalinin
(deputy editor-in-chief)
A.V. Kononov
Z.A. Lemesko
A.F. Loginov
I.V. Maev
M.V. Mayevskaya
(deputy editor-in-chief)
I.G. Nikitin
A.V. Okhlobystin
Ch.S. Pavlov
(deputy editor-in-chief)
Yu.M. Pantsyrev
E.A. Poluektova
S.I. Rapoport
A.P. Seryakov
Yu.V. Tel'nykh
A.S. Trukhmanov
(deputy editor-in-chief)
P.V. Tzar'kov
A.A. Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S. Shifrin

Editorial council

S.A. Alexeyenko
O.Ya. Babak
E.I. Byeloborodova
E.G. Grigoryan
G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov
S.N. Mammayev
Yu.Kh. Marakhovskiy
G.A. Minasyan
O.N. Minushkin
I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina
A.I. Pal'tsev
V.D. Pasychnikov
S.D. Podymova
V.I. Simonenkov
A.S. Tertychny
A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov
I.L. Khalif
A.V. Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Stavropol
Moscow
Saint-Petersburg
Moscow
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках 5-й номер Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии за 2015 год. За 22 года сложилась



и зарекомендовала себя с наилучшей стороны классическая структура содержания журнала, которая недавно была дополнена новыми рубриками, уже завоевавшими доверие читателей.

Открывает номер статья И.В. Маева и соавторов «Гастро-дуоденальная форма болезни Крона». Все гастроэнтерологи осве-

домлены о кишечной симптоматике болезни Крона, но многие ли включают эту нозологическую форму в круг дифференциального диагноза при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта? Актуализировать данную проблему и призвана передовая статья, привлекающая, как обычно, особое внимание ученых и практикующих врачей.

Обзор Ю.В. Евсютиной и соавторов возвращает нас к необходимости поиска средств воздействия на ключевое звено патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — повышенную частоту расслаблений нижнего пищевода сфинктера. Назначая антисекреторные препараты, мы, по сути, боремся с последствиями рефлюкса, делая выбор в пользу прокинетиков — пытаемся воздействовать на причину. Другой вопрос состоит в том, что при назначении средств, влияющих на моторику, баланс «эффективность—безопасность» соблюсти весьма непросто. Поиском «золотой середины» и озадачены авторы.

Статья М.Г. Мнацаканян и соавторов обращает внимание на возможность (и весьма нередкую) сочетания синдрома раздраженной кишки с симптоматикой нарушения моторики пищевода и желудка. Применение 24-часовой рН-импедансометрии у этих пациентов позволяет разграничить неэрозивную рефлюксную болезнь и функциональную изжогу, что существенно влияет на выбор тактики лечения.

В обзоре «Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени» (К.В. Ивашкин и соавторы) особое место уделено аутоиммунному гепатиту как болезни, с одной стороны, характеризующейся нередко быстро прогрессирующим течением, а с другой, в большинстве случаев отступающей под действием стандартной иммуносупрессии. Авторы подчеркивают важность длительного лечения и ответственного подхода к отмене иммуносупрессоров с учетом частого рецидивирования аутоиммунного гепатита вследствие сохранения аутореактивного клона лимфоцитов.

Вызывает интерес оригинальное исследование П.Е. Ткаченко и соавторов, целью которого явился поиск подходов к улучшению прогноза при тяжелом алкогольном гепатите. Добавление к стандартной терапии преднизолоном S-аденозил-L-метионина — препарата, улучшающего прогноз алкогольного цирроза, хотя и не привело к статистически значимому повышению выживаемости, но снизило вероятность развития гепаторенального синдрома. Вполне возможно, что полученные в ходе исследования результаты позволят изменить наши представления о тактике ведения этих больных.

В недавно появившейся на постоянной основе рубрике «Клинический разбор» представлен долгий путь к диагнозу у пожилого пациента с желтухой и кожным зудом. Любой клиницист может мысленно поставить себя на место коллег и, вероятно, вспомнить сходную ситуацию из собственной практики.

В этом номере вы также ознакомитесь с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Казалось бы, это хорошо изученная патология, однако на сегодняшний день пока не разработана эффективная схема терапии, подходящая для большинства пациентов и достоверно снижающая скорость прогрессирования заболевания. Тем не менее, определенные наработки в этой области имеются, и в рекомендациях подробно изложен их критический анализ.

Надеюсь, каждый специалист найдет в номере интересный для себя материал.

Читайте. Думайте. Дискутируйте.

Алексей Буеверов, редактор номера

Гастродуоденальная форма болезни Крона

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Gastroduodenal form of Crohn's disease

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryav

State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Отразить современные аспекты клиники, диагностики и лечения *гастродуоденальной формы болезни Крона* (ГД БК).

Основные положения. ГД БК является редким клиническим вариантом болезни Крона и выявляется в менее чем 5,5% случаев. К настоящему времени установлена ассоциация ГД БК с мутацией L1007P гена *NOD2/CARD15*. К наиболее частым симптомам данной патологии относятся боль в эпигастриальной области, потеря массы тела, тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой.

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией являются «золотым» стандартом диагностики ГД БК и нередко имеют решающее значение в верификации диагноза. В сложных диагностических случаях как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики может быть использован анализ на антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).

Наиболее успешной терапией больных может считаться назначение ингибиторов протонной помпы, при необходимости в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном/6-меркаптопурином. Инфликсимаб целесообразно рассматривать как альтернативу при рефрактерности ГД БК к остальным видам лечения.

Заключение. Несмотря на то, что ГД БК не относится к широко распространенным патологиям, зна-

The aim of review. To highlight modern aspects of clinical presentation, diagnostics and treatment of *gastroduodenal variant of Crohn's disease* (GD CD).

Key points. Gastroduodenal involvement at CD is a rare clinical variant of disease and develops in less than 5,5% of cases. By the present time association of GD CD with L1007P mutation of *NOD2/CARD15* gene is detected. Epigastric pain, loss of body weight, nausea and — in some cases — vomiting are the most frequent symptoms of this pathology.

Endoscopy of the stomach and duodenum with histological examination are the «gold» standard of GD CD diagnostics and quite often have crucial importance in the proof of diagnosis. In difficult cases test for *anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies* (ASCA) can be used as additional tool of differential diagnostics.

Prescription of proton pump inhibitors in combination to system corticosteroids and azathioprine/6-mercaptopurine if required can be considered as the most successful therapy. Infliximab should be considered as alternative drug to other forms of treatment at non-responding cases.

Conclusion. No matter that GD CD is not the common form of disease, knowledge of the clinical variant is important for its duly recognition.

Key words: Crohn's disease, gastroduodenal form, the stomach, duodenum, diagnostics, treatment.

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, honored doctor of the Russian Federation, honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Science, vice-rector for academic affairs, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Andreyev Dmitry N. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld 1

ние о клинической форме этого заболевания важно для его своевременного распознавания.

Ключевые слова: болезнь Крона, гастродуоденальная форма, желудок, двенадцатиперстная кишка, диагностика, лечение.

Согласно современным представлениям, *болезнь Крона* (БК) — это мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), а также развитием внекишечных и системных осложнений с поражением суставов, глаз, кожи и слизистых оболочек [1, 3]. В последнее время прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространенности БК, что обуславливает клиническое значение данной патологии [7].

Преимущественной локализацией патологического процесса при БК является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки. До 50% всех пациентов с БК имеют поражение подвздошной и толстой кишки. У 30% больных воспаление ограничивается терминальными отделами подвздошной кишки [19, 41].

Вовлечение в процесс верхних отделов ЖКТ, в первую очередь желудка и двенадцатиперстной кишки, является редкостью и, как правило, ассоциировано с сопутствующим поражением нижних отделов ЖКТ [23, 41, 45]. Однако в случае изолированной *гастродуоденальной формы БК* (ГД БК) данный клинический вариант заболевания может создать существенные трудности для интерниста на пути верификации диагноза. Действительно, ввиду неспецифичности симптоматики ГД БК в рамках дифференциального поиска необходимо исключение целого ряда заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозивно-язвенные поражения, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*, НПВП-гастропатия, болезнь Менетрие, синдром Золлингера—Эллисона, саркоидоз и туберкулез желудка), что нередко опосредует постановку некорректных диагнозов и соответственно неадекватную тактику терапии [20, 41].

Эпидемиология

В различных работах частота выявления ГД БК варьирует от 0,5 до 5,5% [4, 11, 37, 46]. Данная клиническая форма БК наблюдается у мужчин и женщин в практически равной пропорции с соотношением 1,2:1 [4, 46], регистрируется как у взрослых, так и у детей [20]. Возраст манифестации заболевания варьирует в широких пределах, в среднем это третий и четвертый десяток жизни [4].

Все случаи ГД БК можно подразделить на изолированное поражение желудка или сочетанное

поражение желудка и двенадцатиперстной кишки [23]. В свою очередь, изолированная локализация БК в желудке выявляется менее чем в 0,07%. Более того, сегодня существует лишь несколько документированных наблюдений изолированной желудочной формы БК у взрослых и отсутствуют таковые у пациентов детского возраста [17].

Этиология и патогенез

Этиология БК остается неизвестной. Тем не менее, результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований, проведенных к настоящему времени, существенно расширили наши представления о механизмах развития рассматриваемого заболевания [5, 24].

На текущий момент представляется, что генетически-детерминированные нарушения врожденного иммунитета, ассоциированные с альтерацией процесса рекогниции молекулярных структур кишечной микробиоты (мутации гена *NOD2/CARD15*) и аутофагии (мутации генов *ATG16L1* и *IRGM*), являются важнейшим этапом патогенеза БК. По всей видимости, именно данные дефекты играют роль специфических триггеров иррациональной активации компонентов адаптивного иммунитета ЖКТ с преимущественной поляризацией иммунного ответа по Th₁ и Th₁₇ типу и последующим развитием воспалительного процесса [2, 8, 29].

Сведения об ассоциации конкретных мутаций с ГД БК весьма ограничены. Лишь по результатам одного исследования Н.Е. Mardini и соавт. известно, что среди трех основных мутаций гена *NOD2/CARD15* (G908R, R702W и L1007P), ассоциированных с БК, только L1007P имеет корреляционную связь с риском развития ГД БК (ОШ 5,8; 95% ДИ 2,6–10,8) [30].

Клиническая картина

У большинства пациентов с ГД БК отсутствуют типичные клинические признаки поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [17, 27]. Наиболее частым симптомом является боль в области эпигастрия, часто возникающая в постпрандиальный период и обычно купирующаяся при приеме пищи или антацидов [6, 27, 34]. К другим нередким симптомам относят выраженную потерю массы тела, тошноту, иногда сопровождающуюся рвотой, и анорексию (см. таблицу) [27, 39, 46]. Перечисленные симптомы могут быть ошибочно интерпретированы как признаки язвенной болезни желудка и двенадцатиперст-

Клинические проявления ГД БК (адаптировано из [20])

Частые	Редкие
Боль в эпигастрии	Анемия
Тошнота/рвота	Изжога
Потеря массы тела	Диарея
Раннее насыщение	Каловая рвота
Анорексия	Рвота кровью
Вздутие живота	Мелена
Отрыжка	

ной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, или побочного действия лекарственной терапии [6, 20]. В ряде случаев при ГД БК могут возникать мелена и кровавая рвота, указывающие на развитие острого желудочно-кишечного кровотечения [27, 46].

Необходимо помнить, что у некоторых пациентов ГД БК может манифестировать с внекишечных проявлений, характерных для любой клинической формы БК. Как правило, это артрит или артралгия, увеит, первичный склерозирующий холангит, гангренозная пиодермия и в редких случаях остеопороз [35]. В этом случае постановка правильного диагноза представляется сложной задачей и его верификация может растянуться на неопределенный срок [17].

Наиболее частым осложнением ГД БК является обструкция привратника желудка (пилоростеноз), вызванная образованием стриктуры [20]. При этом клиническая картина будет характеризоваться выраженной и длительной болью в животе, ассоциированной с тошнотой и рвотой [6]. Кроме того, у пациентов с ГД БК нередко развиваются желудочно-кишечные свищи [38, 45]. Примерно у трети больных с этим типом свищей выявляется классическая клиническая триада: диарея, каловая рвота и потеря массы тела [36, 46]. В литературе также описаны случаи формирования желудочно-селезеночных, двенадцатиперстнотолстокишечных, двенадцатиперстно-билиарных, двенадцатиперстно-кожных и двенадцатиперстно-панкреатических свищей [6, 13, 18, 39].

Диагностика

Диагностика ГД БК базируется на клинических, рентгенологических, эндоскопических и морфологических данных, а также на исключении других более распространенных патологий гастродуоденальной зоны.

Рентгенологические исследования при ГД БК обычно демонстрируют диагностические находки, схожие с дистальными формами БК [6, 20]:

- афтозные язвенные дефекты,
- утолщенные складки слизистой,
- узловатость слизистой оболочки,

- стеноз,
- гипоперистальтика,
- искажение анатомической картины.

Редким, но классическим рентгенографическим признаком ГД БК является воронкообразная деформация пораженного антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, известная в зарубежной литературе как симптом «бараньего рога» (пер. с англ. *ram's horn*) – см. рисунок [25, 45].

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией являются «золотым» стандартом при распознавании ГД БК и нередко имеют решающее значение в верификации данного диагноза [9, 17, 20, 27, 39].

Результаты эндоскопического исследования, как правило, заключаются в выявлении отечной и рыхлой слизистой с участками гиперемии, утолщенных складок и язвенных дефектов, как афтозных, так и линейных [6, 27, 45, 46]. Следует подчеркнуть, что в отличие от пептических язвенных дефектов язвы при ГД БК преимущественно линейные или серпигиозные, а не круглые и овальные [39]. В случае изолированного поражения желудка при БК изъязвления и эрозии наиболее часто локализируются в антральном и препилорическом отделах органа [17, 23].

Еще одним распространенным и характерным, хотя и не строго специфичным, эндоскопическим признаком поражения ЖКТ при БК является узелковая структура слизистой оболочки (симптом «булыжной мостовой»), характеризующаяся чередованием островков сохранившейся слизистой с глубокими линейными продольными и поперечными язвенными дефектами [17, 27, 45, 46].

Для исключения других патологий гастродуоденальной зоны рекомендуется проводить множественную биопсию из желудка и двенадцати-



Рентгенография желудка с двойным контрастированием у пациента с ГД БК: симптом «бараньего рога» (Изображение предоставлено с любезного разрешения профессора Марка Левайна (Marc S. Levine) из Отдела радиологии Госпиталя Пенсильванского университета США)

перстной кишки [20]. Однако стоит отметить, что результаты морфологического исследования биоптатов при ГД БК обычно носят неспецифический характер и могут сильно варьировать [17, 20, 27]. Так, неказеифицирующиеся гранулемы наблюдаются в 5–83% биопсий желудка и двенадцатиперстной кишки при БК [27, 46]. Подобные гранулемы могут обнаруживаться и при опухолях желудка, саркоидозе, туберкулезе, сифилисе, болезни Уиппла и многих других патологиях, ввиду чего гранулематозная гастропатия не является специфичной для ГД БК [10, 27, 45].

Нередко дополнительными гистологическими особенностями при ГД БК являются: отек слизистой оболочки, трансмуральное воспаление, крипт-абсцессы, лимфоидные агрегаты, аномальные ворсинки, признаки локального фиброза [10, 15].

При неспецифических результатах эндоскопии верхних отделов ЖКТ, а также данных гистологического исследования важную роль на пути верификации диагноза ГД БК может играть серологический анализ. В частности, недавние исследования позволили установить, что антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) могут быть использованы как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики БК, в том числе ГД БК [17]. Действительно, ASCA обнаруживается у 55–60% больных БК и только у 5–10% пациентов с другими заболеваниями ЖКТ [17, 22, 26].

Лечение

На сегодняшний день не существует ни одного проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности какого-либо режима терапии при ГД БК. Таким образом, рекомендации по лечению рассматриваемой категории пациентов основаны на единичных неконтролируемых исследованиях и небольших сериях случаев эффективности терапии, описанных в литературе [4, 23, 41].

В соответствии с европейскими рекомендациями по лечению БК, разработанными *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), при ГД БК наиболее успешной терапией может считаться назначение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), при необходимости в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном/6-меркаптопурином [42].

Начальная фаза лечения активной ГД БК обычно включает ИПП и системные кортикостероиды [17, 23, 27, 31, 44]. Однако далеко не все исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали индуцированную кортикостероидами ремиссию при активном течении заболевания [31, 33, 34, 44]. Иммуносупрессоры, такие как азатиоприн и 6-меркаптопурин, показали способность поддерживать индуцированную кортикостероидами ремиссию заболевания [21, 44]. Соединения на основе 5-аминосалициловой

кислоты обычно не эффективны при ГД БК, а иногда могут обострить симптоматику [43].

Согласно рекомендациям ECCO, инфликсимаб целесообразно рассматривать как альтернативу при рефрактерности ГД БК к другим видам терапии [42]. В одной серии случаев инфликсимаб показал свою эффективность у 2 больных, не отвечавших на стандартную терапию, однако развитие рака легких у одного из них и хирургическое вмешательство у другого потребовали приостановить лечение [14]. Еще в одном, описанном в литературе клиническом наблюдении, несмотря на прием преднизолона и ИПП 2 раза в сутки, симптоматика продолжала прогрессировать, и только применение инфликсимаба привело к значительному улучшению в течение недели [12].

В единичных случаях сообщается также об эффективности флутиказона, адалимумаба и такролимуса в индукции ремиссии ГД БК у больных, не ответивших на терапию ИПП и иммуносупрессорами [16, 40, 43].

Треть пациентов с ГД БК не отвечают на медикаментозную терапию и нуждаются в хирургическом вмешательстве [20, 28]. Наиболее частыми показаниями к нему являются непроходимость двенадцатиперстной кишки и рефрактерная боль в животе язвенноподобного типа [46]. Дополнительные показания — массивное кровотечение из верхних отделов ЖКТ, стеноз привратника желудка и образование фистулы или абсцесса [4, 18, 32, 45].

До начала хирургического лечения все пациенты должны обязательно пройти рентгенологическое обследование, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, а также колоноскопию для оценки распространенности БК и выявления ее осложнений, что позволит оптимально спланировать вид и объем оперативного вмешательства [20, 32, 37]. Рецидивы после хирургического лечения часты и нередко требуется повторная операция [34, 46].

Заключение

Несмотря на то, что ГД БК не относится к широко распространенным патологиям, знание о данной клинической форме важно для ее своевременного распознавания. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией являются «золотым» стандартом диагностики этого заболевания и, как правило, имеют решающее значение в верификации диагноза. Опираясь на единичные неконтролируемые исследования и небольшие серии наблюдений, сделан вывод, что наиболее успешной терапией при ГД БК может считаться назначение ингибиторов протонной помпы, при необходимости в сочетании с системными кортикостероидами и азатиоприном/6-меркаптопурином.

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
1. Vorob'yev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel diseases. M.: Miklosh, 2008.
2. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):69-78.
2. Konovich Ye.A., Khalif I.L., Shapina M.V. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(4):69-78.
3. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(6):66-82.
3. Guidelines of the Russian gastroenterological association on treatment of Crohn's disease in adults (a draft). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):66-82.
4. Banerjee S., Peppercorn M.A. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31:185-202.
5. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. Nat Genet 2008; 40:955-62.
6. Burakoff R. Gastroduodenal Crohn's disease. In: Bayless T.M., Hanauer S.B., eds. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2001:421-3.
7. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29(4):357-62.
8. Cho J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 2008; 8(6):458-66.
9. Danzi J.T., Farmer R.G., Sullivan B.H.Jr., Rankin G.B. Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease. Gastroenterology 1976; 70:9-13.
10. Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., Stemmermann O.N., et al. Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. The nonneoplastic stomach:153-236.
11. Fielding J.F., Toye D.K., Beton D.C., et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum Gut 1970; 11:1001-6.
12. Firth M., Prather C. Unusual gastric Crohn's disease treated with infliximab - A case report. Am J Gastroenterol 2002; 97:190.
13. Gary E.R., Tremaine W.J., Banks P.M., Nagorney D.M. Isolated Crohn's disease of the stomach. Mayo Clin Proc 1989; 64:776-9.
14. Grübel P., Choi Y., Schneider D., et al. Severe isolated Crohn's-like disease of the gastroduodenal tract. Dig Dis Sci 2003; 48:1360-5.
15. Halme L., Karkkainen P., Rautelin H., et al. High frequency of helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease. Gut 1996; 38:379-83.
16. Ibrahim S.H., Smyrk T.C., Faubion W.A. Treatment of isolated gastric Crohn's disease with inhaled corticosteroids. Case Rep Gastroenterol 2008; 2(3):363-8.
17. Ingle S.B., Hinge C.R., Dakhure S., Bhosale S.S. Isolated gastric Crohn's disease. World J Clin Cases 2013; 1(2):71-3.
18. Isaacs K.L. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin North Am 2002; 12:451-62.
19. Jess T., Riis L., Vind I., et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:481-9.
20. Kefalas C.H. Gastroduodenal Crohn's disease. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2003; 16(2):147-51.
21. Korelitz B.I., Adler D.J., Mendelsohn R.A., Sacknoff A.L. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1993; 88:1198-205.
22. Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease. Biochem Med (Zagreb) 2013; 23(1):28-42.
23. Lee E.L., Feldman M. Gastritis and gastropathies. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010:chap 51.
24. Lee Y.H., Song G.G. Pathway analysis of a genome-wide association study of ileal Crohn's disease. DNA Cell Biol 2012; 31(10):1549-54.
25. Levine M.S. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Radiol Clin North Am 1987; 25:79-91.
26. Li X., Conklin L., Alex P. New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008; 14(33):5115-24.
27. Loftus E.V.Jr. Upper gastrointestinal tract Crohn's disease. Clin Perspect Gastroenterol 2002; 5:188-91.
28. Marcello P.W., Schoetz D.J.Jr. Gastroduodenal Crohn's disease: Surgical management. In: Bayless T.M., Hanauer S.B., eds. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2001:461-3.
29. Marcuzzi A., Bianco A.M., Girardelli M., et al. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: Autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases. Biomed Res Int 2013; 2013:ID297501.
30. Mardini H.E., Gregory K.J., Nasser M., et al. Gastroduodenal Crohn's disease is associated with NOD2/CARD15 gene polymorphisms, particularly L1007P homozygosity. Dig Dis Sci 2005; 50(12):2316-22.
31. Miehsler W., Puspok A., Oberhuber T., Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:99-105.
32. Murray J.J., Schoetz D.J.Jr., Nugent F.W., et al. Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum. Am J Surg 1984; 147:58-65.
33. Nugent F.W., Richmond M., Park S.K. Crohn's disease of the duodenum. Gut 1977; 18:115-20.
34. Nugent F.W., Roy M.A. Duodenal Crohn's disease: An analysis of 89 cases. Am J Gastroenterol 1989; 84:249-54.
35. Ott C., Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(10):585-95.
36. Pichney L.S., Fantry G.T., Graham S.M. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1992; 15:205-11.
37. Reynolds H.L.Jr., Stellite T.A. Crohn's disease of the foregut. Surg Clin North Am 2001; 81:117-35.
38. Ruffolo C., Angriman I., Scarpa M., et al. A gastrocolic fistula in Crohn's disease. Dig Dis Sci 2005; 50(5):933-34.
39. Rutgeerts P., Onette E., Vantrappen G., et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. Endoscopy 1980; 12:288-94.
40. Sandborn W.J. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92:876-9.
41. Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 111.
42. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Gut 2006; 55 (Suppl. 1):16-35.
43. Tremaine W.J. Gastroduodenal Crohn's disease: Medical management. Inflamm. Bowel Dis 2003; 9(2):127-8.
44. Valori R.M., Cockel R. Omeprazole for duodenal ulceration in Crohn's disease. BMJ 1990; 300:438-9.
45. Van Hogezaand R.A., Witte A.M., Veenendaal R.A., et al. Proximal Crohn's disease: Review of the clinicopathologic features and therapy. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:328-37.
46. Wagtmans M.J., Verspaget H.W., Lamers C.B., et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: A comparison with distal Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92:1467-71.

Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация*

The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina, A.S. Trukhmanov

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Предоставить данные, позволяющие рассматривать двигательные нарушения пищевода и желудка как одни из основных звеньев патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь принято относить к кислото-зависимым заболеваниям, однако важную роль в ее развитии играют двигательные нарушения пищевода и желудка. У пациентов с ГЭРБ часто имеют место нарушение первичной и вторичной перистальтики пищевода, увеличение числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и наличие патологических желчных рефлюксов.

Заключение. Изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни посвящено большое число исследований. Активно обсуждается роль двига-

The aim of review. To demonstrate that esophageal and stomach motility disorders play one of basic roles in pathogenesis of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Key points. Gastroesophageal reflux disease is related to the group of acid-related diseases, however esophageal and stomach motility disorders play important role in its development. In patients with GERD disorders of primary and secondary peristalsis of the esophagus, increase of frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations and pathologic bile refluxes are common.

Conclusion. Numerous studies are devoted to investigation of gastroesophageal reflux disease. The role of motility disorders of the esophagus and the stomach in its pathogenesis, and origin of symptoms of reflux disease and other gastro-intestinal function-

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Yevsyutina Yuliya V. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Sechenov First Moscow state medical university

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории функциональной диагностики гастроэнтерологических заболеваний ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Trukhmanov Alexander S. — MD, PhD, professor, of chair of propedeutics of internal diseases, head of laboratory of functional diagnostics of gastrointestinal diseases, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Sechenov First Moscow state medical university

тельных нарушений пищевода и желудка в ее патогенезе, а также общность происхождения симптомов рефлюксной болезни и других функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), в частности функциональной диспепсии. У пациентов с двигательными нарушениями верхних отделов ЖКТ эффективно применение прокинетиков, к примеру итоприда гидрохлорида, который способен уменьшить количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера за счет снижения внутрижелудочного давления, активировать пропульсивную моторику желудка и устранить дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, двигательные нарушения, функциональная диспепсия, желчный рефлюкс, прокинетика.

al diseases, in particular the functional dyspepsia is actively discussed. At upper gastro-intestinal motility disorders application of prokinetics is effective, e.g. itopride hydrochloride, that reduces frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations due to decrease of intragastric pressure, activates propulsive stomach motility and eliminates duodenogastric and duodeno-gastroesophageal refluxes.

Key words: gastroesophageal reflux disease, motor disorders, functional dyspepsia, biliary reflux, prokinetics.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в последнее десятилетие вышла на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Симптомы рефлюкс-эзофагита выявляются более чем у 25,9% лиц, проживающих в европейских странах, и 27,8% населения Северной Америки. Помимо этого, с 1995 г. стало активно возрастать количество пациентов с ГЭРБ в странах Восточной Азии [13].

На настоящий момент выделяют большое количество патогенетических факторов ГЭРБ. Основными из них являются: нарушение антирефлюксного барьера, замедление клиренса пищевода — как объемного (клиренса болюса), так и химического (клиренса кислоты), наличие патологических рефлюксов — как кислых, так и неких (слабокислых и слабощелочных), снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к повреждающим агентам [3, 10, 27].

Среди причин нарушения антирефлюксного барьера ведущая роль отводится *преходящим расслаблениям нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС). ПРНПС контролируются ваго-вагальным рефлексом и осуществляются через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва, которые опосредуют перистальтику пищевода и расслабление НПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на растяжение стенки органа и передают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В тех центрах заднего мозга, которые воспринимают данные сигналы, происходит формирование структурированных моторных программ ПРНПС, по нисходящим путям достигающих НПС. Афферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где *оксид азота* (NO) является постганглионарным нейротрансмиттером. Этот

процесс в значительной мере подвержен влиянию высших центров вследствие чего, например, ПРНПС блокируются во время глубокого сна или общего наркоза [8, 31].

У подавляющего большинства пациентов с ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно при ПРНПС. В это время антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 с. ПРНПС возникают вне связи с актом глотания у пациентов с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом — в совокупности эти лица составляют преобладающую часть больных ГЭРБ. Эпизоды рефлюкса возникают у них почти в 85% случаев [8]. Необходимо отметить, что у пациентов с ГЭРБ ПРНПС в 2 раза чаще ассоциированы с кислыми рефлюксами [28].

Многие препараты, способные уменьшать количество ПРНПС, включая атропин, ингибиторы NO-синтазы, антагонисты рецептора холецистокинина 1, агонисты GABA-B, не являются селективными, действующими только на верхний отдел ЖКТ, и имеют большое число нежелательных побочных реакций [11]. Поэтому клиницисты нуждаются в эффективных и безопасных средствах, способных влиять на ПРНПС.

К таким средствам можно отнести прокинетик итоприда гидрохлорид. Подтверждением влияния последнего на уменьшение количества ПРНПС служат результаты нескольких исследований. В одном из них Е. Scarpellini и соавт. изучали действие итоприда на функцию НПС натощак и после приема пищи в группе из 12 здоровых добровольцев [27]. Каждому индивидууму назначали сначала в течение 3 дней 50 мг препарата за 30 мин до еды 2 раза в сутки, затем 100 мг перед приемом пищи и затем плацебо. Эффективность каждого назначения оценивали отдельно путем

проведения пищеводной манометрии с дополнительным измерением рН на уровне 5 см выше НПС. Установлено, что итоприд в дозе 50 и 100 мг не влиял на остаточное давление НПС, амплитуду и продолжительность перистальтических сокращений, индуцированное глотком расслабление НПС, в то же время оказывал тормозящее действие на возрастающее число ПРНПС, индуцированных приемом пищи.

В другой работе, опубликованной Y.S. Kim и соавт., оценивалась эффективность итоприда в дозе 150 и 300 мг в день у пациентов с ГЭРБ (степень рефлюкс-эзофагита I–II по классификации Savary–Miller). Анализ 24-часовой рН-метрии показал, что на фоне назначения итоприда уменьшилось число кислых рефлюксов (в том числе продолжительностью более 5 мин), снижались время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе и индекс DeMeester. При применении 300 мг препарата, по сравнению с дозой в 150 мг, отмечалось статистически более значимое снижение процента времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе ($p=0,005$), общего времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе ($p=0,011$) и индекса DeMeester ($p=0,007$). При этом уменьшение общего индекса симптомов (изжога, регургитация кислым, боль в грудной клетке) происходило на фоне приема итоприда в дозе как 150 мг, так и 300 мг ($p < 0,0001$ для обоих сравнений) [17].

Опубликовано большое количество исследований, свидетельствующих о наличии «перекреста» функциональных заболеваний — *функциональной диспепсии* (ФД), ГЭРБ и синдрома раздраженной кишки (СРК). Так, по результатам крупного популяционного исследования ($n=100\,000$), опубликованным в 2015 г., среди лиц, отвечающих критериям одного или более заболеваний (ФД, ГЭРБ и СРК), 30,7% имели синдром перекреста между двумя или тремя патологиями [24].

В большинстве случаев отмечается перекрест между ГЭРБ и ФД. Частота его обнаружения достигает 30–40% согласно данным из Японии [21], 33,8% в Бельгии [23], 13,3% в Аргентине [22] и 48,8% в США [12]. При этом в двух работах было продемонстрировано, что у пациентов с НЭРБ значительно чаще можно выявить синдром перекреста с ФД, чем у больных с эрозивным эзофагитом [20, 26].

Результаты предыдущих исследований свидетельствуют также о том, что пациенты с ГЭРБ и сопутствующими СРК и ФД хуже отвечают на терапию *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) [34]. Некоторые авторы указывают, что сопутствующий СРК является одним из факторов, взаимосвязанных с рефрактерным течением НЭРБ [30].

Наличие у пациентов с ГЭРБ сопутствующих функциональных заболеваний ЖКТ ассоциировано со снижением качества жизни (сни-

жением работоспособности, социальной и физической активности, ухудшением качества сна). Наглядным подтверждением этому служит исследование S.W. Lee и соавт., которое включало 222 пациента с НЭРБ и эрозивным эзофагитом. Анализ показал, что ФД или СРК были выявлены у 43,8–45,8% больных с НЭРБ и у 41,3–44,4% пациентов с эрозивным эзофагитом. При этом качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, было значительно ниже у обследуемых с НЭРБ и ФД по сравнению с теми, у кого была только НЭРБ ($p=0,025$), и у больных с эрозивным эзофагитом и ФД в сравнении с теми, у кого диагностирован только эрозивный эзофагит ($p=0,047$) [19].

Внедрение в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии пищевода позволило говорить о том, что НЭРБ представляет собой гетерогенное заболевание [18, 29]. В частности, при помощи данного метода можно диагностировать гиперсенситивный пищевод, который характеризуется нормальной эндоскопической картиной и *вероятностью ассоциации симптома* (SAP) с кислыми и некислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты. Также проведение пищеводной рН-импедансометрии дает возможность выявить у пациентов функциональную изжогу. В этом случае отсутствует положительная SAP с кислыми и некислыми рефлюксами и не повышена продолжительность экспозиции кислотного болюса.

E. Savarino и соавт. включили в анализ 200 больных с НЭРБ, среди которых у 81 было увеличено число кислых рефлюксов, у 65 отмечался гиперсенситивный пищевод и у 54 диагностирована функциональная изжога. У пациентов с функциональной изжогой значительно чаще обнаруживались диспептические симптомы, такие как раннее насыщение, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, вздутие живота и тошнота, но не эпигастральная боль или жжение [25]. Таким образом, у лиц с функциональной изжогой часто имеет место синдром перекреста с ФД, а именно постпрандиальным дистресс-синдромом. Повышения эффективности терапии у таких пациентов можно добиться при помощи прокинетиков. По данным нескольких клинических исследований, их эффективность намного превышает плацебо у пациентов с ФД, более эффективны они также по сравнению с ИПП в лечении постпрандиального дистресс-синдрома [4, 7].

Важной особенностью применения прокинетического препарата итоприда у пациентов с ФД является сохранение эффекта на протяжении, как минимум, 4 нед после его отмены. Свидетельством этого служат результаты проспективного многоцентрового исследования IV фазы, проведенного в России [6]. В анализ были включены 96 пациентов с ФД, которые в течение 8 нед получали

итоприда гидрохлорид (Ганатон) в дозе 50 мг 3 раза в день. Эффективность терапии оценивалась по шкале GPA (Global Patient Assessment — Глобальная оценка состояния пациентом) и LDQ (Leeds Dyspepsia Questionnaire — Лидсовский опросник диспепсии). Установлено, что терапевтический эффект, оцениваемый на фоне приема итоприда на 4, 8 и 12-й неделе, по данным GPA был достигнут у 53,76, 85,71 и 82,22% больных соответственно. Средний показатель по LDQ на 8-й неделе был значительно меньше, чем в начале исследования (2,09 и 9,36 балла; $p < 0,001$). Важно отметить, что через 4 нед после окончания лечения общая тяжесть ФД, определяемая по LDQ, снизилась до 2,01 балла, что говорило в пользу сохранения терапевтического эффекта после прекращения приема итоприда.

Можно выделить несколько клинических характеристик синдрома перекреста ФД и ГЭРБ. В исследовании R.S. Choung и соавт. было показано, что инсомния значительно чаще встречается у пациентов, имеющих симптомы ГЭРБ и диспепсии, чем среди тех, кто страдает данными заболеваниями по отдельности [12]. К.А. Gwee и соавт. продемонстрировали, что предикторами низкого ответа на терапию ИПП у больных ГЭРБ являются вздутие живота, наличие симптомов тревоги и сопутствующий СРК [15]. А в работе A.J. Wang, в которую было включено 153 пациента с ГЭРБ, было показано, что наличие СРК и ФД сопряжено с отсутствием ответа на терапию ИПП [33]. Таким образом, присутствие диспептических симптомов и признаков ФД служит одним из факторов, ассоциированных с рефрактерным течением ГЭРБ.

В последние годы появилось много сообщений о роли *дуоденогастрального* (ДГР) и *дуоденогастроэзофагеального* (ДГЭР) рефлюксов в повреждении слизистой оболочки желудка и пищевода. В частности, согласно результатам проведенных исследований, конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь, тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим действием на слизистую пищевода при кислом pH, что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны при нейтральном и слабощелочном pH, т. е. их повреждающий эффект в присутствии ДГЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса [1].

Наличие желчных рефлюксов может быть потенциальной причиной сохранения симптомов у больных ГЭРБ, получающих ИПП. Желчные кислоты оказывают сильное повреждающее влияние на слизистую пищевода. Воздействуя только на кислотную продукцию, мы можем способствовать попаданию «чистого» желчного рефлюктата в пищевод. Это, в свою очередь, может приво-

дить к усилению воспаления и пролиферации клеток [16]. Особенно важно учитывать данный аспект у пациентов с пищеводом Баррета, у которых рефлюкс часто бывает неким и лечение только с использованием антисекреторных препаратов не всегда дает положительный эффект.

В ходе нашего собственного исследования, включавшего 35 больных ГЭРБ, ответивших на терапию ИПП в стандартной дозе в течение 8 нед, и 35 человек с сохраняющимися жалобами несмотря на проводимое лечение ИПП установлено, что косвенные признаки ДГР по данным эндоскопического исследования достоверно чаще (71%) обнаруживаются у обследуемых с рефрактерной формой заболевания по сравнению с ответившими на терапию (42%) — $p = 0,013$ [2].

Помимо этого у пациентов с рефрактерной формой заболевания отмечались замедление химического клиренса вне зависимости от положения тела (стоя 57 и 28 с; лежа 112 и 47 с соответственно) и замедление объемного клиренса в горизонтальном положении (31,03 и 17,13 с), достоверно выше было число дистальных и проксимальных («высоких») кислых и слабокислых рефлюксов, а также оказалась повышенной 24-часовая экспозиция кислого и слабокислого болюсов. Все это свидетельствует о том, что кроме соляной кислоты, которая отрицательно воздействует на слизистую пищевода, заметную роль в повреждении играют и компоненты желчи.

Важно отметить, что применение метода логистической регрессии позволило выявить несколько независимых (от пола, возраста, индекса массы тела, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, количества кислых и некислых рефлюксов, длительности течения заболевания) предикторов рефрактерного течения ГЭРБ: наличие ДГР ($p = 0,031$), замедление химического ($p = 0,006$) и объемного ($p = 0,032$) клиренса в горизонтальном положении [2].

Таким образом, у пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ имеет место повышение числа кислых и слабокислых рефлюксов и нарушение первичной и вторичной перистальтики пищевода, что сопровождается увеличением времени нахождения кислого и слабокислого болюсов в пищеводе.

Анализ результатов нашего исследования позволил обнаружить еще одну интересную особенность: дискинезия желчевыводящих путей встречалась достоверно чаще (71%) у пациентов, рефрактерных к лечению ИПП, по сравнению с больными, ответившими на терапию (42%) — $p = 0,02$. Это может объясняться тем, что нарушение моторики желчевыводящих путей и желчного пузыря, приводящее к неравномерному, а порой и избыточному поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку, способствует развитию ДГЭР, который невозможно полностью устранить с помощью антисекреторных препаратов.

Подтверждением этому служит несколько фактов: *во-первых*, косвенные признаки ДГР, как было отмечено ранее, с большей достоверностью выявлялись при рефрактерной форме ГЭРБ, *во-вторых*, диспептические жалобы (отрыжка горьким, чувство горечи по утрам и в течение дня) достоверно чаще встречались у пациентов, рефрактерных к проводимой терапии ($p=0,038$ и $p=0,0005$ соответственно) [2].

Желчные рефлюксы оказывают непосредственное влияние и на слизистую желудка. При этом главными повреждающими факторами являются желчные кислоты, которые способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия, и лизолецитин, образующийся из лецитина желчи под воздействием фосфолипазы панкреатического секрета [9]. К основным причинам развития ДГР относятся нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные расстройством антродуоденальной координации и дисфункцией пилорического сфинктера, а также замедлением эвакуации из желудка его содержимого. Снижение эвакуаторной способности желудка, в свою очередь, способствует увеличению продолжительности контакта желчи и панкреатического секрета со слизистой оболочкой, что тем самым повышает риск развития структурных изменений последней [9].

Препаратами выбора в лечении пациентов с рефлюкс-гастритом, обусловленным моторными расстройствами желудка и двенадцатиперстной кишки, могут считаться прокинетики, в частности итоприда гидрохлорид (оригинальный препарат Ганатон) в дозе 50 мг 3 раза в день. Итоприда гидрохлорид активирует пропульсивную мото-

рику желудка за счет антагонизма с допаминовыми D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы, что сопровождается высвобождением ацетилхолина и подавлением его разрушения [5]. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его применение не сопряжено с повышением риска развития экстрапирамидных побочных эффектов [32]. Помимо этого, итоприду не свойственна тропность к рецепторам сердца 5-НТ₄, которая служит причиной нежелательных лекарственных реакций в виде нарушения его функции (удлинение интервала Q–T), характерных для цизаприда и других прокинетикических препаратов [6, 14].

Заключение

Изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни посвящено большое число исследований. Активно обсуждается роль двигательных нарушений пищевода и желудка в ее патогенезе, а также общность происхождения симптомов рефлюксной болезни и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности функциональной диспепсии. У пациентов с двигательными нарушениями верхних отделов ЖКТ эффективно применение прокинетики, к примеру итоприда гидрохлорида, который способен уменьшить количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера за счет снижения внутрижелудочного давления, активировать пропульсивную моторику желудка и устранить дуоденогастральный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофagита. Фарматека 2006; 1:1-5.
1. Buyeverov A.O., Lapina T.L. Duodenogastroesophageal reflux as the cause of reflux - esophagitis. Farmateka 2006; 1:1-5.
2. Евсютина Ю.В. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы: Автореф ... канд мед наук. М., 2015:24 с.
2. Yevsyutina Yu.V. Clinical and morphological features of gastroesophageal reflux disease, refractory to proton pump inhibitors: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2015:24 p.
3. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. Тер арх 2015; 2:85-9.
3. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Inadequate treatment response to proton pump inhibitors: causes and treatment approach. Ter arkh 2015; 2:85-9.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Л.Т. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. М., 2013. 36 с.
4. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia: clinical guidelines. M., 2013. 36 p.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата Ганатон®.
5. Instruction leaflet for Ganaton®.
6. Касьяненко В.И., Денисов Н.Л., Васильев Ю.В. Применение итоприда при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы. Тер арх 2014; 8:35-41.
6. Kasyanenko V.I., Denisov N.L., Vasil'yev Yu.V. Application of itopride at functional dyspepsia in Russia: data of IV phase prospective open multicenter clinical trial. Ter arkh 2014; 8:35-41.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современный алгоритм диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии. Мед совет 2013; 10:6-10.
7. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. et al. Modern algorithm of diagnostics and treatment of functional dyspepsia syndrome. Med sovet 2013; 10:6-10.
8. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол 2013; 1(4):1-9.
8. Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. New points on gastroesophageal reflux disease treatment recommendations. Gastroenterol hepatol 2013; 1(4):1-9.

9. *Шептулин А.А.* Хронический гепатит С: патогенез, диагностика и лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 27(4):47-50.
9. *Sheptulin A.A.* Chronic hepatitis C: pathogenesis, diagnostics and treatment. Ros zhurn gastroenterol hepatol koloproktol 2007; 27(4):47-50.
10. *Ang D., Sifrim D., Tack J.* Mechanisms of heartburn. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5:383-92.
11. *Boeckxstaens G.E.* Reflux inhibitors: a new approach for GERD? Curr Opin Pharmacol 2008; 8:685-9.
12. *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; 24:229-34.
13. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63:871-80.
14. *Gupta S., Kapoor V., Kapoor B.* Itopride: A novel prokinetic agent. Science 2004; 6(2):106-8.
15. *Wee K.A., Hwang J.E., Ho K.Y., Yeoh K.G., Lum C.F., Ang P.K.* In-practice predictors of response to proton pump inhibitor therapy in primary care patients with dyspepsia in an Asian population. J Clin Gastroenterol 2008; 42:134-8.
16. *Hvid-Jensen F., Pedersen L., Funch-Jensen P., Drewes A.M.* Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(9):984-91.
17. *Kim Y.S., et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J Gastroenterol 2005; 11(27):4210-4.
18. *Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., et al.* Pathogenesis of proton-pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27(Suppl 3):58-62.
19. *Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z.* Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life of patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease. Med Princ Pract 2015; 24(5):1-5.
20. *Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A.* Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. J Neurogastroenterol Motil 2010; 16:148-56.
21. *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; 46:603-11.
22. *Olmos J.A., Pogorelsky V., Tobal F., et al.* Uninvestigated dyspepsia in Latin America: a population-based study. Dig Dis Sci 2006; 51:1922-9.
23. *Piessevaux H., de Winter B., Louis E., et al.* Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:378-88.
24. *Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L., Hastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J., Jarbøl D.E.* Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. Scand J Gastroenterol 2015; 50(2):162-9.
25. *Savarino E., Pohl D., Zentilin P., et al.* Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. Gut 2009; 58:1185-91.
26. *Savarino V., Savarino E.* Is acid relevant in the genesis of dyspeptic symptoms associated with non-erosive reflux disease? Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20:252-4.
27. *Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., et al.* The effects of itopride on esophageal motility and lower esophageal sphincter function in man. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:99-105.
28. *Sifrim D., Holloway R., Silny J., Tack J., Lerut A., Janssens J.* Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:647-55.
29. *Sifrim D., Zerbib F.* Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut 2012; 61:1340-54.
30. *Su Youn Nam, Kum Hei Ryu, Bum Joon Park.* Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19(4):521-31.
31. *Tack J.* Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and non-erosive reflux disease. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21:454-60.
32. *Talley N.J., Tack J., Ptak T., et al.* Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Gut 2008; 57:740-6.
33. *Wang A.J., Wang H., Xu L., et al.* Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. Dig Liver Dis 2013; 45:296-300.
34. *Zerbib F., Belhocine K., Simon M.* Clinical, but not esophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease. Gut 2012; 61:501-6.

Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита

О.А. Сторонова¹, А.С. Трухманов¹, Н.Ю. Ивашкина², В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Options of improvement of efficacy of gastroesophageal reflux disease treatment by dioctaedric smectite

O.A. Storonova¹, A.S. Trukhmanov¹, N.Yu. Ivashkina², V.T. Ivashkin¹

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Проанализировать эффективность устранения изжоги и патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), а также динамику эндоскопических изменений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) при лечении диоктаэдрическим смектитом (Смектой) в стандартной дозе в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии.

Aim of investigation. To analyze efficacy of heartburn relief and pathological gastroesophageal reflux (GER) elimination as well as dynamics of endoscopic changes at gastroesophageal reflux disease (GERD) under dioctaedric smectite (Smecta) treatment in standard dose as monotherapy and within complex mode of treatment.

Material and methods. Overall 45 case records of GERD patients (25 women and 20 men, mean age

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1
Storonova Olga A. — MD, doctor of functional diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: storonova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Trukhmanov Alexander S. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1

Ivashkina Natalya Yu. — MD, PhD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld. 1

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Director of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Материал и методы. Проанализировано 45 историй болезни пациентов с ГЭРБ (25 женщин и 20 мужчин, средний возраст 43,06 года). Всем больным были проведены *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) и 24-часовая pH-импедансометрия до и на 14-й день лечения. В первую группу были включены пациенты с *эрозивным эзофагитом* (ЭЭ) I–II степени, получавшие комплексную терапию *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) и Смектой, во вторую группу — больные с ЭЭ, получавшие монотерапию ИПП, в третью группу — пациенты с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), получавшие монотерапию Смектой.

Результаты. На фоне проводимого лечения ИПП + Смекта купирование изжоги на 3-й день отмечено у 10 (66,7%) больных, при монотерапии ИПП — у 4 (26,7%) пациентов с ЭЭ, при монотерапии Смектой — у 6 (40%) человек. К 5-му дню изжога была устранена у 11 (73,3%), 9 (60%) и 8 (53,3%), а на 14-й день — у 13 (86,7%), 11 (73,3%) и 12 (80%) больных в соответствующих группах. В первой группе по данным ЭГДС заживление эрозий подтверждено у 13 (86,7%) пациентов, во второй — у 10 (66,7%). В третьей группе катаральные явления купированы у 13 (86,7%) человек. По данным 24-часовой pH-импедансометрии пищевода до начала терапии патологические кислые, слабокислые и слабощелочные ГЭР диагностированы у 34 (75,5%), 18 (40%) и 12 (26,7%) больных в целом по группе соответственно. На фоне терапии ИПП + Смекта кислые рефлюксы были устранены у 14 (93%), при монотерапии ИПП — у 11 (73%), монотерапии Смектой — у 100% пациентов. В первой группе слабокислые рефлюксы купированы у 2 (67%), во второй — у 1 (50%), в третьей — у 9 (69%) больных, слабощелочные рефлюксы — соответственно у 4 (80%), у 2 (40%) и в 100% случаев.

Выводы. Включение Смекты в лечебный комплекс при эрозивной форме ГЭРБ существенно повышает эффективность терапии, достоверно увеличивая скорость наступления клинического улучшения. Диоктаэдрический смектит оказывает также эффективным средством в качестве монотерапии при НЭРБ. Важным преимуществом в лечении ГЭРБ является способность препарата купировать все типы рефлюксов — кислые, слабокислые, и слабощелочные.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, pH-импедансометрия, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, Смекта.

43,06 years) were analyzed. All patients underwent *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS) and 24-hour pH-impedance recording prior to the treatment onset and at the 14-th day of therapy. The first group included patients with *erosive esophagitis* (EE) of the I–II degree receiving combination of *proton pump inhibitors* (PPI) and Smecta, the second group included patients with EE, receiving PPI monotherapy, the third group — patients with *non-erosive reflux disease* (NERD) at Smecta monotherapy.

Results. On a background of treatment by PPI + Smecta relief of heartburn was achieved at the 3rd day in 10 (66,7%) patients, at PPI monotherapy — in 4 (26,7%) patients with EE, at monotherapy by Smecta — in 6 (40%) patients. At the 5th day heartburn has been completely relieved in 11 (73,3%), 9 (60%) and 8 (53,3%), and at the 14-th day — in 13 (86,7%), 11 (73,3%) and 12 (80%) patients respectively. In the first group according to upper endoscopy data healing of erosions was confirmed in 13 (86,7%) patients, in the second — in 10 (66,7%). In the third group cessation of catarrhal signs was revealed in 13 (86,7%) patients. According to 24-hour pH-impedance esophageal recording prior at the beginning of therapy pathological acidic, weakly acidic and weakly alkaline GERs were diagnosed in 34 (75,5%), 18 (40%) and 12 (26,7%) patients in group as a whole respectively. On a background of therapy by PPI + Smecta acidic refluxes have been eliminated in 14 (93%), at PPI monotherapy — in 11 (73%), at Smecta monotherapy — in 100% of patients. In the first group weakly acidic refluxes disappeared in 2 (67%), in the second — in 1 (50%), in the third — in 9 (69%) cases, weakly alkaline refluxes: in 4 (80%), in 2 (40%) and in 100% of cases respectively.

Conclusions. Addition of Smecta in treatment mode at erosive form of GERD essentially increases treatment response rate, significantly reducing terms of clinical improvement onset. Dioctaedric smectite appears an effective drug as monotherapy of NERD. The chief advantage in treatment of GERD is ability of the drug to stop all reflux types: acidic, weakly acidic, and weakly alkaline.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pH-impedance recording, duodenogastroesophageal reflux, Smecta.

На сегодняшний день одним из основных средств патогенетической терапии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) являются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), обладающие наибольшей кислотосупрессивной активностью. Однако частота рефрактерности ГЭРБ к проводимой терапии составляет, по данным разных авторов, от 10 до 40%. Среди возможных причин рассматриваются такие, как недостаточная приверженность пациен-

тов к проводимой терапии, неправильно подобранные препараты или время их приема, неадекватные дозы (что проявляется неудовлетворительной кислотосупрессией), наличие слабокислых и/или слабощелочных рефлюксов. Причем частота резистентности у больных *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ) гораздо выше (40–50%), чем при эрозивной форме заболевания (5–15%).

Неэффективность терапии с использованием ИПП подтверждается данными суточной

рН-метрии, при анализе результатов которой только у 50% пациентов симптом изжоги коррелирует с патологическими кислыми рефлюксами. Из 50% больных с нормальными показателями рН у 40% регистрируется положительный индекс симптома с физиологическими слабокислыми ($7 > \text{pH} > 4$) рефлюксами. В связи с этим применение ИПП, поддерживающих рН на уровне значений 3,5–4 единиц, у больных ГЭРБ не всегда сопровождается устранением клинической симптоматики [9]. Кроме того, резистентность к проводимой терапии может быть обусловлена преобладанием в рефлюктате слабощелочного содержимого двенадцатиперстной кишки, т. е. воздействием на слизистую оболочку пищевода желчных кислот, панкреатического сока [8]. Известно, что рефлюктат имеет преимущественно кислый характер лишь у 50% больных ГЭРБ, в то время как в 39,7% случаев регистрируется смешанный рефлюкс, а у 10,3% больных — желчный рефлюкс [16].

Степень повреждения слизистой оболочки пищевода и частота возникновения симптомов у пациентов с ГЭРБ определяются как длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе, так и его составом [6]. Доказано, что экспериментально индуцированный или спонтанный рефлюкс при ГЭРБ сопровождается удлинением времени пищевода клиренса в 2–3 раза по сравнению с таковым у пациентов без диагностированной ГЭРБ [25].

В литературе имеется большая доказательная база о ведущей роли соляной кислоты в развитии симптомов ГЭРБ. Несомненно наличие связи между процентом времени с $\text{pH} < 4$ и выраженностью симптомов, степенью повреждения слизистой оболочки пищевода и возникновением осложнений. В настоящее время также активно накапливаются данные о том, что более значительное повреждающее действие оказывает рефлюктат, имеющий в своем составе не только HCl, но и желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты (трипсин и панкреатическую фосфолипазу А) [3, 10, 12, 17, 29, 31–35, 38–40]. Наиболее изучены цитотоксические проявления желчных кислот, а их совместное воздействие с соляной кислотой считают одним из основных патогенетических факторов повреждения слизистой оболочки пищевода.

В Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова выполнена работа, в ходе которой получены результаты, свидетельствующие о важной роли рефлюкса желчи и компонентов панкреатического секрета в развитии осложненной формы ГЭРБ — пищевода Баррета. При проведении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) у 151 пациента с ГЭРБ признаки пищевода Баррета достоверно чаще выявлялись в группе

больных с *дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом* (ДГЭР), доказанным методом 24-часовой рН-импедансометрии, чем в группе с верифицированными слабокислыми рефлюксами (50 и 16,6% соответственно, $p=0,01$). Морфофункциональные особенности пищевода при ГЭРБ с ДГЭР характеризуются увеличением числа слабощелочных и смешанных кислотно-щелочных рефлюксов, замедлением объемного клиренса по данным импедансометрии, что приводит к значительно более высокой, чем в других группах ГЭРБ, частоте развития цилиндрической метаплазии пищевода кишечного типа (42,9%) и дисплазии пищеводного эпителия (9,5%) [10].

Цитотоксическое действие на слизистую оболочку пищевода смешанного рефлюктата, состоящего из содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки, находит подтверждение и в ряде других работ. Например, D. Nehra и соавт. [31] выполнили суточную рН-метрию пищевода и одновременный автоматический анализ рефлюктата с применением системы мониторинга Bilitec 2000. Было отмечено, что смешанный рефлюктат преобладал в группе пациентов с пищеводом Баррета (80%), тогда как в группе с *эрозивным эзофагитом* (ЭЭ) доля смешанного рефлюкса составила только 40%. Пул желчных кислот был представлен в основном хеновой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Также была выявлена положительная корреляционная связь между экспозицией соляной кислоты в пищеводе и наличием таурохолевой желчной кислоты у пациентов с ЭЭ и пищеводом Баррета, что говорит в пользу более выраженного повреждающего совместного действия соляной кислоты и желчи [30].

При смешанном рефлюксе в присутствии HCl конъюгированные, тригидроксильные желчные кислоты и лизолецитин приобретают особые свойства, усиливается их цитотоксическое действие, что потенцирует разрушающее влияние соляной кислоты по отношению к слизистой оболочке пищевода [3, 11]. Указанные механизмы обуславливают более тяжелые проявления эзофагита при ДГЭР, что, в свою очередь, ведет к повышенному риску развития метаплазии пищеводного эпителия, формированию пищевода Баррета и, как следствие, аденокарциномы [2, 11].

Данные, полученные в ходе исследования M.F. Vaezi и соавт., продемонстрировали, что повреждающее действие конъюгированных желчных кислот и пепсина на слизистую пищевода более выражено в кислой среде, а неконъюгированные желчные кислоты и трипсин обладают наиболее повреждающим эффектом при рН от 5 до 8 единиц [36].

В связи с вышеизложенным становится понятной актуальность назначения пациентам с наличием слабощелочного рефлюктата, особенно с рефлюксом смешанного характера, комплексной тера-

пии, включающей препараты, способные как нейтрализовать кислоту, так и адсорбировать желчь и компоненты панкреатического сока.

Препаратом, влияющим на факторы агрессии путем их нейтрализации и повышающим способность слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию рефлюктата, является Смекта. Активное вещество Смекты — это диоктаэдрический смектит, субстанция природного происхождения, обладающая выраженным протективным действием в отношении слизистой оболочки органов пищеварительного тракта и высоким адсорбирующим свойством. В ряде работ доказано положительное влияние диосмектита на динамику клинической картины ГЭРБ. Этот препарат быстро и надежно купирует изжогу у большинства пациентов как с кислым, так и слабощелочным рефлюксом [13, 28].

Хорошие адсорбирующие свойства диосмектита объясняются его дискоидно-кристаллической структурой, высокой способностью к связыванию ионов водорода соляной кислоты, желчных солей, лизолецитина [1]. Благодаря своей структуре диоктаэдрический смектит обладает способностью обволакивать слизистую оболочку, защищая ее. Смекта улучшает реологические свойства слизи, повышая ее вязкость, увеличивая резистентность слизистой оболочки к воздействию химических раздражителей, образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи и увеличивая ее количество. Препарат обладает высоким профилем безопасности — разрешен к применению у детей (с рождения), у беременных и кормящих женщин. Это чрезвычайно важно вследствие высокой частоты выявления ГЭРБ в этих группах.

Способность Смекты к связыванию солей желчных кислот и лизолецитина изучалась группой французских исследователей [37]. В процессе научно-исследовательской работы, выполненной на приготовленных растворах ряда химических соединений (дигидроксилата желчных кислот, глико- и тауродооксихолата или тригидроксилата холата и таурохолата; лизолецитина) с pH 1,8–3,5 и 6,0, опытным путем была проведена сравнительная оценка адсорбирующей способности диоктаэдрического смектита и холецирамина. Важен тот факт, что способность Смекты адсорбировать соли желчных кислот проявлялась и при кислых, и при нейтральных значениях pH раствора, в то время как холецирамин лучше адсорбировал компоненты желчи в нейтральной и хуже в кислой среде. Лизолецитин более интенсивно адсорбировался диосмектитом (90%), чем холецирамином (70%). Интенсивность адсорбции лизолецитина была одинакова при кислых и нейтральных показателях среды и не уменьшалась со временем. В результате исследования получены данные, подтверждающие, что Смекта обладает более выраженной связывающей способностью в отношении желчных

кислот и лизолецитина, чем холецирамин. Это объясняет ее свойство защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от патогенного воздействия смешанных *гастроэзофагеальных рефлюксов* (ГЭР).

В исследовании *in vivo* A. Leonard и соавт. [26] подтвердили способность Смекты оказывать протективное действие путем увеличения количества слизи, а также собственно нейтрализации пепсина диосмектитом. Положение о том, что диосмектит улучшает реологические свойства слизи, увеличивает резистентность слизистой оболочки к воздействию химических раздражителей и тем самым улучшает физиологическую двигательную активность стенки пищевода, что, в свою очередь, снижает число гастроэзофагеальных рефлюксов, подтверждается данными, полученными в ходе исследовательской работы P.J. Kahrilas [23].

Проведенное комплексное исследование B.Le. Luyet и соавт. [28] доказывает, что Смекта повышает резистентность слизистой пищевода к агрессивной среде рефлюктата. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки до и после лечения диосмектитом и плацебо показало, что в группе пациентов, получавших терапию Смектой, отмечается выраженное уменьшение полиморфноклеточной инфильтрации эпителия ($p < 0,02$), являющейся специфическим маркером рефлюкс-индуцированного эзофагита (специфичность 94%). При эндоскопическом исследовании также было выявлено значительное улучшение состояния слизистой оболочки (купирование гиперемии нижней трети пищевода и перикардальной зоны), что не наблюдалось в группе плацебо ($p < 0,05$). Улучшение клинического состояния пациентов коррелировало с гистологической картиной (уменьшением лейкоцитарной инфильтрации эпителия). В результате анализа полученных данных было рекомендовано включить диосмектит в группу препаратов первой линии для лечения рефлюкс-эзофагита, что позволит повысить эффективность проводимой пациентам терапии.

К настоящему времени выполнен ряд исследований, свидетельствующих о преимуществе совместной pH-импедансометрии перед традиционной pH-метрией по возможности выявления слабокислых, слабощелочных рефлюксов, определения высоты их распространения, проведения расчета не только химического, но и объемного клиренса пищевода [8, 10, 16–22, 27, 30, 33]. По данным исследования, выполненного на кафедре пропедевтики внутренних болезней, чувствительность традиционной pH-метрии по сравнению с pH-импедансометрией в выявлении патологических рефлюксов (кислых, слабокислых, слабощелочных) составила только 57% [7].

Таким образом, учитывая частоту выявления слабощелочных рефлюксов в популяции боль-

ных ГЭРБ, доказанное цитотоксическое действие на слизистую оболочку пищевода желчных кислот, особенно в составе смешанных рефлюксов, представляет интерес проведение ретроспективного анализа эффективности купирования изжоги и устранения патологического кислого и некислого ГЭР, а также изучение динамики эндоскопических изменений у пациентов с ГЭРБ при лечении Смектой в стандартной дозе в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии.

Нами было проанализировано 45 историй болезни пациентов с жалобами на изжогу (100%), боль в грудной клетке жгучего характера (53%), чувство горечи во рту (22%).

Всем больным — среди них было 25 женщин и 20 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет, средний 43,06 года — проведены анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, порядка заполнения опросника по диспепсии, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), электрокардиография, дважды ЭГДС и 24-часовая рН-импедансометрия пищевода (до лечения и на 14-й день терапии). Для 24-часовой рН-импедансометрии применялась система мониторинга Omega (MMS, Netherlands). Использовался одноразовый катетер Greenfield (MMS, Netherlands) с внутренним референсным электродом, 6 импедансными каналами и одним сурьмяным рН-датчиком. Контроль расположения рН-датчика осуществлялся методом манометрии пищевода высокого разрешения (HRM) 22-канальным водно-перфузионным катетером (Solar GI, MMS, Netherlands).

Ретроспективно были сформированы три группы пациентов (по 15 человек каждая) для определения эффективности купирования изжоги, патологического кислого и некислого ГЭР (по данным рН-импедансометрии) и проведения сравнительной оценки безопасности применения Смекты в стандартной дозе при монотерапии и в качестве комбинированного 28-дневного курса лечения. В первую группу включены больные с *эрозивной рефлюксной болезнью* (ЭРБ), получавшие комплексную терапию (ИПП и диоктаэдрический смектит) в связи с наличием у них ЭЭ I–II степени по классификации Савари–Миллера. Вторую группу составили пациенты также с ЭЭ I–II степени, получавшие монотерапию ИПП. В третью группу вошли больные, получавшие монотерапию Смектой при диагностированной НЭРБ.

Анализировались истории болезни пациентов, завершивших полный курс терапии в течение 28 дней, с контролем изменения интенсивности изжоги (на 3, 5 и 14-й дни лечения), выраженности эзофагита по данным эндоскопического исследования и динамики интенсивности ГЭР по результатам 24-часовой рН-импедансометрии на 14-й день терапии.

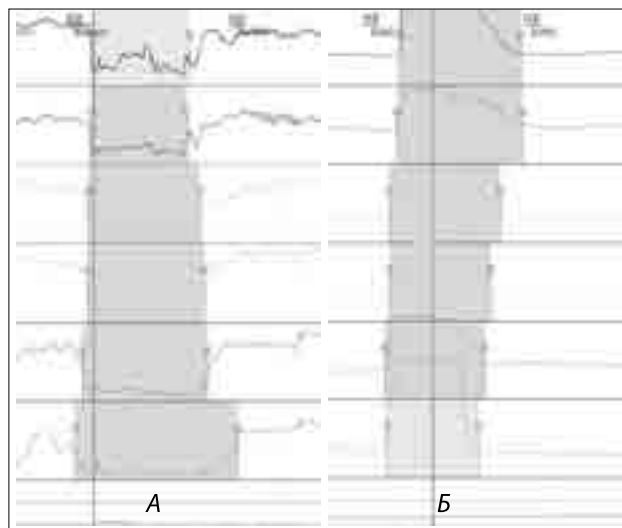


Рис. 1. А: жидкий рефлюкс — смещение импедансной кривой вниз от базальной линии. Б: газовый рефлюкс (отрыжка) — смещение импедансной кривой вверх от базальной линии

Применялись следующие схемы лечения: первая группа (ЭРБ) — 20 мг омепразола 1 раз утром за 20–30 мин до еды + 1 пакетик Смекты, разведенный в половине стакана воды, спустя 1 ч после еды 3 раза в день; вторая группа (ЭРБ) — 20 мг омепразола 1 раз утром за 20–30 мин до еды; третья группа (НЭРБ) — 1 пакетик Смекты, разведенный в полстакана воды, спустя 1 ч после еды 3 раза в день. Курс лечения составил 28 дней.

На фоне лечения ИПП и Смектой полное купирование изжоги на 3-й день отмечено у 10 (66,7%) пациентов с ЭЭ, а при монотерапии ИПП — у 4 (26,7%) больных [95% ДИ: 0,04–0,76; $p < 0,05$]. В группе НЭРБ при монотерапии Смектой изжога на 3-й день купирована у 6 (40%) пациентов [95% ДИ: 0,16–0,64; $p < 0,05$]. К 5-му дню она устранена соответственно у 11 (73,3%) и 9 (60%) больных, получавших комплексную терапию ИПП и Смектой и монотерапию ИПП [95% ДИ: –0,2–0,46] и у 8 (53,3%) больных, при монотерапии Смектой [95% ДИ: 0,28–0,78; $p < 0,05$]. На 14-й день в первой группе изжога купирована у 13 (87%), во второй — у 11 (73%) человек, а в группе с НЭРБ — у 12 (80%).

По данным ЭГДС у пациентов с ЭРБ в первой группе заживление эрозий подтверждено у 13 (86,7%) пациентов после 2 нед лечения, а во второй группе — у 10 (66,7%) [95% ДИ: –0,11–0,51]. В группе НЭРБ катаральные явления купированы у 13 (86,7%) человек [95% ДИ: 0,74–1,04; $p < 0,05$].

При анализе рН-граммы оценивались следующие показатели: время с $\text{pH} \leq 4$, общее, стоя и лежа (%), число ГЭР с $\text{pH} \leq 4$, число ГЭР ≥ 5 мин, максимальная продолжительность ГЭР (с), индекс симптома — SI (%), индекс чувствительности симптома — SSI (%), вероятность ассоциации

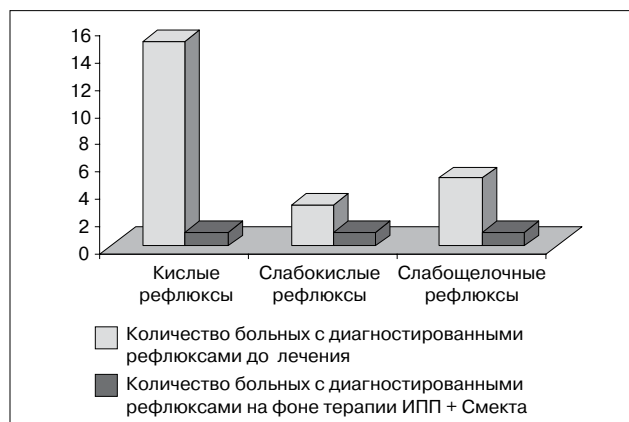


Рис. 2. Динамика купирования различных типов патологических ГЭР на фоне терапии ИПП + Смекта в первой группе больных (ЭРБ)

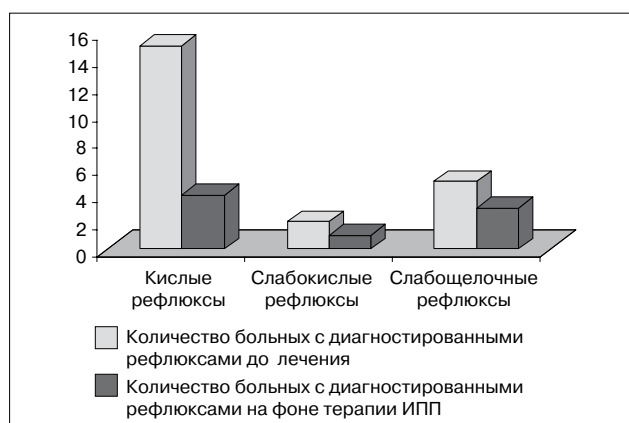


Рис. 3. Динамика купирования различных типов патологических ГЭР на фоне терапии ИПП во второй группе больных (ЭРБ)

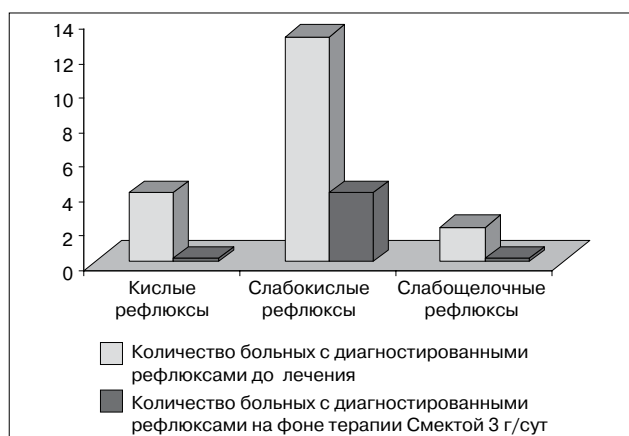


Рис. 4. Динамика купирования различных типов патологических ГЭР на фоне терапии Смектой в группе НЭРБ

симптома — SAP (%). На основании полученных данных автоматически определялся показатель DeMeester. Наличие связи между возникновением симптома и рефлюкса считалось доказанным при $SI \geq 50\%$, $SSI \geq 10\%$ и $SAP \geq 95\%$. В зависимости от показателей pH жидкие рефлюксы были разделены на три группы: кислые ($pH < 4$), слабокислые

($4 < pH < 7$), слабощелочные ($pH > 7$). При анализе импедансной кривой определялись физические свойства болюса (газ, жидкость), направление продвижения (ретроградное, антеградное), высота распространения болюса по пищеводу (рис. 1).

По данным 24-часовой pH-импедансометрии пищевода в целом по группе патологические кислые, слабокислые и слабощелочные ГЭР диагностированы у 34 (75,5%), 18 (40%) и 12 (29%) пациентов соответственно. В первой группе (ЭРБ) кислые ГЭР зарегистрированы у 15 (100%), слабокислые — у 3 (20%), а слабощелочные — у 5 (33%) больных, во второй группе (ЭРБ) — у 15 (100%), 2 (13%) и 5 (33%) пациентов. При НЭРБ они отмечены соответственно у 4 (26,6%), 13 (86,6%) и 2 (13%) больных. Статистически достоверной разницы по типу рефлюксов между первой и второй группами с ЭРБ не найдено.

Таким образом, при НЭРБ преимущественно обнаруживался заброс слабокислого болюса, кислые рефлюксы выявлены у 75,5% пациентов по группе в целом, при этом у всех больных с эрозивным эзофагитом. Рефлюктат слабощелочного характера зарегистрирован у лиц как с эрозивной, так и с неэрозивной рефлюксной болезнью. В целом по группе при анализе показателей pH-импедансометрии выявлена достоверная корреляционная связь между наличием кислого и слабокислого ГЭР и SI, SSI и SAP для изжоги и боли в грудной клетке, а также между чувством горечи во рту и слабощелочными рефлюксами ($p < 0,05$). Процент общего времени с $pH \leq 4$ был выше в группе с ЭРБ (в среднем 8), чем в группе с неэрозивной формой заболевания (в среднем 4,5). Более продолжительные ГЭР и высокий индекс DeMeester (20) [8,4; 39,3] наблюдались при эрозивной, чем при неэрозивной ГЭРБ (16) [5,2; 36,4] — $p < 0,05$.

На 14-й день по данным 24-часовой pH-импедансометрии, проведенной на фоне комплексной терапии ИПП и диоктаэдрическим смектитом, кислые рефлюксы были устранены у 14 (93%) больных, при монотерапии ИПП — у 11 (73%) [95% ДИ: -0,06–0,46], монотерапии Смектой — в 100% случаев. В первой группе с ЭРБ слабокислые рефлюксы устранены у 67%, во второй группе — у 50%, в группе с НЭРБ — у 69% больных. Слабощелочные рефлюксы — соответственно у 4 (80%), 2 (40%) пациентов с ЭРБ [95% ДИ: 0,05–0,75; $p < 0,05$], а при НЭРБ — в 100% случаев (рис. 2–4).

При оценке частоты стула на 14-й и 28-й дни терапии в первой группе пациентов с ЭРБ (ИПП + Смекта) не отмечалось изменений, в третьей группе урежение частоты стула зарегистрировано в 6% случаев (с ежедневного до 4–5 раз в неделю), однако отмены препарата не потребовалось.

При приеме адсорбента наблюдается увеличение скорости элиминации содержимого из полости

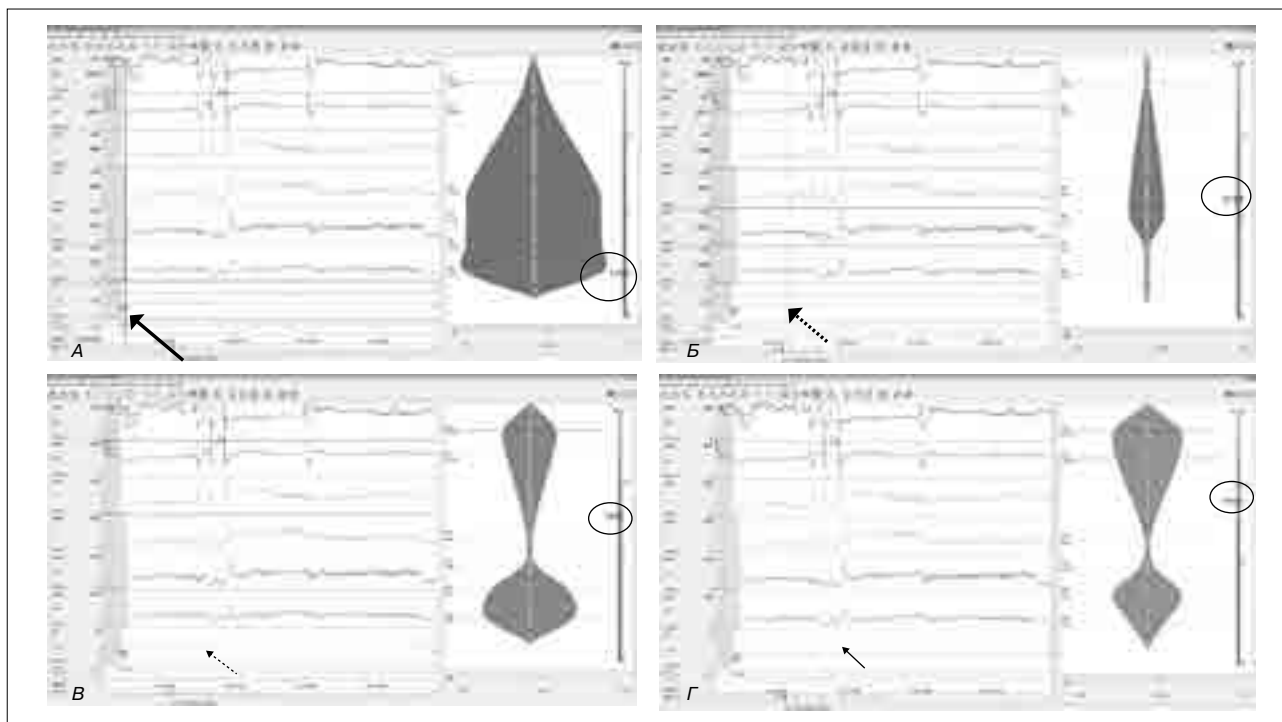


Рис. 5. А: патологический кислый рефлюкс — pH 1,7 (толстая сплошная стрелка). Пациент почувствовал изжогу; Б: естественный пищеводный клиренс — pH 4,7 (толстая пунктирная линия); В: прием диосмектита (тонкая пунктирная стрелка), моментальное повышение pH до 5,8; Г: постепенное повышение до нейтральных значений — pH 6,5 (тонкая сплошная стрелка)

пищевода. Динамика естественного пищеводного клиренса и изменения показателей pH при приеме Смекты отражена на рис. 5. Пациент во время мониторинга почувствовал изжогу и спустя 1 мин выпил глоток диосмектита (pH 7). При анализе данных исследования видно, что во время рефлюкса показатели pH спустились до 1,7. В течение 1 мин при естественном клиренсе уровень pH повысился до 4,7, а при приеме Смекты происходит моментальное повышение pH до 5,8, а затем до 6,5 единиц.

Диосмектит в качестве монотерапии при НЭРБ продемонстрировал клиническую эффективность в купировании изжоги у 86,7% пациентов, а назначение его в составе комплексной терапии при ЭРБ позволило в первые дни лечения добиться купирования симптомов у большего числа больных (у 66,7% пациентов при терапии ИПП + Смекта и 26,7% — при монотерапии ИПП [95% ДИ: 0,04–0,76; $p < 0,05$]). При анализе эффективности курса проводимой терапии добавление в схему лечения пациентов с ЭРБ Смекты повышает число отметивших исчезновение изжоги с 73,3 до 86,7%.

По данным ЭГДС на 14-й день лечения применение диосмектита в составе комплексной терапии увеличило процент заживления эрозий при ЭРБ: в первой группе оно подтверждено у 13 (86,7%) пациентов после 2 нед лечения, а во второй группе — у 10 (66,7%) [95% ДИ: –0,11–0,51]. В группе НЭРБ, получавшей монотерапию Смектой,

катаральные явления купированы у 13 (86,7%) человек [95% ДИ: 0,74–1,04; $p < 0,05$].

Включение в схему лечения наряду с ИПП диоктаэдрического смектита позволило повысить процент устранения как кислых рефлюксов при комплексной терапии и монотерапии ИПП — соответственно 93 и 73% [95% ДИ: –0,06–0,46], так и слабокислых (67 и 50%) и слабощелочных (80 и 40%) [95% ДИ: 0,05–0,75; $p < 0,05$]. То есть преимуществом Смекты перед другими препаратами, применяемыми для лечения ГЭРБ, является ее способность купировать все типы рефлюксов — кислые, слабокислые и слабощелочные.

В перспективе возможно дальнейшее изучение влияния диосмектита на клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и патофизиологические механизмы развития заболевания при анализе большего числа пациентов.

Выводы

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с ГЭРБ должно быть комплексным [5, 15, 17]. Безусловно, базисными препаратами остаются ИПП, обладающие выраженной антисекреторной активностью. Добавление адсорбентов, например диоктаэдрического смектита (Смекты), в значительной мере повышает эффективность терапии как при кислотном, так и особенно при диагностированном смешанном рефлюксе.

Целью назначения Смекты является как собственно нейтрализация соляной кислоты, так и адсорбция желчных кислот, лизолецитина, повышение устойчивости слизистой оболочки пищевода к повреждающему действию рефлюктата. Включение диосмектита в комплексную терапию больных с эрозивной формой заболевания существенно повышает ее эффективность, достоверно увеличивая скорость достижения желаемых клинических результатов.

Важным преимуществом Смекты в лечении ГЭРБ является способность купировать все типы рефлюксов — не только кислых, но и слабокислых, и слабощелочных. Отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов подтверждает безопасность ее применения.

Список литературы

1. *Бабаян М.Л.* Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Детская гастроэнтерол нутрициол 2004; 12(16):972-6.
1. *Babayan M.L.* Application of Smecta in treatment of gastro-intestinal diseases. Detskaya gastroenterol nutritsiol 2004; 12(16):972-6.
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Пищевод Баррета. В 2 томах. М.: Изд-во «Шико», 2011. 608 с. и 624 с.
2. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Barrett's esophagus. 2 vol. set. M.: Publishing house «Shiko», 2011. 608 p. and 624 p.
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 560 с.
3. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Instrumental methods and interventions in gastroenterology: manual. M.: GEOTAR-Media, 2015. 560 p.
4. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. 23 с.
4. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Pasechnikov V.D., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybysheva V.O.* Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines. Russian gastroenterological association. M., 2014. 23 p.
5. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Рус мед журн 2003; 11(2):43-8.
5. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Modern approach gastroesophageal reflux disease treatment in medical practice. Rus med zhurn 2003; 11(2):43-8.
6. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2011; 4:3-8.
6. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Cholinergic stimulation: its role in realization of motor function of the esophagus and clearance at gastroesophageal reflux disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2011; 4:3-8.
7. *Кайбышева В.О.* Реакция пищевода на кислый и щелочной рефлюксы у больных ГЭРБ: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2015. 26 с.
7. *Kaybysheva V.O.* Response of the esophagus to acidic and alkaline refluxes in patients with GERD: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2015. 26 p.
8. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):4-16.
8. *Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Potential of intraesophageal pH-impedance recording in diagnostics of GERD. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):4-16.
9. *Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(4):4-13.
9. *Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Proton pump inhibitors-resistant gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(4):4-13.
10. *Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Показатели pH-импедансометрии у здоровых лиц. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5) (прил. 44):133.
10. *Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Scores of pH-impedance measurement at healthy patients. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5) (suppl. 44):133.
11. *Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т.* Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. Consilium Medicum 2014; 08:5-8.
11. *Mayev I.V., Gulenchenko J.S., Andreyev D.N., Kazyulin A.N., Dicheva D.T.* Duodenogastroesophageal reflux: clinical role and approaches to treatment. Consilium Medicum 2014; 08:5-8.
12. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина: Пособие для последипломного образования. М.: Медпрактика-М, 2011. 34 с.
12. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motility investigation / ed. V.T. Ivashkin: Manual for postgraduate education. M.: Medpraktika-M, 2011. 34 p.
13. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т.* Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(2):14-21.
13. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T.* Disorders of esophageal clearance at gastroesophageal reflux disease and option of their treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(2):14-21.

14. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Нужны ли нам сегодня рН-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):73-83.
14. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Are pH-metry and investigation of esophageal motor function required for diagnosis and choice of treatment today? Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):73-83.
15. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2014; 5:37-42.
15. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Role of protective factors of esophageal mucosa in treatment of gastroesophageal reflux disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2014; 5:37-42.
16. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 41 с.
16. *Trukhmanov A.S.* Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis and treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. M., 2008.41 p.
17. *Трухманов А.С., Джахья Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология и гепатология. Новости, мнения, обучение (приложение) 2013; 1(4):2-9.
17. *Trukhmanov A.S., Dzhakhya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of gastroesophageal reflux disease treatment guidelines. Gastroenterology and hepatology. News, opinions, training (Suppl.) 2013; 1(4):2-9.
18. *Трухманов А.С., Кайбышева В.О.* рН-импедансометрия / Под ред. В.Т. Ивашкина: Пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2013. 31 с.
18. *Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O.* pH-impedance measurement / ed. V.T. Ivashkin: Manual for doctors. M.: Medpraktika-M, 2013.31 p.
19. *Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(5):4-14.
19. *Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T.* Clinical impact of investigation of the gut motor function: past, present and future. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23 (5): 4-14.
20. *Bredenoord A.J.* Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastroesophageal reflux. Neurogastroenterol Motil 2008; 20(5):434-9.
21. *Bredenoord A.J., Tutuian R., Smout A.J., Castell D.O.* Technology review: Esophageal impedance monitoring. Am J Gastroenterol 2007;102(1):187-94.
22. *Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R., Conchillo J.M., Smout A.J.* Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. Am J Gastroenterol 2006; 101(3):453-9.
23. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: *Feldman M.*, ed. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:498-516.
24. *Kaybysheva V., Trukhmanov A., Ponomarev A., Storonova O., Konkov M., Ivashkin V.* Role of acid and non-acid reflux in esophageal mucosal damage (erosive esophagitis and Barrett's esophagus). United Eur Gastroenterol J 2014; 2 (Suppl. 1):263, P0472.
25. *Kao C.H., Ho Y.J., Chang Lai S.P., Liao K.K.* Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. Digestion 1999; 60(3):191-5.
26. *Leonard A., Droy-Lefaix M., Allen A.* Pepsin hydrolysis of the adherent mucus barrier and subsequent gastric mucosal damage in the rat: effect of diosmectite and 16,16 dimethyl prostaglandin e2. Gastroenterocol Clin Biol 1994; 18(6-7):609-16.
27. *Lin J.K., Hu P.J., Li C.J., et al.* The role of 24-hour esophageal pH and bilirubin monitoring in the diagnosis of duodeno gastroesophageal reflux. Chin J Dig 2001; 21:602-4.
28. *Luyer B.Le., Fieffe S., Ducastelle T., Roux P.Le.* The value of smectite in the treatment of esophagitis in infants. Extract Ann Pediatr 1987; 34(7):577-81.
29. *Mainie I., Tutuian R., Shay S., Vela M., Zhang X., Sifrim D., Castell D.O.* Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. Gut 2006; 55(10):1398-402.
30. *Nehra D.* Composition of the refluxate. In: Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext, 2003; 1:18-22.
31. *Nehra D., Howell P., Williams C.P., Pye J.K., Beynon J.* Toxic bile acids in gastroesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. Gut 1999; 44(5):598-602.
32. *Pace F., Sangaletti O., Pallotta S., et al.* Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intra-esophageal impedance and bilirubin monitoring. Scand J Gastroenterol 2007; 42:1031.
33. *Sifrim D., Castell D., Dent J., Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut 2004; 53:1024-31.
34. *Tack J., Koek G., Demedts I., Sifrim D., Janssens J.* Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? Am J Gastroenterol 2004; 99(6):981-8.
35. *Tutuian R., Castell D.O.* Review article: complete gastroesophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (Suppl. 2):27-37.
36. *Vaezi M.F., Richter J.E.* Review Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. Am J Med 2001; 3(111) (Suppl. 8A):160-8.
37. *Vatier J., Olivier J.F., Vitre M.T., Papazian A.* Influence of pH in the adsorption capacity of bile salts and lyso-lecithins *in vitro* by antacids containing clay and/or aluminum. Gastroenterol clin biol 1989; 13(5):445-51.
38. *Xiao-rong Xu, Zhao-shen Li, Duo-wu Zou, Guo-ming Xu, Ping Ye, Zhen-xing Sun, Qing Wang, Yan-jun Zeng.* Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. Canad J Gastroenterol 2006; 20(2):91-4.
39. *Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S., et al.* Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory esophageal impedance-pH monitoring in a Belgian French cohort of healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:1011-32.
40. *Zhang J., Yang Z.X.* Role of acid reflux and bile reflux in the gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol 2000; 5:207-10.

Поражения пищевода при синдроме раздраженного кишечника

М.Г. Мнацакян, О.В. Ташчан, Ю.А. Морозова, А.П. Погромов,
Г.М. Дюкова, Д.В. Халыпина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Esophageal lesions at irritable bowel syndrome

M.G. Mnatsakanyan, O.V. Tashchyan, Yu.A. Morozova, A.P. Pogromov,
G.M. Dyukova, D.V. Khalyapina

State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Изучить возможности рН-импедансометрии в дифференциальной диагностике расстройств пищевода при синдроме раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Обследован 201 больной с СРК согласно Римским критериям III. Мужчин было 52, женщин 149, средний возраст $41,8 \pm 9,5$ года. У 70 (35%) из них — мужчин 21, женщин 49, средний возраст $42,3 \pm 12,0$ года — наряду с синдромом СРК наблюдались изжога, отрыжка, дискомфорт в эпигастрии, некоронарогенные загрудинные боли.

Методы исследования включали клинический анализ, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию, рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ^{13}C -уреазный дыхательный тест для определения наличия *Helicobacter pylori*, суточную комбинированную внутрипросветную рН-импедансометрию с расчетом качественных и количественных показателей рефлюксов и индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов (SAP).

Aim of investigation. To study potential of pH-impedance measurement in differential diagnostics of esophageal disorders at irritable bowel syndrome (IBS).

Material and methods. Overall 201 patients with IBS, diagnosed according to Rome-III criteria were investigated. Of them 52 were men, 149 — women, mean age was $41,8 \pm 9,5$ years. In 70 (35%) of them (21 men, 49 women, mean age — $42,3 \pm 12,0$ years) heartburn, belching, epigastric discomfort, non-coronary retrosternal pain were present along with IBS.

Methods of investigation included clinical examination, esophagogastroduodenoscopy (EGDS) colonoscopy, X-ray investigation of the upper gut, ^{13}C -urease breath test for *Helicobacter pylori*, 24-hour combined intraluminal pH-impedance recording with estimation of qualitative and quantitative indicators of refluxes and index of symptom-association probability (SAP).

Psychometric components were estimated as well: anxiety and depression scores, scores of alexithymia, associated symptoms, quality of life, degree of hyper-

Мнацакян Марина Генриковна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии № 1 УКБ № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Клиника госпитальной терапии им. А.А. Остроумова. Контактная информация: mnatsakanyan08@mail.ru

Mnatsakanyan Marina G. — MD, head of gastroenterology department N 1, University clinical hospital N 1, Sechenov First Moscow state medical university. Ostroumov clinic of hospital course of internal diseases. Contact information: mnatsakanyan08@mail.ru

Ташчан Ольга Валерьевна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии № 1 УКБ № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Клиника госпитальной терапии им. А.А. Остроумова

Tashchyan Olga V. — doctor-gastroenterologist, gastroenterology department N 1, University clinical hospital N 1, Sechenov First Moscow state medical university. Ostroumov clinic of hospital course of internal diseases

Погромов Александр Павлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Pogromov Alexander P. — MD, PhD, professor, chair of hospital course of internal diseases N 1, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university

Оценивались также психометрические составляющие: индекс тревоги, депрессия, показатели алекситимии, ассоциированные симптомы, качество жизни, степень гипервентиляции, индекс висцеральной чувствительности, степень боли по визуальной аналоговой шкале.

Оценка перечисленных показателей проводилась отдельно при СРК с пищеводными симптомами ($n=70$) в сравнении с остальной группой обследованных больных с СРК ($n=131$).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 6.

Результаты. У 16 (23%) больных при инструментальном обследовании диагностирован эзофагит II–IV степени по Савари–Миллеру. Клинически у 6 из них выявлялась изжога, у 1 — отрыжка и у 9 — сочетание изжоги и отрыжки; по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста у 5 определялся *H. pylori*. У 49 (70%) пациентов при выполнении ЭГДС и рентгенологического исследования выявлена *неэрозивная рефлюксная болезнь* (НЭРБ). Клиническая картина в этой группе была представлена у 10 больных изжогой, у 16 — отрыжкой, у 12 — сочетанием изжоги и отрыжки и у 11 — дискомфортом в эпигастрии после еды; ^{13}C -уреазный дыхательный тест был положительным у 15 человек. Следует отметить, что ни у одного из обследованных не выявлялась некоронарогенная боль за грудиной, связанная с расстройствами пищевода. По данным рН-импедансометрии, НЭРБ диагностирована у 20 (33,3%) пациентов. У оставшихся 29 (41%) больных диагностирована функциональная изжога.

Заключение. Суточная комбинированная рН-импедансометрия является сегодня наиболее точным методом, позволяющим определять желудочно-пищеводные рефлюксы. При ее применении в части случаев удается провести дифференциальную диагностику между НЭРБ и функциональными расстройствами пищевода и желудка у больных с СРК. Имеющийся в настоящее время опыт использования рН-импедансометрии позволяет рекомендовать ее внедрение в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: комбинированная рН-импедансометрия, неэрозивная рефлюксная болезнь, функциональные расстройства пищевода и желудка, синдром раздраженного кишечника.

ventilation, index of visceral sensitivity, degree of pain by visual analog scale.

The estimation of the mentioned parameters was carried out separately at IBS with esophageal symptoms ($n=70$) in comparison to other group of investigated patients with IBS ($n=131$).

Statistical analysis of obtained results was carried out by Statistica 6 software.

Results. In 16 (23%) patients instrumental investigation revealed esophagitis of the II–IV degree by Savary–Miller classification. Clinically 6 of them had heartburn, 1 — belching and 9 — combination of heartburn and belching; according to ^{13}C -urease breath test 5 patients had *H. pylori* infection. In 49 (70%) patients at EGDS and X-ray investigation *non-erosive reflux disease* (NERD) was revealed. Clinical presentation in this group included heartburn in 10 cases, belching in 16 combination of heartburn and belching — in 12 and postprandial epigastric discomfort — 11; ^{13}C -urease breath test was positive in 15 patients. It is noteworthy that in none of patients non-coronary retrosternal pain was associated to esophageal disorders. According to pH-impedance measurement NERD was diagnosed in 20 (33,3%) patients. Functional heartburn was diagnosed in the other 29 (41%) patients.

Conclusion. Nowadays 24-hour combined pH-impedance recording is considered as the most exact method, allowing to reveal gastroesophageal refluxes. In some cases it allows to carry out differential diagnostics between NERD and functional disorders of the esophagus and the stomach in patients with IBS. Application of pH-impedance measurement allows to recommend its introduction in broad clinical practice.

Key words: combined pH-impedance recording, non-erosive reflux disease, functional disorders of the esophagus and the stomach, irritable bowel syndrome.

Хорошо известно, что при функциональных гастроэнтерологических расстройствах, как правило, одновременно существует более одного синдрома. Типичным примером подобного сочетания является «перекрест» *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) и расстройств пищевода, включающих функциональную изжогу, боли в грудной клетке, и ком (Римские критерии III, 2006 г.). При этом всегда возможным остается сочетание органической и функциональной патологии пищевода, прежде всего развитие *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Одним из основополагающих методов, позволяющим провести дифференциальную диагностику, является внутриволокнистая рН-импедансометрия. Метод разработан и описан группой авторов во главе с J. Silney (Германия) в 1991 г. [1]. Первая публикация в РФ, посвященная комбинированной рН-импедансометрии, принадлежит Э.Р. Валитовой и С. Бор (2008 г.) [2]. Данный метод, учитывая его характеристики, позволяет решить ряд вопросов в определении типов рефлюксов, их состава и уровня распространения. С его помощью оказалось возможным полу-

чить значительно больше информации, чем при классической суточной рН-метрии [3–5].

Предпринимаются попытки использовать этот метод при дифференциальной диагностике ГЭРБ и функциональных расстройств пищевода и желудка [6–9]. Ожидается, что именно рН-импедансометрия станет «золотым стандартом» в диагностике *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ) и функциональных расстройств пищевода и желудка.

Целью исследования было изучение возможностей рН-импедансометрии в дифференциальной диагностике расстройств пищевода при СРК.

Материал и методы исследования

Обследован 201 больной с СРК согласно Римским критериям III. Мужчин было 52, женщин 149, средний возраст $41,8 \pm 9,5$ года. У 70 (35%) из них — мужчин 21, женщин 49, средний возраст $42,3 \pm 12,0$ года — наряду с синдромом СРК наблюдались изжога, отрыжка, дискомфорт в эпигастрии, некоронарогенные загрудинные боли.

Методы исследования включали клинический анализ, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС) и колоноскопию (фиброскопы «Olympus», Япония), рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ^{13}C -уреазный дыхательный тест для определения наличия *Helicobacter pylori* (инфракрасный изотопный анализатор IRIS, «Wagner», Германия), суточную комбинированную внутрипросветную рН-импедансометрию (ZepHr, «Sandhill Scientific», США) с расчетом качественных и количественных показателей рефлюксов и индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов (SAP).

Оценивались также психометрические составляющие: индекс тревоги — опросник Спилберга —

Ханина (State-Trait Anxiety Inventory — STAI, автор Ч.Д. Спилбергер), в России методика адаптирована Ю.Л. Ханиным, 1976 г.; депрессия — опросник Бэка (Beck Depression Inventory, A.T. Beck, 1961 г.); показатели алекситимии — опросник TAS-26 (Торонтская шкала алекситимии, J. Taylor и соавт., 1985 г., русскоязычная версия); ассоциированные симптомы — опросник SOMS-2 («Screening for Somatoform Symptoms», W. Rief, W. Hiller, J. Heuser SOMS — Das Screening für Somatoforme Störungen: Manual zum Fragebogen. Bern: Huber, 1997); качество жизни, физический и психический компоненты — опросник MOS SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ); степень гипервентиляции — опросник гипервентиляции); индекс висцеральной чувствительности — опросник индекса висцеральной чувствительности (Visceral Sensitivity Index, J. Labus и соавт., 2004, 2007 гг.); степень боли по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ).

Оценка перечисленных показателей проводилась отдельно при СРК с пищеводными симптомами ($n=70$) в сравнении с остальной группой обследованных больных с СРК ($n=131$).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 6.

Результаты исследования

У 16 (23%) больных при инструментальном обследовании (ЭГДС и рентгенологическое исследование пищевода и желудка) выявлен эзофагит II–IV степени по Савари–Миллеру. Следует обратить внимание на то, что клиническая картина при этом существенно различалась. Так, у 6 человек выявлялась изжога, у 1 — отрыжка и у 9 — сочета-

Таблица 1

Данные рН-импедансометрии у больных с рефлюкс-эзофагитом

Показатель	Медиана	25–75%	95%
Количество рефлюксов в сутки	61,0	47,0–115,0	До 205,0
Коэффициент DeMeester	16,0	0,8–24,3	До 36,6
Самый длительный эпизод заброса кислого содержимого в пищевод, мин	7,1	0,0–28,9	До 37,0
Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода	36,0	12,0–60,0	До 170,0
Количество рефлюксов в постпрандиальном периоде	83,9	80,9–93,7	До 98,2
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от рН рефлюктата:			
кислые	32,0	1,0–52,0	До 73,0
слабокислые	18,0	10,0–81,0	До 171,0
слабощелочные	0	0–3,0	До 27,0
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от положения тела:			
стоя	48,0	46,0–80,0	До 166,0
лежа	9,0	2,0–18,0	До 123,0

Таблица 2

Данные рН-импедансометрии у больных НЭРБ

Показатель	Медиана	25–75%	95%
Количество рефлюксов в сутки	69,0	53,0–101,5	До 203,5
Коэффициент DeMeester	11,0	5,6–19,4	До 60,6
Самый длительный эпизод заброса кислого содержимого в пищевод, мин	12,6	6,1–22,4	До 100,7
Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода	22,0	12,0–33,0	До 83,0
Количество рефлюксов в постпрандиальном периоде	74,4	58,8–85,0	До 96,5
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от рН рефлюктата:			
кислые	29,5	12,0–63,5	До 149,0
слабокислые	23,0	12,0–56,5	До 112,5
слабощелочные	0	0–2,5	До 31,0
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от положения тела:			
стоя	51,0	37,0–88,0	До 110,5
лежа	8,5	5,5–29,0	До 99,5

Таблица 3

Данные рН-импедансометрии в группе больных с изжогой и отрыжкой при отсутствии патологических рефлюксов

Показатель	Медиана	25–75%	95%
Количество рефлюксов в сутки	25,0	17,0–37,0	До 57,0
Коэффициент DeMeester	1,6	0,8–3,4	До 8,5
Самый длительный эпизод заброса кислого содержимого в пищевод, мин	1,9	0–3,7	До 6,1
Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода	6,0	4,0–12,0	До 20,0
Количество рефлюксов в постпрандиальном периоде	73,2	59,6–84,9	До 100,0
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от рН рефлюктата:			
кислые	25,0	2,0–16,0	До 149,0
слабокислые	1,6	6,0–17,0	До 112,5
слабощелочные	1,9	0	До 31,0
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от положения тела:			
стоя	6,0	11,0–25,0	До 110,5
лежа	73,2	2,0–9,0	До 99,5

ние изжоги и отрыжки. У 5 больных по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста определялся *H. pylori*. Данные рН-импедансометрии у этой группы больных представлены в табл. 1.

Как следует из анализа табл. 1, у большинства больных ГЭРБ регистрировались преимущественно кислые и слабокислые рефлюксы жидкостного и газожидкостного характера, они возникали в основном в положении стоя. Выявлено достоверное повышение коэффициента DeMeester ($p < 0,05$). Индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги составил в среднем 68% (связь считается положительной при величине этого индекса от 95% и выше), индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для отрыжки – 83%.

У 49 (70%) пациентов при выполнении ЭГДС и рентгенологического исследования патологических изменений пищевода и желудка не обнаружено, т. е. предполагалась эндоскопически негативная форма заболевания – НЭРБ. Клиническая картина в этой группе больных была представлена: у 10 – изжогой, у 16 – отрыжкой, у 12 – сочетанием изжоги и отрыжки и у 11 – дискомфортом в эпигастрии после еды. ^{13}C -уреазный дыхательный тест был положительным у 15 человек. Следует отметить, что ни у одного из обследованных больных не выявлялась некоронарогенная боль за грудиной, связанная с расстройствами пищевода. По данным рН-импедансометрии, НЭРБ диагностирована у 20 (33,3%) больных (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что показатели рН-импедансометрии практически полностью совпадают с данными табл. 1. Индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги составил в среднем 80%, для отрыжки—96%. Еще раз уместно подчеркнуть, что рентгено-эндоскопических изменений в пищеводе и желудке у этих обследованных не выявлено.

У остальных 34 (48,6%) больных диагноз НЭРБ не подтвердился: количество рефлюксов, коэффициент DeMeester, а также другие количественные и качественные характеристики рефлюксов не выходили за пределы нормальных значений (табл. 3).

Клиническая симптоматика в этой группе была представлена у 10 больных изжогой, у 11—отрыжкой, у 7—сочетанием изжоги и отрыжки и у 6—дискомфортом в эпигастрии. Обращало внимание несоответствие данных дневника наблюдения и показателей рН-импедансограмм. Так, в момент возникновения изжоги рефлюксы отсутствовали у 10 обследуемых. У 1 пациента изжога возникала при появлении слабокислых рефлюксов ($4 \leq \text{pH} \leq 6,5$), но отсутствовала при кислых рефлюксах ($\text{pH} < 4$). Из 18 больных с отрыжкой у 2 диагностирована аэрофагия—определялась как быстрое заглатывание воздуха в пищевод, а затем почти немедленное его выбрасывание назад в ротовую полость. У 6 пациентов отрыжка возникала при отсутствии рефлюксов, у остальных она совпадала с газовыми и газожидкостными рефлюксами, при этом у 6 человек жидкостный компонент имел слабокислый рН. У больных с дискомфортом в подложечной области рН-импедансограммы не отличались от нормальных. Индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги составил в среднем 27%, отрыжки—81,5%.

Симптомы у этой группы больных и различные варианты их сочетания в соответствии с Римскими критериями III трактовались нами как функциональная изжога и неспецифическая чрезмерная желудочная отрыжка [12], в данном случае как у пациентов с СРК.

По нашим наблюдениям, при СРК практически у всех больных независимо от его сочетания с «пищеводными» симптомами имели место статистически значимая депрессия ($p < 0,005$), тревога ($p < 0,004$), повышение индекса висцеральной чувствительности ($p < 0,005$), степени гипервентилиции ($p < 0,001$) и показателей алекситимии ($p < 0,001$), повышенный индекс ВАШ. Уместно еще раз подчеркнуть, что различия в исследованных показателях при СРК в сочетании с функциональными расстройствами и без них не выявлено. Это, по-видимому, свидетельствует в пользу того, что все указанные характеристики являются общим кластером СРК.

Заключение

Метод рН-импедансометрии существенно расширяет диагностические возможности при заборах пищевода. Диагностическая ценность этого метода подчеркивается в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации за 2013 год, особенно при его применении в неясных случаях и при неэффективности антисекреторной терапии [10]. Под неясными случаями чаще всего понимаются НЭРБ и функциональные расстройства пищевода.

До внедрения в широкую клиническую практику рН-импедансометрии основным методом дифференциальной диагностики между НЭРБ и функциональной изжогой являлись классическая суточная рН-метрия и назначение высоких доз *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), что нередко так и не позволяло прийти к конкретному диагнозу [11, 18]. Не случайно в Римских критериях III гиперсенситивный пищевод отнесен в группу НЭРБ, а не в группу функциональных расстройств [12]. Это сделано исключительно с целью раннего выявления ГЭРБ и возможности ее эффективного лечения ИПП. Но при этом допускается, что если симптоматика после применения ИПП сохраняется, диагноз вновь может быть пересмотрен в пользу функциональной изжоги, о чем и свидетельствуют наши данные рН-импедансометрии.

Согласно полученным нами результатам, рН-импедансометрия позволяет провести дифференциальную диагностику между НЭРБ и функциональной изжогой. В группе функциональных расстройств пищевода обращало внимание несоответствие данных дневника наблюдения и показателей рН-импедансограмм. В момент возникновения изжоги рефлюксы отсутствовали у 10 обследуемых, у 1 пациента изжога появлялась при возникновении слабокислых рефлюксов ($4 \leq \text{pH} \leq 6,5$), но отсутствовала при кислых рефлюксах ($\text{pH} < 4$). Из 18 больных с отрыжкой у 2 диагностирована аэрофагия, у 6 отрыжка возникала при отсутствии рефлюксов, у остальных она совпадала с газовыми и газожидкостными рефлюксами, при этом у 6 человек жидкостный компонент имел слабокислый рН. Индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги составил в среднем всего 27%, а для симптома отрыжки—81,5%. Примечательно, что достаточно высокий процент ассоциации симптома отрыжки и рефлюксов у 16 больных позволил расценивать этот феномен как чрезмерную желудочную отрыжку (в соответствии с Римскими критериями III).

Связь СРК с органическими и функциональными расстройствами пищевода активно обсуждается в литературе. Так, по ряду сообщений [13–16], ГЭРБ встречается у 37,5% больных, хотя вариабельная изменчивость находится в пределах

от 11 до 79%. По нашим данным, ГЭРБ отмечалась в 23% случаев. Сочетание СРК с НЭРБ [17] выявлено в 23%. В собственном исследовании этот показатель был значительно выше и достигал 70%, что согласуется с литературными сведениями [19, 20].

Сочетание СРК с функциональными пищеводными расстройствами — наиболее трудный для клинической трактовки вариант. Полученные нами результаты суточной импеданс-рН-метрии в сопоставлении с данными литературы идентичны. Overlap-синдром в различных исследованиях [20–24] колеблется от 19 до 35%; по нашему мнению, количество таких больных значительно выше и составляет до 48,6%. Мы полагаем, что подобное расхождение связано с методологическим подходом, поскольку в основу нашего исследования был положен синдром СРК, а не пищеводные расстройства.

Список литературы

1. Silney J. Intraluminal multiple electrical impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3:151-62.
2. Валитова Э.Р., Бор С. Комбинированная рН многоканальная внутриполостная импедансометрия, основные принципы и применение в диагностике ГЭРБ. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2008; 8:59-68.
2. Valitova E.R., Bor S. Combined pH multichannel intraluminal impedance measurement, basic principles and application in GERD diagnostics. *Eksperim klin gastroenterol* 2008; 8: 59-68.
3. Bredenoord A.J., Tutuian R., Smout A.J., et al. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1):187-94.
4. Hila A., Agrawal A., Castell D.O. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(2):172-7.
5. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С. и др. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(2):4-16.
5. Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., et al. Potential of intraesophageal pH-impedance measurement in GERD diagnostics. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(2):4-16.
6. Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., et al. Pathogenesis of proton-pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(3):58-62.
7. Conchillo J.M., Schwartz M.P., Selimah M., et al. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53(6):1506-12.
8. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47(2):159-68.
9. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; 58(9):1185-91.

Выводы

Метод суточной комбинированной рН-импедансометрии существенно расширяет возможности дифференциальной диагностики расстройств пищевода при СРК.

В подавляющем большинстве случаев данный метод позволяет провести разграничение между НЭРБ и функциональной изжогой у больных с СРК.

В основе генерализованных расстройств при СРК в сочетании с функциональными заболеваниями пищевода и желудка, по-видимому, лежат общие механизмы, включающие периферическую и центральную гиперсенситивность.

10. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-28.
11. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011; 21(4):4-13.
11. Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(4):4-13.
12. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006. 160 с.
12. Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Rome III consensus: chosen sections and comments: Manual for doctors. Vitebsk: Publishing house VGMU, 2006. 160 p.
13. Jung H.K., Halder S., McNally M., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Overlap of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:453-61.
14. Cheung T.K., Lam K.F., Hu W.H., Lam C.L., Wong W.M., Hui W.M., Lai K.C., Lam S.K., Wong B.C. Positive association between gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1099-104.
15. Svedlund J., Sjödin I., Dotevall G., Gillberg R. Upper gastrointestinal and mental symptoms in the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:595-601.
16. Martinucci I., de Bortoli N., Di Fluri G., Mismas V., Gambaccini D., Leonardi G., Bellini M., Marchi S.P. Diagnosis of NERD in a population of patients with and without IBS: a pH-MII study. *Dig Liver Dis* 2011; 43(Suppl 3):168.
17. Lee K.J., Kwon H.C., Cheong J.Y., Cho S.W. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009; 79:131-6.
18. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Silium medicum. Гастроэнтерология* 2012; 1:18-24.

18. *Mayev I.V., Samsonov A.A., Bely P.A.* et al., Gastroesophageal reflux disease - the leader of acid-related diseases the upper gastro-intestinal tract. Consilium medicum. Gastroenterology 2012; 1:18-24.
19. *Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Casa D.D., Frazzoni M., Cestari R., Savarino V.* The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. Am J Gastroenterol 2008; 103:2685-93.
20. *Savarino E., Zentilin P., Savarino V.* NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(6):371-80.
21. *Vela M.F., Craft B.M., Sharma N.*, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. Am J Gastroenterol 2011; 106(5):844-50.
22. *Xu S., Zheng F., Zhao X.*, et al. Brain processing of visceral sensation upon esophageal chemical stimulation in different types of GERD. Eur J Radiol 2010; 75(3):352-9.
23. *Wang K., Duan L.P., Zeng X.Z.*, et al. Differences in cerebral response to esophageal acid stimuli and psychological anticipation in GERD subtypes - an fMRI study. BMC Gastroenterol 2011; 11(28).
24. *Mazaheri M., Afshar H., Weinland S.*, et al. Alexithymia and functional gastrointestinal disorders (FGID). Med Arh 2012; 66(1):28-32.

Системный иммунный ответ у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.В. Евсютина¹, А.С. Трухманов¹, В.Т. Ивашкин¹, С.В. Лямина², И.Ю. Малышев²

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация

² Кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Российская Федерация

Systemic immune response at gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina¹, A.S. Trukhmanov¹, V.T. Ivashkin¹, S.V. Lyamina², I.Yu. Malyshev²

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation

² Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Охарактеризовать системный иммунный ответ у пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. В проспективное исследование вошли 45 пациентов с ГЭРБ и 10 здоровых добровольцев. Всем включенным в анализ было выполнено обследование: сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска развития ГЭРБ; эзофагогастродуоденоскопия и 24-часовая рН-импедансометрия пищевода. При помощи метода проточной цитофлуориметрии определены уров-

Aim of investigation. To characterize the systemic immune response at patients various forms of *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Material and methods. Overall 45 patients with GERD and 10 healthy volunteers were included in prospective study. All patients underwent following investigation: taking complaints and past history, detection of GERD risk factors; esophagogastroduodenoscopy and 24-hour pH-impedance recording. Levels of 7 cytokines were determined by flow cytometry: two anti-inflammatory: IL-4 and IL-10, three proinflammatory: IL-8, IFN- γ and TNF- α and two cytokines which can

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Yevsyutina Yuliya V. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории функциональной диагностики гастроэнтерологических заболеваний ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Лямина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Lyamina Svetlana V. — MD, PhD, professor of chair of pathological physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Малышев Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Malyshev Igor Yu. — MD, PhD, professor, head of the chair of pathological physiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

ни 7 цитокинов: двух противовоспалительных—ИЛ-4 и ИЛ-10, трех провоспалительных—ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α и двух цитокинов, которые могут проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную активность в зависимости от условий (бивалентных)—ИЛ-2 и ИЛ-6.

Результаты. У пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с пациентами с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), пищеводом Баррета и здоровыми лицами повышена экспрессия провоспалительных цитокинов. У больных с пищеводом Баррета по сравнению с другими обследуемыми и здоровыми лицами выявлена гиперпродукция противовоспалительных цитокинов.

Уровень ФНО- α и ИЛ-8 коррелирует с общим количеством кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, а уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 — с общим числом слабощелочных рефлюксов и экспозицией слабощелочного болюса.

Высокий уровень ИЛ-8 ассоциирован с увеличением частоты рецидивирования эрозивного эзофагита в течение 2 лет, несмотря на проводимую терапию.

Выводы. Выявлена зависимость содержания цитокинов от формы ГЭРБ. У пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с больными НЭРБ и пищеводом Баррета преобладает продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α , свидетельствующая о развитии Th1-иммунного ответа организма. У пациентов с пищеводом Баррета повышена экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, указывающая на формирование Th2-иммунного ответа.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, системный иммунный ответ, цитокины.

demonstrate both anti-inflammatory and proinflammatory activity in relation to conditions (bivalent) — IL-2 and IL-6.

Results. Patients with erosive and/or ulcerative esophagitis in comparison to patients with *non-erosive reflux disease* (NERD), Barret's esophagus and healthy patients had increased expression of proinflammatory cytokines. In patients with Barret's esophagus in comparison to others GERD patients and healthy volunteers hyperproduction of anti-inflammatory cytokines was revealed.

TNF- α and IL-8 levels correlated to total number of acidic refluxes and exposition of acidic bolus, while IL-4 and IL-10 level — with total number of weakly alkaline refluxes and exposition of weakly alkaline bolus.

High level of IL-8 was associated with increased frequency of relapses of erosive esophagitis within 2 years, despite of carried out therapy.

Conclusions. Relation of cytokine levels to the form of GERD was revealed. At erosive and/or ulcerative esophagitis in comparison to NERD and Barret's esophagus production of proinflammatory cytokines IL-8, the IFN- γ and TNF- α prevails, that indicates development of Th1-mediated immune response. At Barret's esophagus expression of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 is increased, that indicates on development of Th2-immune response.

Key words: gastroesophageal reflux disease, system immune response, cytokines.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний и по данным последних эпидемиологических исследований ее клинические и эндоскопические признаки можно обнаружить у 8–25% населения в зависимости от континента, расы и пола [1]. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 12–18% [2–4].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ГЭРБ, остается очень много неразрешенных вопросов, главным образом в отношении пациентов с рефрактерным течением болезни. У таких больных могут наблюдаться рецидивы эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода и развиваться такие осложнения, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения и *пищевод Баррета* (ПБ) [5, 6]. При этом число пациентов, не ответивших на стандартную дозу ингибиторов протонной помпы 1 раз в день в течение 8 нед частично или полностью (рефрактерная форма ГЭРБ), составляет 40–50% [7, 8].

В течение долгого времени в качестве основных причин рефрактерного течения ГЭРБ рассматри-

вались: недостаточная приверженность больных к лечению, наличие «ночных кислотных прорывов» и генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P-450 [9].

В последние годы проблема рефрактерного течения ГЭРБ стала изучаться на тканевом и клеточном уровнях. В основу легла оценка особенностей повреждения слизистой пищевода в зависимости от характера рефлюктата (кислого, желчного или смешанного). Одним из перспективных направлений в этой области является изучение цитокинового профиля у таких пациентов.

Цитокины, являясь пептидными сигнальными молекулами, реагируют на повреждение и могут проявлять как провоспалительную, так и противовоспалительную активность [10]. Существует ряд работ, свидетельствующих о том, что при ГЭРБ может происходить нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) звеньями иммунитета, детерминированное, возможно, экспрессией цитокинов [11, 12]. Большинство исследований

сфокусировано на определении уровня цитокинов в тканях пищевода (локальный иммунный ответ), и практически отсутствуют работы, в которых изучался бы системный иммунный ответ организма у больных ГЭРБ.

Целью исследования было охарактеризовать системный иммунный ответ у пациентов с различными формами ГЭРБ.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование были включены 45 пациентов с ГЭРБ: 20 с *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ)—11 мужчин и 9 женщин, средний возраст $37,7 \pm 12,0$ года, 20 с *эрозивно-язвенным эзофагитом* (ЭРЯЭ)—13 мужчин и 7 женщин, средний возраст $38,3 \pm 12,5$ года и 5 с *пищеводом Баррета*—5 мужчин, средний возраст $34,2 \pm 9,8$ года. Контрольную группу составляли 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы и не имеющих эндоскопических и клинических признаков ГЭРБ.

Всем включенным в анализ лицам проведено клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска развития ГЭРБ, эзофагогастродуоденоскопию и 24-часовую рН-импедансометрию пищевода. При помощи метода проточной цитофлуориметрии были определены уровни 7 цитокинов: двух противовоспалительных—ИЛ-4 и ИЛ-10, трех провоспалительных—ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α и двух цитокинов, которые могут проявлять как противовоспалительную, так и провоспалительную активность в зависимости от условий (бивалентных)—ИЛ-2 и ИЛ-6. Так как цитокины являются биологическими медиаторами, на уровень которых могут оказывать влияние внешние и внутренние факторы, мы очень серьезно подошли к критериям включения и исключения пациентов из исследования. В частности, исключались лица с обострениями сопутствующих заболеваний или острыми заболеваниями, имевшими место в предшествующие 14 дней до включения в исследование, пациенты с тяжелой сопутствующей

сomatic патологией—сердца и сосудов, легких, почек, поджелудочной железы, печени, воспалительными заболеваниями кишечника—болезнь Крона, язвенный колит, системными заболеваниями соединительной ткани.

Клиническая часть работы выполнена на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, лабораторная часть (определение уровня циркулирующих цитокинов)—в лаборатории клеточных биотехнологий на базе кафедры патологической физиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Протокол исследования одобрен Локальным комитетом по этике.

Для статистического анализа полученных результатов использовался пакет программ статистической обработки данных R (Bell Laboratories, США). Качественные признаки описывались с помощью $M \pm SD$ (среднее арифметическое $\pm$ среднее квадратическое отклонение). Для оценки статистической достоверности различий между группами применяли t -критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок (при нормальном характере распределения), критерий Вилкоксона (при распределении, отличном от нормального), точный критерий Фишера (одно- или двусторонний). Статистически значимым уровнем различий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа использовалась τ -корреляция Кендала (ранговые показатели). При этом принято, что если модуль корреляции $|\tau| \leq 0,25$ —корреляция слабая; $0,25 < |\tau| < 0,75$ —корреляция умеренная; $|\tau| \geq 0,75$ —корреляция сильная.

Результаты исследования

В таблице приведены показатели цитокинов у обследуемых с различными формами ГЭРБ и здоровых добровольцев.

Содержание цитокина ИЛ-2 было достоверно выше у пациентов с *пищеводом Баррета* по сравнению с больными НЭРБ ($p = 0,003$), эрозивно-язвенным эзофагитом ($p = 0,016$) и здоровыми добро-

Уровень циркулирующих цитокинов у пациентов с НЭРБ, эрозивно-язвенным эзофагитом и *пищеводом Баррета*, пг/мл

Цитокин	НЭРБ	Эрозивно-язвенный эзофагит	Пищевод Баррета	Здоровые добровольцы
ИЛ-2	$6,13 \pm 0,72$	$9,18 \pm 1,33$	$12,89 \pm 1,76$	$5,39 \pm 1,19$
ИЛ-4	$4,48 \pm 0,39$	$7,71 \pm 3,16$	$16,29 \pm 1,44$	$2,52 \pm 0,32$
ИЛ-6	$4,42 \pm 0,84$	$5,04 \pm 0,77$	$5,42 \pm 0,38$	$7,44 \pm 0,70$
ИЛ-8	$7,58 \pm 0,36$	$18,10 \pm 0,97$	$3,62 \pm 0,37$	$2,49 \pm 0,31$
ИЛ-10	$3,62 \pm 0,37$	$5,88 \pm 0,84$	$8,90 \pm 0,79$	$1,99 \pm 0,24$
ИФН- γ	$34,17 \pm 28,32$	$76,12 \pm 81,83$	$13,77 \pm 12,23$	$24,81 \pm 10,88$
ФНО- α	$8,11 \pm 0,39$	$16,38 \pm 1,29$	$7,20 \pm 0,30$	$2,06 \pm 0,28$

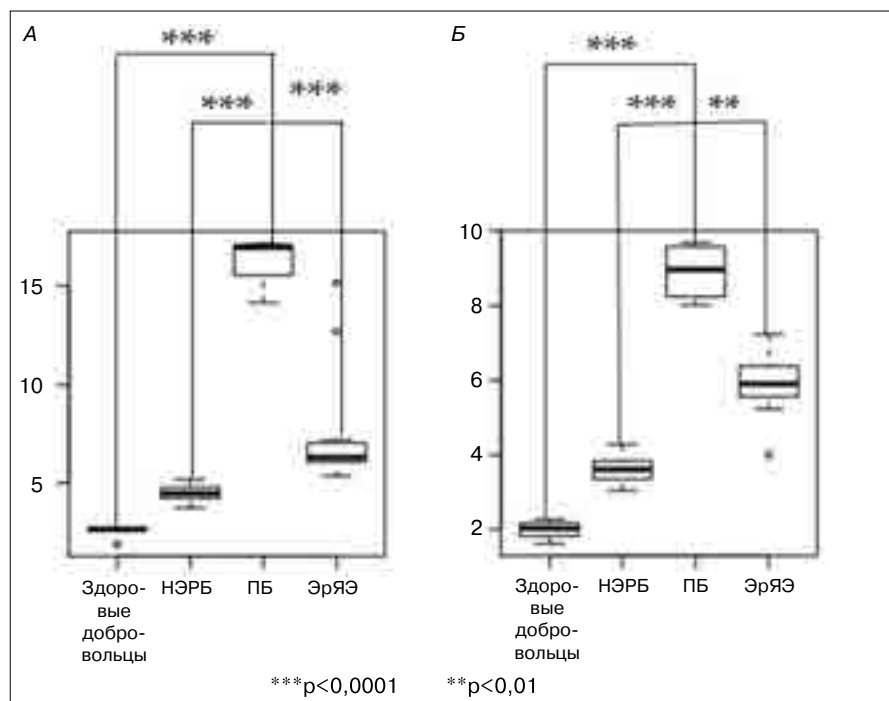


Рис. 1. Показатели ИЛ-4 (А) и ИЛ-10 (Б) у пациентов с различными формами ГЭРБ

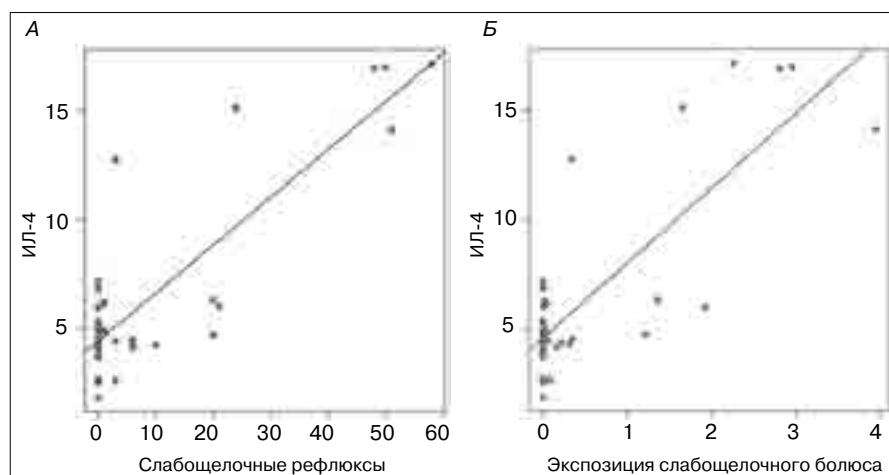


Рис. 2. Корреляции между уровнем ИЛ-4, общим количеством слабощелочных рефлюксов (А) и экспозицией слабощелочного болюса (Б)

вольцами ($p=0,0007$). ИЛ-2 представляет собой бивалентный цитокин, который способен обнаруживать как противо-, так и провоспалительную активность. В настоящем исследовании он проявил противовоспалительные свойства. Важно отметить, что уровень ИЛ-2 положительно коррелировал с показателями двух других противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4 ($\tau=0,81$) и ИЛ-10 ($\tau=0,72$).

ИЛ-6 также является бивалентным цитокином, однако в отличие от ИЛ-2, который проявил противовоспалительную активность, показатели данного цитокина были достоверно выше у здоровых добровольцев по сравнению с группой больных с ПБ ($p=0,0004$), эрозивно-язвенны-

ми поражениями пищевода ($p<0,0001$) и пациентами с НЭРБ ($p<0,0001$).

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно выше у больных с пищеводом Баррета по сравнению со здоровыми добровольцами ($p=0,0005$), пациентами с НЭРБ ($p=0,001$) и эрозивно-язвенным эзофагитом ($p<0,0001$) — рис. 1А. Корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляцию ($\tau=0,48$) между уровнем ИЛ-4, общим количеством *слабощелочных рефлюксов* (СЩР) и экспозицией слабощелочного болюса ($\tau=0,50$) — рис. 2. Это особенно интересно в контексте того, что у больных с ПБ значительно чаще по сравнению с пациентами с НЭРБ и эрозивно-язвенным эзофагитом диагностировались СЩР ($p=0,01$).

Уровень одного из основных провоспалительных цитокинов — ИЛ-8 был достоверно выше ($p<0,0001$) у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с пациентами с НЭРБ, ПБ и здоровыми добровольцами — рис. 3А. Выявлена сильная корреляция ($\tau=0,76$) между уровнем ИЛ-8 и общим числом кислых рефлюксов и умеренная корреляция между ИЛ-8 и экспозицией кислого болюса ($\tau=0,42$) — рис. 4, что приобретает большой смысл с учетом того, что у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом число кислых рефлюксов выше ($p<0,0001$) по сравнению с другими группами.

Анализ показал, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 достоверно выше в группе пациентов с ПБ по сравнению со здоровыми добровольцами ($p=0,0005$), больными НЭРБ ($p<0,0001$) и эрозивно-язвенным эзофагитом ($p=0,015$) — рис. 1Б. Обнаружена корреляция между уровнем ИЛ-10, общим числом СЩР ($\tau=0,50$) и экспозицией слабощелочного болюса ($\tau=0,51$), что, как и в случае с ИЛ-4, доказывает взаимосвязь между пищеводом Баррета, преобладанием у пациентов слабощелочных рефлюксов и Th2-иммунным ответом. Такая прямая связь

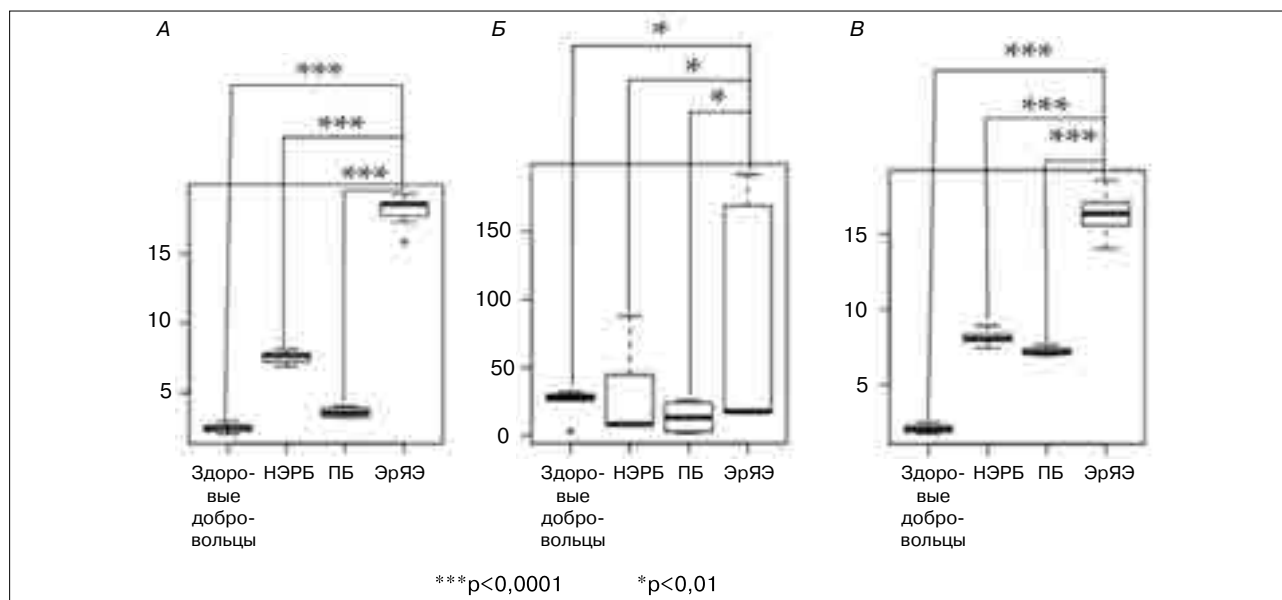


Рис. 3. Показатели ИЛ-8 (А), ИФН-γ (Б) и ФНО-α (В) у пациентов с различными формами ГЭРБ

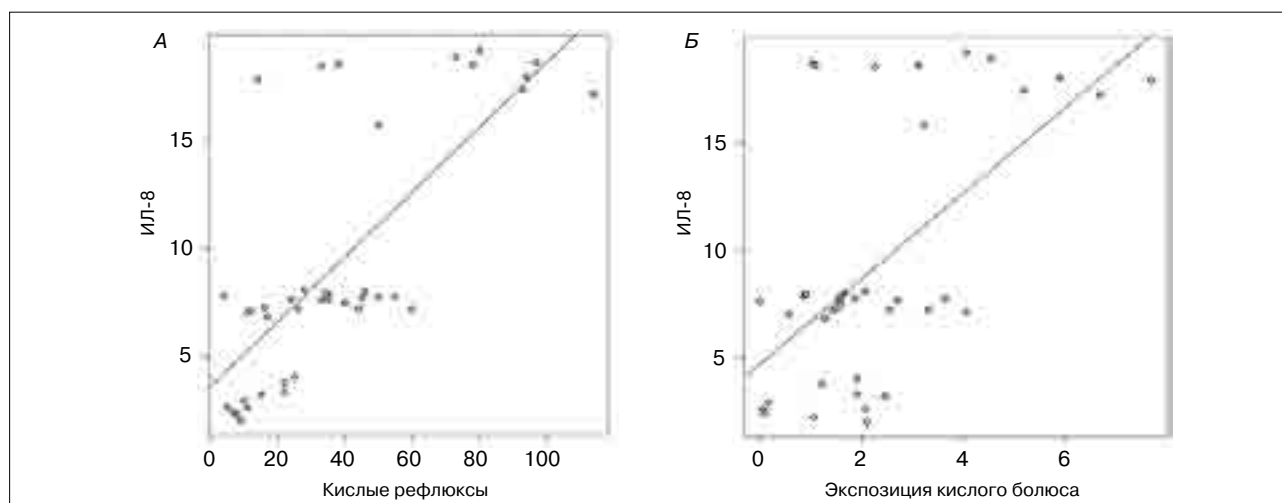


Рис. 4. Корреляции между уровнем ИЛ-8, общим количеством кислых рефлюксов (А) и экспозицией кислого болюса (Б)

подтверждается и выявленной сильной корреляцией между уровнем двух основных противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10 ($\tau=0,85$) — рис. 5.

Уровень ИФН-γ был достоверно выше у больных эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с пациентами с ПБ ($p=0,03$) и здоровыми добровольцами ($p=0,046$) — рис. 3Б.

Показатели провоспалительного цитокина ФНО-α были достоверно выше ($p<0,0001$) у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями пищевода по сравнению с контрольной группой, больными НЭРБ и теми, кто имел пищевод Баррета — рис. 3В. Выявлена положительная корреляция ($\tau=0,69$) между уровнем ФНО-α, общим числом кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса ($\tau=0,48$), которые, как уже отмечалось ранее, заметно выше у пациентов с эрозивно-

язвенным эзофагитом. Учитывая же тот факт, что уровни ФНО-α и ИЛ-8 коррелируют между собой ($\tau=0,88$), наглядно подтверждается положительная связь между преобладанием провоспалительного ответа у данных пациентов и повышением числа кислых рефлюксов (рис. 6).

При сопоставлении показателей содержания цитокинов с клинической картиной заболевания была найдена характерная особенность — достоверная корреляция высокого уровня ИЛ-8 с частотой рецидивирования эрозивного эзофагита в течение 2 лет, несмотря на проводимую терапию. Анализ показал, что с повышением уровня ИЛ-8 пропорционально возрастает частота рецидивирования эрозивного поражения слизистой пищевода ($p<0,001$). Так, при концентрации ИЛ-8 от 5 до 10 пг/мл рецидив наблюдался в 10–40% случаев, тогда как при уровне от 15 до 20 пг/мл — у 80% больных (рис. 7).

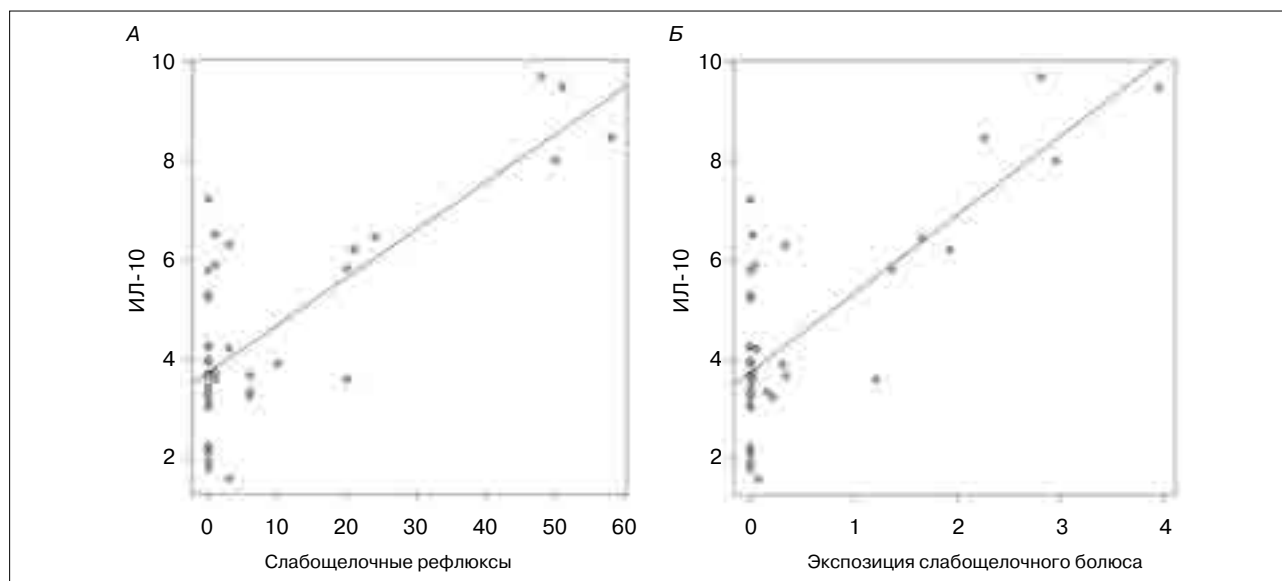


Рис. 5. Корреляции между уровнем ИЛ-10, общим количеством слабощелочных рефлюксов (А) и экспозицией слабощелочного болюса (Б)

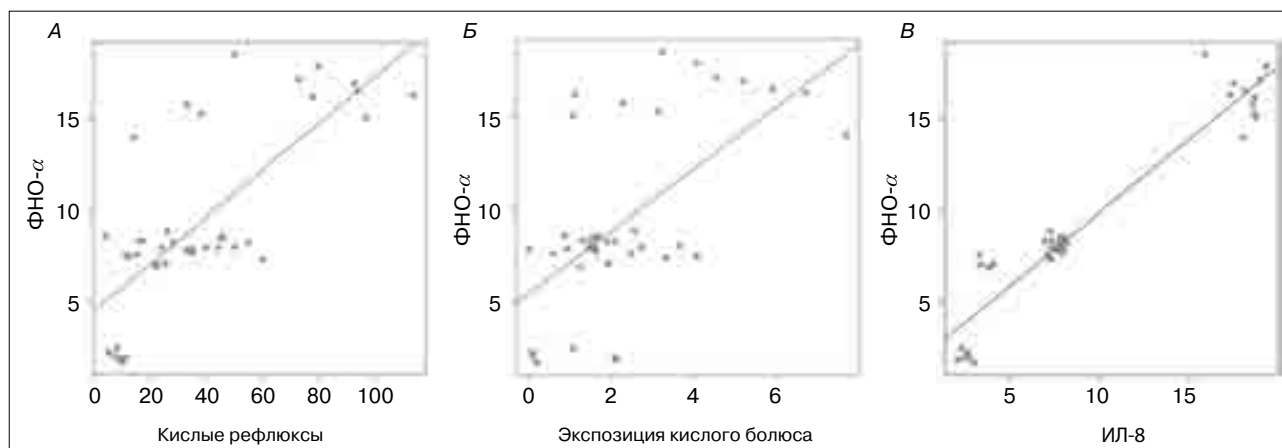


Рис. 6. Корреляции между уровнем ФНО-α, общим количеством кислых рефлюксов (А), экспозицией кислого болюса (Б) и ИЛ-8 (В)

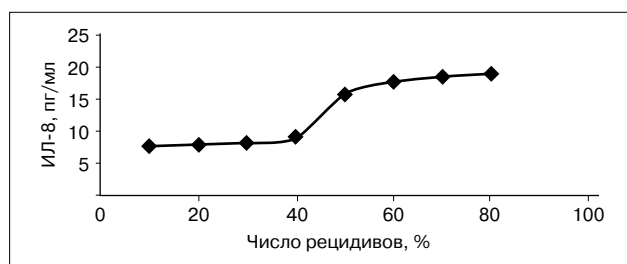


Рис. 7. Частота рецидивирования эрозивного эзофагита в зависимости от уровня ИЛ-8

Обсуждение результатов исследования

Целью настоящего исследования было изучение у пациентов с ГЭРБ системного иммунного ответа. Для этого мы определяли сывороточную концентрацию цитокинов: провоспалительных (ИЛ-8, ИФН-γ, ФНО-α), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) и бивалентных (ИЛ-2, ИЛ-6). Установлено, что у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, по сравнению с больными с ПБ и НЭРБ преобладает продукция указанных провоспалительных цитокинов, что говорит о развитии у этих больных Th1-иммунного ответа.

В противоположность этому у пациентов с ПБ по сравнению с больными эрозивно-язвенным эзофагитом, НЭРБ и здоровыми лицами была достоверно выше продукция обоих противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). Такие результаты свидетельствуют о преобладании у больных с пищеводом Баррета Th2-иммунного ответа.

Выполнение корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь между системным иммунным ответом у пациентов с ГЭРБ и показателями 24-часовой рН-импедансометрии пищевода.

Выполнение корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь между системным иммунным ответом у пациентов с ГЭРБ и показателями 24-часовой рН-импедансометрии пищевода.

да. Оказалось, что концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНО- α) коррелировала с общим числом кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, тогда как уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) коррелировал с общим количеством слабощелочных рефлюксов ($\tau=0,48$) и экспозицией слабощелочного болюса. Среди изученных литературных источников мы не обнаружили работ, которые были посвящены сопоставлению экспрессии цитокинов, показателей 24-часовой рН-импедансометрии пищевода и формы ГЭРБ. Таким образом, нами впервые был проведен корреляционный анализ между этими данными и найдены вышеописанные корреляции.

В ходе исследования выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-8 и частотой рецидивирования эрозивного эзофагита. Показано, что с увеличением сывороточной концентрации ИЛ-8 пропорционально возрастает число рецидивов эрозивного эзофагита в течение двух лет, несмотря на проводимое лечение. При изучении данных литературы была найдена только одна работа, в которой продемонстрировано, что у больных с высоким уровнем ИЛ-8, измеренным в слизистой пищевода в течение трех лет, происходило рецидивирование эрозивного эзофагита [10]. Таким образом, по результатам

настоящего исследования впервые установлено, что ИЛ-8, обнаруживаемый в системном кровотоке, может быть использован в качестве маркера, предопределяющего течение ГЭРБ.

Выводы

Выявлена зависимость уровня цитокинов от формы ГЭРБ. У пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом по сравнению с больными НЭРБ и пищеводом Баррета преобладает продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α , свидетельствующая о развитии Th1-иммунного ответа. У пациентов с пищеводом Баррета повышена экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, указывающая на формирование Th2-иммунного ответа организма.

Высокий уровень ИЛ-8 ассоциирован с увеличением частоты рецидивирования эрозивного эзофагита в течение двух лет, несмотря на проводимую терапию.

Уровень ФНО- α и ИЛ-8 коррелирует с общим количеством кислых рефлюксов и экспозицией кислого болюса, а уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 — с общим числом слабощелочных рефлюксов и экспозицией слабощелочного болюса.

Список литературы

1. El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J., Fitzgerald S., Tran T., Kramer J.R. Obesity increases esophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56:749-55.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. М., 2010.
2. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Manual for doctors. M., 2010.
3. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги алгинатом: результаты многоцентрового исследования ВИА АПИА. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2010; 6:70-6.
3. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Dzhalay G.S., Butov M.A., Abdulkhakov R.A., Yermolina Ye.Yu., Tarasova L.V., Safonova O.V., Firsova L.D., Kozhurina T.S. Improvement of quality of life by relief and prevention of heartburn using alginates: data of multicenter study VIA APIA. *Eksperim klin gastroenterol* 2010; 6:70-6.
4. Маев И.В., Вьючкова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. *Лечащий врач* 2004; 4:10-4.
4. Mayev I.V., Vyuchkova Ye.S., Schekina M.I. Gastroesophageal reflux disease - disease of XXI century. *Lech vrach* 2004; 4:10-4.
5. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф дис ... д-ра мед наук. М., 2008. 48 с.
5. Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis, treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. M., 2008. 48 p.
6. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Тер арх* 2015; 2:85-9.
6. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Insufficient treatment response to proton pump inhibitors: causes and management approach. *Ter arkh* 2015; 2:85-9.
7. Bytzer P., van Zanten S.V., Mattsson H., Wernersson B. Partial symptomresponse to proton pump inhibitors in patients with nonerosive reflux disease or reflux esophagitis — a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:635-43.
8. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(39):6529-35.
9. Булгаков С.А. Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция. *Фарматека* 2012; 13:62-6.
9. Bulgakov S.A. The phenomenon of night acid breakthrough during treatment with proton pump inhibitors and its therapeutic correction. *Pharmateca* 2012; 13:62-6.
10. Isomoto H., Inoue K., Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:410-1.
11. Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Tanigawa T., Watanabe K., Watanabe T., Tominaga K., Wei M., Wanibuchi H., Arakawa T. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. *J Gastroenterol* 2011; 46(7):883-93.
12. Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z. Expression of IFN- γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci* 2011; 56(10):2865-70.

Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.С. Бордин, О.Б. Янова, О.И. Березина, Е.В. Трейман

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы

Advantages of alginate and PPI combination in relief of heartburn and regurgitation during the first days of treatment of gastroesophageal reflux disease

D.S. Bordin, O.B. Yanova, O.I. Berezina, Ye.V. Treyman

Moscow Clinical scientific center, Department of public health services of Moscow, Central Scientific Research Institute of Gastroenterology

Цель исследования. Оценить преимущества совместного приема ингибитора протонной помпы (ИПП) и альгинатов перед монотерапией ИПП в скорости купирования симптомов в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследовано 96 больных ГЭРБ. Всех беспокоила изжога, 41 пациента — регургитация. Симптомы оценивали до начала и ежедневно в процессе терапии по шкале Likert. Оценку самочувствия проводили с помощью *визуально-аналоговой шкалы* (ВАШ) до начала, на 7-й и 14-й дни лечения. Больные первой группы (46 человек, из них мужчин 19, средний возраст $50,2 \pm 12,7$ года) получали комбинированную терапию: пантопразол 40 мг в сутки и альгинат — Гевискон Двойное Действие (Гевискон ДД) в дозе 20 мл 4 раза в сутки в 1-й и 2-й дни лечения, затем в режиме «по требованию».

Aim of investigation. To estimate advantages of combined intake of proton pump inhibitor (PPI) and alginate in comparison to monotherapy by PPI in terms of symptom relief in the first days of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) treatment.

Material and methods. Overall 96 patients with GERD were investigated. All patients complained of heartburn, 41 patients had regurgitation. Symptoms were estimated by Likert scale prior to onset of therapy and daily during treatment course. General well-being was evaluated by *visual-analog scale* (VAS) prior to therapy, at the 7th and 14th days of treatment. The first group (46 patients, 19 males, mean age — $50,2 \pm 12,7$ years) received combined therapy by pantoprazole 40 mg/day and alginate (Gaviscon DD) 20 ml qid at the 1st and 2nd days of treatment followed by «on demand» mode. The second group (50 patients, 22 males, mean

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. Контактная информация: d.bordin@mknc.ru; 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

Bordin Dmitry S. — MD, PhD, head of department of pancreatic, biliary and upper GI diseases, Moscow Clinical scientific center. Contact information: d.bordin@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86

Янова Оксана Борисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. Контактная информация: o.yanova@mknc.ru; 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

Yanova Oksana B. — MD, head of department of upper GI diseases, Moscow Clinical scientific center. Contact information: o.yanova@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86

Березина Ольга Игоревна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

Berezina Olga I. — MD, research associate, department of upper GI diseases, Moscow Clinical scientific center

Трейман Елена Владимировна — младший научный сотрудник отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

Treyman Yelena V. — junior research associate, department of upper GI diseases, Moscow Clinical scientific center

Пациентам второй группы (50 человек, из них мужчин 22, средний возраст $51,3 \pm 14,4$ года) назначали пантопразол 40 мг в сутки. Всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия.

Результаты. В 1-й день лечения изжога была купирована у 61% больных первой группы и у 14% — во второй ($p < 0,001$), на 2-й день — у 63 и у 20% ($p < 0,001$). На 3-й день (альгинат в режиме «по требованию») изжога отсутствовала у 48% больных первой группы и 44% — во второй ($p = 0,8$). Регургитация в 1-й день терапии не беспокоила 78% больных первой группы и сохранялась у всех исходно испытывавших ее пациентов второй группы ($p < 0,001$), на 2-й день была купирована у 83 и 22% больных соответственно ($p < 0,001$), на 3-й день — у 67 и 22% ($p = 0,01$). После 4-го дня межгрупповые отличия отсутствовали.

К 7-му дню лечения в первой группе показатель самочувствия по ВАШ увеличился с $57,3 \pm 9,7$ до $78,1 \pm 11,2$ мм ($p < 0,001$), во второй — с $54,9 \pm 14,9$ до $67,0 \pm 15,2$ мм ($p < 0,001$). Межгрупповая разница показателя на 7-й день была достоверна ($p < 0,001$). К 14-му дню отличие исчезло ($78,8 \pm 9,7$ мм против $75,6 \pm 12,5$ мм, $p = 0,1$).

Выводы. Проведенное исследование показало преимущества комбинированной терапии в первые дни лечения ГЭРБ как в скорости купирования симптомов, так улучшения самочувствия.

Ключевые слова: ГЭРБ, изжога, регургитация, самочувствие, пантопразол, ИПП, альгинат (Гевискон), комбинированная терапия.

age $51,3 \pm 14,4$ year) received pantoprazole 40 mg per day. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy.

Results. At the 1st day of treatment heartburn has been completely relived in 61% of patients of the first group and in 14% — of the second ($p < 0,001$), at the 2nd day — in 63% and 20% ($p < 0,001$). At the 3rd day (alginate in «on demand» mode) the heartburn was absent in 48% of patients of the first group and in 44% — of the second ($p = 0,8$). Regurgitation at the 1st day of treatment was relieved in 78% of patients of the first group and remained in all patients of the second group, who initially complained of it ($p < 0,001$), at the 2nd day it stopped in 83% and 22% of patients respectively ($p < 0,001$), at the 3rd day — in 67% and 22% ($p = 0,01$). After the 4th day there were no intergroup differences.

At the 7th day of treatment according to VAS well-being score in the first group increased from $57,3 \pm 9,7$ to $78,1 \pm 11,2$ mm ($p < 0,001$), in the second — from $54,9 \pm 14,9$ to $67,0 \pm 15,2$ mm ($p < 0,001$). The intergroup differences of the score at the 7th day was statistically significant ($p < 0,001$). By the 14th day difference disappeared ($78,8 \pm 9,7$ mm vs $75,6 \pm 12,5$ mm, $p = 0,1$).

Conclusions. This study has demonstrated advantages of the combined therapy in the first days of GERD treatment in decreased terms relief of symptoms and improvement of state of health.

Key words: GERD, heartburn, regurgitation, state of health, pantoprazole, PPI, alginate (Gaviscon), combined therapy.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Ведущими симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка), в связи с чем одной из основных задач медикаментозного лечения являются их быстрое устранение и контроль [1].

Изжога (чувство жжения, по ощущениям поднимающееся из эпигастральной области или нижней части грудной клетки вверх к шее) существенно ухудшает самочувствие и качество жизни больного, поэтому скорость и эффективность ее устранения рассматриваются как важнейшие факторы, влияющие на удовлетворенность больного лечением и его приверженность выполнению рекомендаций врача (комплаенс) [2].

Препаратами выбора для лечения ГЭРБ являются *ингибиторы протонной помпы (ИПП)*, обеспечивающие эффективный контроль симптомов и заживление повреждений слизистой оболочки пищевода. Однако ИПП не способны быстро купировать симптомы, которые зачастую продолжают беспокоить больных в первые дни лечения. Средствами скорой помощи при изжоге являются

антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты) [3, 4]. Основной эффект альгинатов — (Гевискон) состоит в физическом устранении рефлюкса путем формирования невсасывающегося гелевого барьера («альгинатного плот»). При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [5].

Отсутствие фармакокинетического взаимодействия ИПП и альгинатов [6] делает возможным совместный прием этих препаратов, однако преимущества комбинированной терапии в начале лечения больных ГЭРБ требуют уточнения.

На базе отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра было выполнено исследование с целью оценки преимуществ комбинации ИПП и альгинат-антацидного препарата перед монотерапией ИПП в первые дни лечения ГЭРБ.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 96 больных с клинико-эндоскопической картиной ГЭРБ. Обязательным критерием включения в анализ было наличие изжоги. В исследование не вклю-

Таблица 1

Общие сведения о больных, включенных в исследование

Показатель	Первая группа, n=46	Вторая группа, n=50	p
Пол, абс. число (%):			
мужчины	19 (41,3)	22 (44)	0,9
женщины	27 (58,7)	28 (56)	0,9
Возраст, годы ($M \pm SD$)	50,2 $\pm$ 12,7	51,3 $\pm$ 14,4	0,9
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm SD$)	26,7 $\pm$ 2,8	26,7 $\pm$ 3,3	0,9
Рефлюкс-эзофагит (Лос Анджелесская классификация), абс. число (%):			
0	27 (58)	27 (54)	0,8
A	10 (21,7)	11 (22)	0,9
B	7 (15)	7 (14)	0,9
C	2 (4,3)	5 (10)	0,5
Пищевод Баррета	4 (8,7)	3 (6)	0,8
ГПОД	21(45,6)	28 (56)	0,4

Таблица 2

Характеристика симптомов в группах ГЭРБ до начала терапии

Симптом	Первая группа, n=46		Вторая группа, n=50	
	Число пациентов	Выраженность симптома	Число пациентов	Выраженность симптома
Изжога	46 (100%)	2,3 $\pm$ 0,6	50 (100%)	2,4 $\pm$ 0,7*
Регургитация	18 (39%)	1,9 $\pm$ 0,4	23 (46%)	2,2 $\pm$ 0,6**

*p¹ Выраженность изжоги в первой и второй группе = 0,8**p² Выраженность регургитации в первой и второй группе = 0,7

чались: лица, принимавшие ИПП, прокинетики и/или блокаторы H₂-рецепторов гистамина менее чем за 14 дней до визита, пациенты с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественными новообразованиями, беременные и кормящие матери.

Всем обследуемым до начала терапии выполнялось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Для оценки рефлюкс-эзофагита использовалась Лос-Анджелесская эндоскопическая классификация 1994 г. [7].

Первую группу составили 46 пациентов, получавших комбинированную терапию: пантопразол 40 мг в сутки (за 30 мин до завтрака) и альгинатсодержащий антацид — Гевискон Двойное Действие (Гевискон ДД) в дозе 20 мл 4 раза в сутки через 30–40 мин после приема пищи и перед сном в первые два дня лечения. Начиная с 3-го дня больным предлагалось принимать Гевискон в той же дозе в режиме «по требованию» при возникновении изжоги несмотря на ежедневный прием пантопразола. Факт и кратность приема Гевискона больной должен был отмечать в индивидуальном дневнике пациента. Во **второй группе** (50 человек) назначалась монотерапия пантопразолом в дозе 40 мг в сутки (за 30 мин до завтрака).

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления *грыжи пищеводно-го отверстия диафрагмы* (ГПОД) и пищевода Баррета, а также по выраженности рефлюкс-эзофагита (табл. 1).

Пациенты вели дневник, в котором до начала терапии и ежедневно на фоне лечения отмечали кратность приема препаратов, выраженность симптомов ГЭРБ (изжога, регургитация) по 3-балльной шкале Likert: 0—симптом отсутствует, 1—слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени, 2—умеренно выраженный симптом, 3—значительно выраженный симптом. Частота выявления и средние оценки выраженности изжоги и регургитации до начала терапии в исследуемых группах не отличались (табл. 2).

Оценка качества жизни проводилась с использованием 100 мм *визуально-аналоговой шкалы* (ВАШ) до начала, на 7-й и 14-й дни терапии: 0 мм—предельно низкое качество жизни, а 100 мм—самая высокая оценка.

Для систематизации и анализа полученных результатов создана электронная база данных. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика» с учетом нормальности распределения признака. Использовали однофакторный

дисперсионный анализ, критерий χ^2 , t -критерий Стьюдента. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют, что комбинированная терапия имела значимое преимущество в 1-е и 2-е сутки: изжога была купирована у 61 и 63% больных первой группы и у 14 и 20% во второй соответственно ($p < 0,001$). Столь существенное отличие обеспечивалось быстрым антирефлюксным эффектом Гевискона. После отмены планового приема альгината на 3-и сутки лечения количество пациентов без изжоги в первой группе уменьшилось до 48% и не отличалось от показателя во второй группе (44%) — $p = 0,8$.

Доля больных с купированной изжогой в обеих группах нарастала в течение первой недели лечения. К 7-му дню терапии не испытывали изжогу 83% больных в первой группе и 80% — во второй. При продолжении лечения к 14-му дню количество пациентов с купированной изжогой достигло 85 и 86% соответственно.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что комбинированная терапия в первые два дня лечения имела значимое преимущество и в устранении регургитации — соответственно у 78 и 83% больных первой группы и у 0 и 22% — во второй ($p < 0,001$). После отмены планового приема альгината на 3-и сутки лечения доля пациентов без регургитации в первой группе уменьшилась до 67% в сравнении с 22% во второй группе, что также имело статистически значимые отличия ($p = 0,01$). С 4-х суток приема препаратов статистически значимых межгрупповых отличий не выявлено.

Динамика интенсивности изжоги до и на фоне терапии по 3-балльной шкале Likert показана на рис. 3. До начала лечения средний показатель интенсивности изжоги в группах не отличался ($2,3 \pm 0,6$ и $2,4 \pm 0,7$, $p = 0,8$). В 1-е сутки лечения в группе больных, получавших комбинацию пантопразола и альгината, интенсивность изжоги значимо снизилась до $0,4 \pm 0,5$ балла, в то время как при монотерапии ИПП была выше и составила $1,8 \pm 0,9$ балла ($p < 0,001$). Отличия оставались достоверными на 2-й и 3-й дни лечения, после чего нивелировались на фоне развития эффекта пантопразола.

Динамика интенсивности регургитации до и на фоне терапии по 3-балльной шкале Likert отражена на рис. 4. До начала лечения средний показатель интенсивности регургитации в группах не имел статистически значимой разницы ($1,9 \pm 0,4$ и $2,2 \pm 0,6$; $p = 0,7$). В 1-е сутки терапии у больных, получавших комбинацию пантопразола и альгината, интенсивность регургитации значимо снизилась

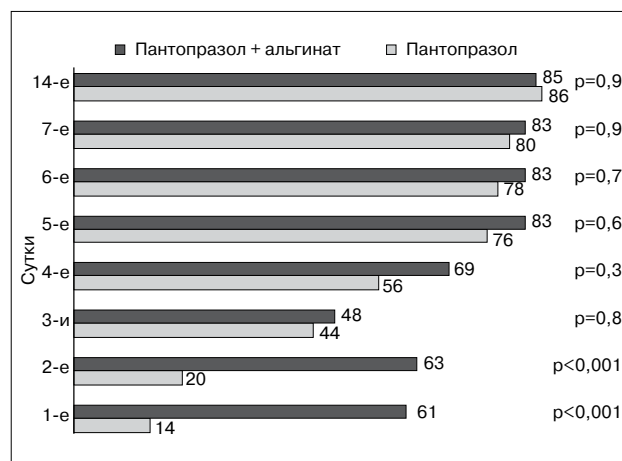


Рис. 1. Доля больных (%) с устраненной изжогой в первые 14 дней терапии в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию

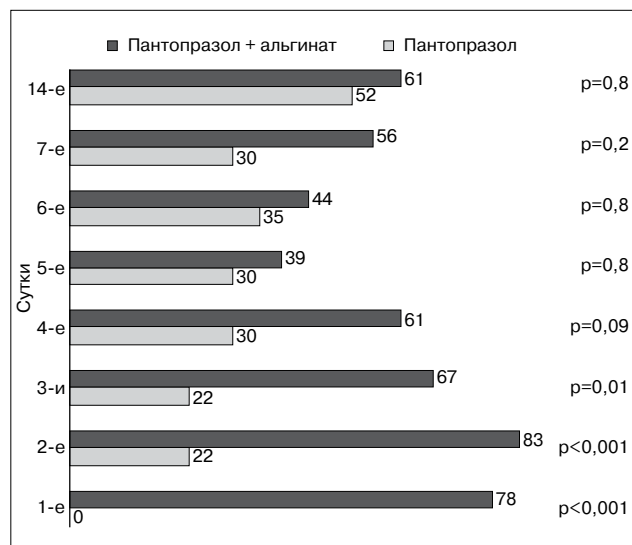


Рис. 2. Доля больных (%) с устраненной регургитацией в первые 14 дней терапии в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию

до $0,2 \pm 0,3$ балла, а в группе получавших монотерапию ИПП была выше и составила $1,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$). Отличия оставались достоверными в первые три дня терапии.

Средний срок купирования регургитации у больных из группы получавших монотерапию пантопразолом составил $11,12 \pm 2,6$ дня, тогда как у больных, получавших комбинированную терапию, $6,2 \pm 2,9$ дня ($p = 0,03$).

Результаты исследования качества жизни по ВАШ до лечения в группах не отличались (рис. 5). На фоне терапии отмечался достоверный прирост данного показателя в обеих группах: в первой с $57,3 \pm 9,7$ до $78,1 \pm 11,2$ мм ($p < 0,001$), во второй — с $54,9 \pm 14,9$ до $67,0 \pm 15,2$ мм ($p < 0,001$). Вместе с тем к 7-му дню лечения наблюдалось достоверное преимущественное увеличение в группе ком-

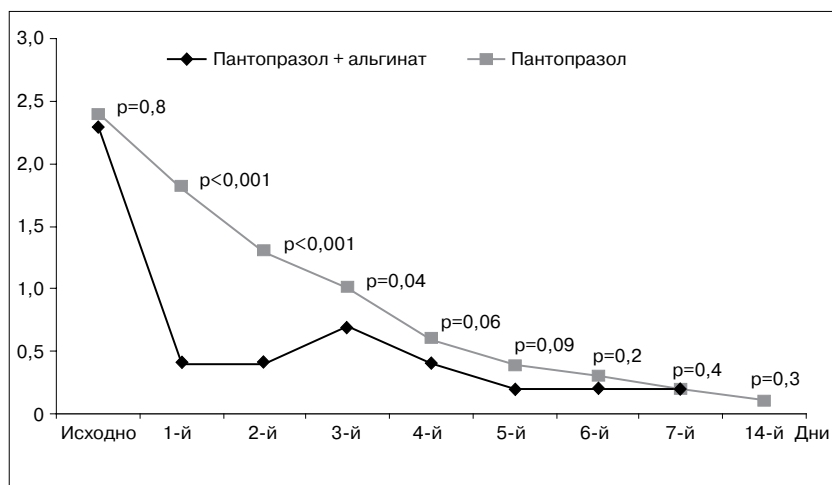


Рис. 3. Динамика интенсивности изжоги (по 3-балльной шкале Likert) в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию в течение 14 дней лечения

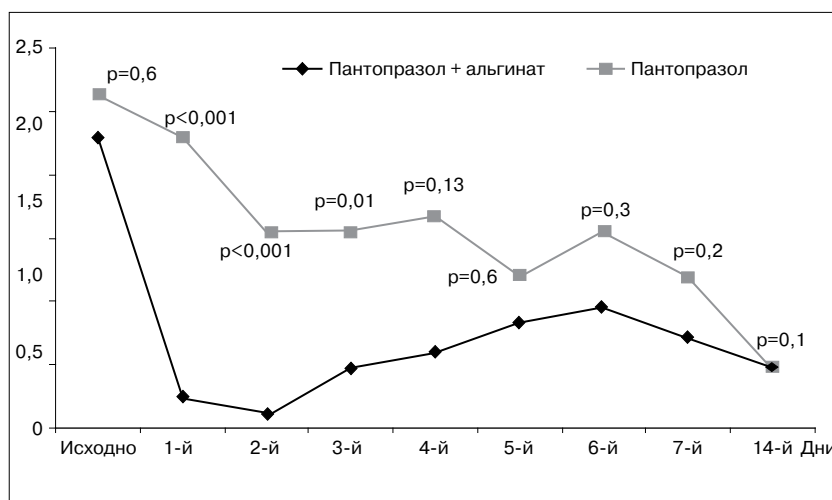


Рис. 4. Динамика интенсивности регургитации (по 3-балльной шкале Likert) в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию в течение 14 дней лечения

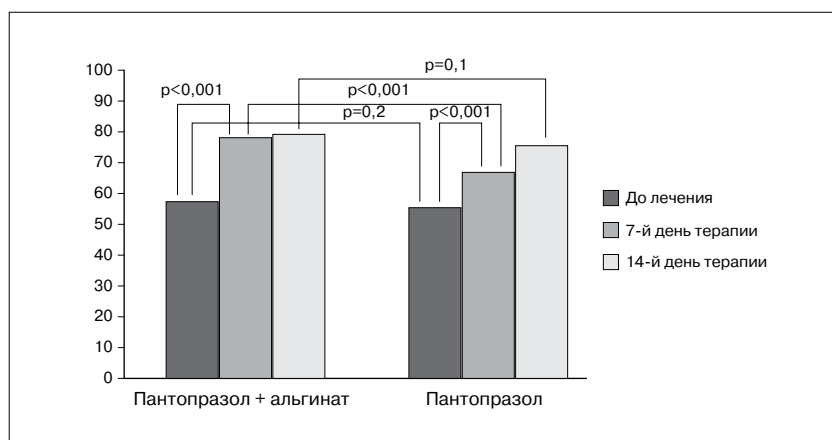


Рис. 5. Динамика качества жизни по визуально-аналоговой шкале (мм) в группах больных, получавших монотерапию ИПП и комбинированную терапию к 7-му и 14-му дню лечения

бинированной терапии ($78,1 \pm 11,2$ против $67,0 \pm 15,2$ мм, $p < 0,001$). К 14-му дню отличие исчезло ($78,8 \pm 9,7$ и $75,6 \pm 12,5$ мм, $p = 0,1$).

Обсуждение результатов исследования

Изжога существенно ухудшает самочувствие и качество жизни больного. Ее влияние на качество жизни сопоставимо с таковым при ишемической болезни сердца и не зависит от наличия или отсутствия рефлюкс-эзофагита [8]. Жалобы на ежедневную или возникающую несколько раз в неделю изжогу сочетаются с нарушением сна, увеличением времени, затрачиваемого на работу, и снижением производительности труда [9]. Вот почему скорость и эффективность устранения изжоги рассматриваются как важнейшие факторы, влияющие на удовлетворенность больного лечением и комплаенс [22].

Препаратами выбора для лечения ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы. Их эффективность основана на подавлении кислотопродукции желудка, в результате чего уменьшается объем и снижается повреждающий потенциал «кислотного кармана» (слоя небуферизованной кислоты на поверхности желудочного содержимого после приема пищи), являющегося источником гастроэзофагеального рефлюкса. Это создает условия для прекращения симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода [10]. Показано, что вероятность ликвидации изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты, поэтому благоприятное влияние ИПП существенно выше, чем у H_2 -блокаторов и прокинетики [11]. ИПП наиболее эффективны для устранения рефлюкс-эзофагита и поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [12, 13].

Результаты лечения при длительном применении ИПП сопоставимы. Пантопразол выделяется среди ИПП благодаря особенностям метаболизма в системе цитохромов P-450, которые обеспечивают наименьший профиль лекар-

ственных взаимодействий, что делает пантопразол более безопасным при терапии ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией [14,15].

Между тем ИПП не предназначены для быстрого купирования симптомов ГЭРБ, поскольку в начале терапии их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. Первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, причем у большинства из них в течение первых двух дней лечения изжога не уменьшается [16]. Причина в механизме действия ИПП, основанном на том, что препарат вступает в ковалентную связь и необратимо блокирует только активные, встроенные в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки, протонные помпы. Динамическое равновесие наступает в среднем к 3-му дню терапии, когда заблокированными оказываются примерно 70% помп [17]. Ранее проведенное нами исследование показало, что средний срок купирования изжоги омепразолом составляет $5,6 \pm 2,1$ дня, лансопразолом — $5,0 \pm 2,0$, пантопразолом — $5,7 \pm 3,1$ дня [18].

Для быстрого купирования изжоги у больных ГЭРБ применяются антациды и препараты альгинатной кислоты. Антациды проявляют ряд химических свойств — обеспечивают нейтрализацию соляной кислоты в просвете пищевода и в «кислотном кармане», инактивируют пепсина, адсорбцию желчных кислот и т.д. Основным механизмом действия альгинатов (Гевискона) является физический антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, вследствие чего формируется невсасывающийся гелевый барьер («альгинатный плот»), который «плавает» на поверхности «кислотного кармана», смещая его от пищеводно-желудочного перехода и препятствуя возникновению рефлюкса [10]. При однократном приеме Гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [5].

Гевискон Двойное Действие сочетает физический антирефлюксный эффект альгината и нейтрализацию «кислотного кармана» антацидом: он быстро устраняет не только изжогу (в среднем через 3,0 мин) [19], но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [20]. Антирефлюксная эффективность альгинат-антацидного препарата показана по результатам суточного мониторингирования pH в пищеводе у больных ГЭРБ [21].

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [22]. В ходе многоцентрового исследования «ВИА АПИА» была доказана эффективность контроля симптомов ГЭРБ при курсовом лечении альгинатом: к 14-му дню изжога была стойко устранена у 84,2%, регургитация у 88,5% больных, что нашло отражение в значимом улучшении самочувствия и качества жизни больных [23]. При сравнительном исследовании эффективности альгината и омепразола при неэрозивной ГЭРБ отмечено отсутствие значимой разницы в устранении рефлюксных симптомов [24]. Установлено, что инициальная комбинированная терапия ИПП и альгинатсодержащим антацидом дает существенное преимущество в достижении быстрого клинического эффекта у больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Полное купирование симптомов с отсутствием изжоги 7 дней подряд и более достоверно чаще наблюдалось в группе комбинированного лечения, чем при монотерапии ИПП (56,7% против 25,7%, $p < 0,05$) [25].

Проведенное нами исследование демонстрирует преимущества комбинированного применения ИПП и альгинатов в начале терапии больных ГЭРБ. Дизайн исследования предусматривал плановый четырехкратный прием альгината только в первые два дня лечения, в последующие дни — «по требованию». При этом в группе комбинированной терапии доля больных без изжоги и регургитации была существенно выше, а интенсивность симптомов — достоверно ниже. Это объясняет значимое преимущество в приросте показателя качества жизни в этой группе пациентов к 7-му дню лечения, сопоставимом с таковым к 14-му дню монотерапии ИПП. Можно предположить, что плановый прием альгината в первые 5–7 дней лечения ИПП отличается большей эффективностью в купировании и контроле симптомов, чем 2-дневный.

Выводы

Таким образом, комбинация ИПП с альгинатом в первые дни лечения ГЭРБ обладает преимуществами как в скорости купирования симптомов, так в повышении уровня качества жизни больных.

Список литературы

1. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
2. Dent J., Armstrong D., Delaney B., Moayyedi P., Talley N.J., Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004; 53 (Suppl. 4):1-24.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. М., 2014. 23 с.
3. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al., Gastroesophageal reflux disease: Clinical guidelines. Russian Gastroenterological Association. М., 2014. 23 p.
4. Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 19(2):85-9.

4. *Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Samsonov A.A.* The role of modern antacid agents at acid-related diseases. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(2):85-9.
5. *Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О.В.* Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2009; 4:83-91.
5. *Bordin D.S., Masharova A.A., Firsova L.D., Kozhurina T.S., Safonova O.V.* Estimation of terms of effect onset and relief of heartburn at single intake of alginates at GERD. *Eksperim klin gastroenterol* 2009; 4:83-91.
6. *Dettmar P.W., Hampson F.C., Jain A., et al.* Administration of an alginate based gastric reflux suppressant on the bioavailability of omeprazole. *Indian J Med Res* 2006; 123(4):517-24.
7. *Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., et al.* Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2):172-80.
8. *Kulig M., Leodolter A., Vieth M., et al.* Quality of life in relation to symptoms in patient with gastroesophageal reflux disease - an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharm Ther* 2003; 18:767-76.
9. *Becher A., El-Serag H.* Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:618-27.
10. *Бордин Д.С.* «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тер арх* 2014; 2:76-80.
10. *Bordin D.S.* «Acid pocket» as pathogenic basis and therapeutic target at gastroesophageal reflux disease. *Ter arkh* 2014; 2:76-80.
11. *Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A., et al.* Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD002095.
12. *Holtmann G., Adam B., Liebrechts T.* Review article: the patient with gastroesophageal reflux disease--lifestyle advice and medication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:24-7.
13. *Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., et al.* Medical treatments for the maintenance therapy of reflux esophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2009, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
14. *Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S.* Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29(9):769-84.
15. *Маев И.В., Самсонов А.А., Годилов-Годлевский В.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т.* Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. *Клин мед* 2013; 5:15-21.
15. *Mayev I.V., Samsonov A.A., Godilo-Godlevsky V.A., Andreyev D.N., Dicheva D.T.* Drug interaction of proton pump inhibitors and clopidogrel at their combined intake. *Klin med* 2013; 5:15-21.
16. *McQuaid K.R., Laine L.* Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и мета-анализ клинических испытаний. *Клин гастроэнтерол гепатол (Русское издание)* 2008; 3:184-92.
17. *Sachs G., Shin J.M., Vagin O., Lambrecht N., Yakubov I., Munson.* The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(2):226-42.
18. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Сильвестрова С.Ю.* Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса. *Тер арх* 2012; 2:16-21.
18. *Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Firsova L.D., Silvestrova S.Yu.* Factors influencing efficacy of treatment of gastroesophageal reflux disease by proton pump inhibitors. *Ter arkh* 2012; 2:16-21.
19. *Strugala V., Dettmar P.W., Sarratt K., et al.* Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments. *J Int Med Res* 2010; 38:449-57.
20. *Kwiatkiewicz M., Roman S., Fareeduddin A., et al.* An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (1):59-66.
21. *Янова О.Б., Березина О.И., Ким В.А.* Эффективность нового альгинат-антацидного препарата Гевискон Двойное Действие в устранении постприандиального рефлюкса. *Лечащий врач* 2013; 4:74-6.
21. *Yanova O.B., Berezina O.I., Kim V.A.* Efficacy of new alginate-antacid drug Gaviscon Double Action in relief of postprandial reflux. *Lechaschy vrach* 2013; 4:74-6.
22. *Kapadia C.J., Mane V.B.* Raft-forming agents: antireflux formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 2007; 33(12):1350-61.
23. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С.* Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА». *Эксперим клин гастроэнтерол* 2010; 6:70-6.
23. *Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Dzhulay G.S., Butov M.A., Abdulkhakov R.A., Yeremina Ye.Yu., Tarasova L.V., Safonova O.V., Firsova L.D., Kozhurina T.S.* Improvement of quality of life by relief and prevention of heartburn using alginates: data of multicenter study VIA APIA. *Eksperim klin gastroenterol* 2010; 6:70-6.
24. *Chiu C.-T., Hsu C.-M., Wang C.-C., Chang J.-J., Sung C.-M., Lin C.-J., Chen L.-W., Su M.-Y., Chen T.-H.* Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(9):1054-64.
25. *Manabe N., Haruma K., Ito M., Takahashi N., Takasugi H., Wada Y., Nakata H., Katoh T., Miyamoto M., Tanaka S.* Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; 25(5):373-80.

Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени

К.В. Ивашкин, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Treatment response rate and life prognosis at autoimmune liver diseases

K.V. Ivashkin, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Провести сравнительный анализ современных исследований и охарактеризовать актуальные схемы лечения, а также сформулировать прогноз и особенности ответа на терапию у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями печени.

Основные положения. Диагностика и лечение — наиболее сложные и не до конца изученные аспекты аутоиммунных заболеваний печени. Благодаря крупным исследованиям клиницистами выработано некоторое понимание подходов к терапии таких больных. В статье описаны современные лечебные схемы и новые препараты, на которые возлагается большая надежда, а также сложности и альтернативные варианты терапии аутоиммунных заболеваний печени.

Заключение. Правильная и длительная (12–24 месяца) терапия аутоиммунных заболеваний в большинстве случаев позволяет достичь стойкого ответа и в несколько раз превосходит по эффективности короткие курсы (6–12 месяцев).

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдромы перекреста.

The aim of review. To carry out comparative analysis of modern studies, to characterize actual modes of treatment and to define prognosis and features of treatment response at various autoimmune liver diseases.

Key points. Diagnostics and treatment are the most complex and insufficiently investigated aspects of autoimmune liver diseases. Due to large studies, clinicians gain some understanding of approaches to therapy of these patients. Article presents up-to-date management algorithms and new promising agents, demonstrates complexities and alternative variants of treatment of autoimmune liver diseases.

Conclusion. Appropriate and long-term (for 12–24 months) therapy of autoimmune diseases in most cases allows to achieve sustained response and in several folds surpasses efficacy of short courses (6–12 months).

Key words: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndromes.

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Ivashkin Konstantin V. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: 2135833@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — аутоиммунные заболевания, характеризующиеся иммуноопосредованным повреждением ткани печени различной степени выраженности. Эту группу заболеваний можно по праву отнести к одной из самых интересных и в то же время самых трудных областей гепатологии. В настоящее время распространенность аутоиммунных заболеваний печени в мире варьирует от 50 до 200 случаев на 1 млн населения. Трудности в лечении указанной категории пациентов обусловлены двумя основными причинами. *Во-первых*, сложными механизмами патогенеза, характерными для данной группы заболеваний. *Во-вторых*, тем, что правильность диагностики, эффективность и своевременность лечения таких пациентов остаются неудовлетворительными.

Отдельно надо упомянуть о так называемых «синдромах перекреста» («overlap syndromes»). Синдром перекреста — иммунопатологическое состояние, характеризующееся одновременным наличием у больного симптомов двух различных аутоиммунных заболеваний печени. Следует отметить, что «синдромы перекреста» представляют не разные нозологические формы, а являются различными вариантами манифестации спектра клинических фенотипов, который присущ пациентам с аутоиммунным повреждением печени. Именно иммуноопосредованный гепатит (interface hepatitis) служит фундаментом всех «перекрестных синдромов» [1–3]. При этом клинические признаки одного из заболеваний всегда доминируют. Несмотря на высокую заболеваемость (18% больных с аутоиммунной патологией печени), до настоящего времени среди клиницистов нет единого мнения в вопросах диагностики и тактики лечения «синдромов перекреста».

Аутоиммунный гепатит

В статье речь пойдет преимущественно о терапии аутоиммунных заболеваний печени. Диагностика и лечение — наиболее сложные и не до конца изученные аспекты данной проблемы. Несмотря на это, благодаря крупным исследованиям, количество которых весьма невелико, клиницистам все же удалось разработать основы терапии аутоиммунных заболеваний, варианты альтернативных схем лечения, охарактеризовать круг осложнений.

Выбор тактики лечения пациентов с АИГ зачастую может представлять трудности из-за многообразия клинических форм заболевания, особенностей течения малосимптомных форм, непостоянства рекомендаций в отношении конечных целей лечения, отсутствия ответа на проводимую терапию и большого количества альтернативных иммуносупрессивных препаратов [4].

Терапия кортикостероидами рассматривается всеми специалистами как эффективный метод лечения аутоиммунного гепатита [5]. По данным исследований, у 80% пациентов преднизолон индуцирует клиническую, лабораторную и гистологическую ремиссию на протяжении 3 лет [6]; у 80% достигается 10–20-летняя продолжительность жизни [7]; цирроз печени редуцируется или предупреждается у 79% больных [8]; кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, смерть от печеночной недостаточности и обострения, требующие трансплантации печени, наблюдаются менее чем у 5% пациентов, находящихся на лечении преднизолоном [4]. Кроме того, кортикостероидная терапия эффективна у 36–100% пациентов с острым высокоактивным (фульминантным) гепатитом [15, 16].

Однако перечисленные положительные эффекты омрачаются тяжелыми лекарственно-индуцированными побочными эффектами у 13% больных, развитием резистентности к проводимому лечению у 9%, неполным ответом в 13% случаев. Кроме того, по данным различных авторов, в 50–86% возможен рецидив заболевания на фоне отмены препарата. Впрочем, не стоит забывать про неправильное применение назначенного средства и отсутствие длительного эффекта из-за слишком ранней его отмены, когда «идеальная» или «удовлетворительная» клинические точки терапии не были достигнуты [9, 10]. Все это заставляет ученых искать пути совершенствования современной стратегии лечения и вводить в терапевтический процесс другие лекарственные средства: циклоспорин [11], такролимус [12], микофенолата мофетил [13], будесонид [14]. Преимущества таких подходов не имеют пока надежных доказательств, и в этом направлении требуются дополнительные исследования (табл. 1).

На сегодняшний день разработаны алгоритмы и дозы назначения терапии кортикостероидами у пациентов с АИГ. Существуют две возможные схемы лечения: монотерапия преднизолоном и комбинированная терапия преднизолоном в сочетании с азатиоприном. Врачу необходимо принять сложное решение в отношении схемы терапии. Однако, базируясь на данных крупных исследований, удалось выявить условия, которые должны помочь специалисту выбрать одну из схем. Суммарные данные сведены в табл. 2.

В большинстве случаев благоприятный ответ на прием кортикостероидов наблюдается в течение нескольких дней. Между тем здесь все не так просто. Для начала стоит выделить несколько вариантов течения АИГ. Во многом лечебная тактика будет определяться именно данным фактором. Это может быть острый тяжелый (фульминантный) гепатит, когда необходимо быстрое назначение стандартной монотерапии преднизолоном. Азатиоприн может быть добав-

Таблица 1
Медикаменты, применяемые при АИГ и синдромах перекреста (По М.Р. Manns и соавт., 2010; I. Mederacke и соавт., 2012; A. Baven-Pronk и соавт., 2011; M. Cuarterolo и соавт., 2006; M. Tappous и соавт., 2011)

Агент	Преимущества	Недостатки	Побочные эффекты	Комментарии
Альтернативная терапия				
Преднизолон	Эффективный. Дешевый и доступный. Безопасен при беременности. Хорошо знаком клиницистам	Много побочных эффектов и осложнений при длительном применении	Сахарный диабет. Косметические и метаболические изменения (аспе, избыточная масса тела). Остеопороз, артериальная гипертензия	Краеугольный камень индукции ремиссии при АИГ. Часто достаточно малых доз для поддержания ремиссии. Показана биопсия печени перед отменой
Азатиоприн	Эффективный. Дешевый и доступный. Хорошо знаком клиницистам. Помогает уменьшить дозу стероидов	Непереносимость у 10–30% пациентов. Ассоциирован с риском развития лимфомы. Необходим контроль крови. Отсроченное начало действия. Риск преждевременных родов. Противопоказания при кормлении грудью	Лейкопения. Сыпь. Лекарственный гепатит. Лекарственный панкреатит. Выпадение волос	Краеугольный камень поддержания ремиссии при АИГ
Альтернативная терапия				
Будесонид	Ограниченные побочные эффекты. Индуцирует ремиссию у 58–83% лиц с АИГ. Может индуцировать ремиссию быстрее, чем преднизолон	Высокая стоимость. Не показан при циррозе печени	Минимальные (преимущественно у лиц с циррозом печени). Повышенный риск тромбоза печеночных и воротной вен	Резерв для молодых лиц с АИГ без цирроза печени или для лиц, имеющих противопоказания для преднизолона. Иногда эффективен при АИГ/ПБЦ-перекресте
Микофенолата мофетил	Быстрое проявление эффекта. Хорошо переносится	Тератогенен. Ограниченный коллективный опыт. Высокая стоимость	Диарея. Угнетение костного мозга. Лекарственный панкреатит	Ограниченный опыт применения. Преимущество имеют лица с непереносимостью азатиоприна, а не азатиоприн-резистентные пациенты
Циклоспорин А и такролимус	Быстрое проявление эффекта. Безопасны при беременности. Знакомы клиницистам. Показаны для индукции и поддержания ремиссии при АИГ	Часто возникают побочные эффекты. Необходимо мониторировать уровень в крови. Показана продолжительная терапия. Возможны рецидивы при отмене	Гипертензия. Почечная недостаточность. Гиперлипидемия. Нейротоксичность	Опыт применения для лечения АИГ невелик. Хорошие результаты при лечении детей. Необходимы исследования о переносимости при длительном применении.
Циклофосфамид	Быстрое проявление эффекта. Подавляет продукцию антител	Тяжелые побочные эффекты. Токсичность ограничивает применение	Кардиотоксичность. Интерстициальная легочная болезнь	Ограниченный опыт применения при АИГ
Урсодезоксихолевая кислота	Изменяет экспрессию HLA в благоприятную сторону. Предупреждает апноз. Стимулирует фарнезольные X рецепторы	Положительный эффект преимущественно в японской популяции. Не способствует снижению дозы стероидов	Непереносимость: вздутие живота, газообразование	Обычно применяют при АИГ/ПБЦ- или АИГ/ПСХ-перекрестах. Эффективен у пациентов с ПБЦ. При других формах эффект не определен

Таблица 2

Режим стандартной кортикостероидной терапии при аутоиммунном гепатите
(По A.J. Czaia, 2009)

Программа	Монотерапия	Комбинированная терапия	
	Преднизолон, мг/день	Преднизолон, мг/день	Азатиоприн, мг/день
Период индукции			
Неделя 1	60	30	50
Неделя 2	40	20	50
Неделя 3	30	15	50
Неделя 4	30	15	50
Период поддерживающей терапии			
Фиксированные дозы на протяжении всего периода лечения	20	10	50
Условия, которые определяют выбор режимов			
Цитопения (тяжелая) Низкая активность тиопурин трансферазы Беременность Злокачественный рост (активный) Короткий период лечения (≤ 6 мес) Острый дебют	Пожилые/постменопаузальный статус Остеопороз Выраженный диабет Ожирение Акне Эмоциональная нестабильность/психоз Артериальная гипертензия Длительный курс лечения (≥ 6 мес)		

лен позже в дозе 50 мг/день при терапии более 3 мес. Бессимптомный или мягкий АИГ предполагает назначение комбинированной терапии в стандартных дозах. При наличии фоновых заболеваний (остеопения, сахарный диабет, артериальная гипертензия или ожирение) возможна эмпирическая терапия будесонидом в дозе 3 мг 3 раза в день в сочетании с азатиоприном в дозе 50 мг/день.

К сожалению, в своей практике клиницист может столкнуться с аутоантитело-негативным АИГ. Количество таких случаев невелико. Тем не менее, они представляют наибольшую трудность для диагностики и выбора схемы терапии. Важно также напомнить, что эта группа пациентов имеет самый высокий процент ложной диагностики. Именно по этой причине нужно, в первую очередь, исключить наличие вирусного, лекарственного и токсического поражения печени. Далее требуется верификация диагноза посредством критериев, установленных *Международной группой по изучению АИГ (IAIHG)*. В случае подтверждения диагноза АИГ необходимо выбрать моно- или комбинированную терапию, опираясь на тяжесть течения и наличие сопутствующей патологии.

Устойчивость к проводимой терапии в виде отсутствия изменений любого из лабораторных тестов, отражающих воспалительную реакцию печени, на протяжении двух недель лечения у пациентов с острым агрессивным процессом слу-

жит основанием для постановки вопроса о трансплантации печени [17]. Пациенты, набирающие ≥ 12 баллов в оценочной шкале MELD (Model of end stage liver disease) на момент установления диагноза, с высокой вероятностью попадают в категорию резистентных и нуждающихся в повышенном внимании [18].

IAIHG были разработаны алгоритмы при проведении стандартного лечения преднизолоном. Мы всегда стремимся достичь идеальной конечной точки терапии, когда у больного наблюдается полная гистологическая и биохимическая ремиссия. Но такая ситуация наблюдается не всегда и у пациентов возможны различные варианты ответа на проводимое лечение, начиная от неполного ответа и заканчивая полным отсутствием ответа на проводимую терапию. Модифицированные критерии диагностики Международной группы по изучению АИГ представлены в табл. 3.

Идеальной конечной точкой окончания лечения служит достижение нормальных биохимических, иммунологических и морфологических показателей. Первый критерий возможности отмены терапии — нормализация ключевых биохимических показателей: сывороточных *аспартатамино-трансферазы (АсАТ)*, *аланинаминотрансферазы (АлАТ)*, билирубина и гамма-глобулинов [18]. Идеальными гистологическими конечными точками являются нормализация морфологии печени или неактивный цирроз [19]. Рецидив гепатита

Таблица 3

Алгоритм принятия решения при проведении стандартной терапии преднизолоном
(По рекомендации International Autoimmune Hepatitis Group)

Проблема	Решение
Определение конечной точки окончания терапии	– Продолжать стандартную терапию до нормализации показателей АсАТ, АлАТ, билирубина, гамма-глобулина и восстановления структуры печеночной ткани или неактивного цирроза печени (идеальная конечная точка) – Продолжать стандартную терапию до уровня АсАТ ≤ 2 N, нормальных значений билирубина и гамма-глобулина, наличия портального гепатита или минимального активного цирроза (удовлетворительная конечная точка) – Уменьшить дозу или отменить глюкокортикостероид при возникновении побочных эффектов (лекарственная токсичность как конечная точка) – Прекратить стандартную терапию у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, если идеальная или удовлетворительная конечная точка не достигнута на протяжении ≤ 24 месяцев (конечная точка неполного ответа)
Рецидив после отмены препарата	– Назначить исходную терапию до клинического и лабораторного разрешения, затем повысить дозу азатиоприна до 2 мг/кг/день и отменить преднизолон – Продолжать терапию азатиоприном в фиксированной дозе неопределенно долго – Назначить низкие дозы преднизолона (≤ 10 мг/день) при тяжелой цитопении (лейкоциты < 2500/мл или тромбоциты $< 50\,000$/мл) или при других формах непереносимости азатиоприна – Применять низкие дозы преднизолона (2,5–5,0 мг/день) с азатиоприном при патологическом уровне АсАТ
Безуспешность лечения	– Назначить преднизолон 60 мг/день или преднизолон 30 мг/день в комбинации с азатиоприном 150 мг/день, по крайней мере в течение месяца и далее – Снижать дозу преднизолона до 10 мг и азатиоприна до 50 мг каждый месяц на фоне улучшения лабораторных показателей – Рассмотреть возможность трансплантации печени при MELD ≥ 15 баллов
Неполный ответ	– Назначить азатиоприн 2 мг/кг/день на неопределенно долгий срок после отмены глюкокортикостероидов – Назначить низкие дозы преднизолона (≤ 10 мг/день) при непереносимости азатиоприна – Контролировать поддержание уровня АсАТ < 3 N

обычно ассоциируется с сохранением инфильтрации плазматическими клетками ткани печени, даже в отсутствие других деструктивных изменений. Наличие плазматических клеток может указывать на персистенцию иммунного ответа.

Положительные результаты в первые 24 месяца лечения могут рассматриваться как достаточные для отмены препаратов даже если не достигнут идеальный ответ. Исчезновение клинических симптомов, снижение уровня АсАТ ниже 2N, нормализация показателей билирубина и гамма-глобулина, а также гистологическое улучшение с ретроверсией до портального гепатита или минимального активного цирроза ассоциируется с 6-месячной ремиссией, как минимум, у 50% больных; такой характер ответа рассматривается специалистами как удовлетворительный, но не идеальный.

Неудача в достижении идеального или удовлетворительного ответа на протяжении 24 месяцев лечения требует пересмотра особенностей клинического случая. У 94% пациентов в возрасте ≥ 60 лет удается достичь идеального или удовлетворительного ответа в течение 24 месяцев терапии. В случае неудачи такие больные должны длительное время получать поддерживающую терапию с постепенным снижением дозы и затем полной

отменой глюкокортикостероидов и заменой их на азатиоприн. Подобная тактика показана и остальным пациентам, у которых не удается достичь значительных улучшений в течение 24 месяцев лечения, а также тем больным, у которых развиваются осложнения, ассоциированные с приемом глюкокортикостероидов [20, 21].

Аутоиммунный гепатит обычно протекает мягче в период беременности, поскольку высокий уровень эстрогенов способствует сдвигу цитокинового профиля от цитотоксического Th1-типа к противовоспалительному Th2-типу [22]. Снижение воспалительной активности позволяет уменьшить дозу или даже отменить преднизолон на весь срок беременности вплоть до родов. Обострение активности гепатита после родов бывает скорее правилом (12–86%), чем исключением. В основе лежит существенное снижение концентрации эстрогенов и сдвиг цитокинов в сторону Th1-профиля [23].

Первичный билиарный цирроз

При лечении первичного билиарного цирроза средством выбора служит *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Она представляет собой 7-бета эпимер хенодезоксихолевой кислоты и занимает

2% от общего количества секретируемых желчных кислот. УДХК оказывает прямое холеретическое действие, демонстрирует противовоспалительный и антиапоптотический эффект [24], понижает уровни билирубина, *щелочной фосфатазы* (ЩФ), активность аминотрансфераз, содержание холестерина и IgM [26, 27]. В дозе 13–15 мг/кг/день представляет единственный препарат, одобренный FDA США для лечения ПБЦ [25]. Объединенный анализ трех наиболее крупных клинических исследований показал, что УДХК пролонгирует продолжительность жизни от момента диагноза до момента, необходимого для трансплантации печени [28]. В отношении выраженности благоприятных биохимических изменений отдается предпочтение дозе 13–15 мг/кг/день в сравнении с дозами 5–7 и 23–25 мг/кг/день [29].

Полный ответ при лечении ПБЦ наблюдается у 30% пациентов. Понятие полного ответа включает в себя нормализацию биохимических показателей, стабилизацию или улучшение гистологических тестов. Показатели активности ЩФ через 6 месяцев после начала лечения рассматриваются как возможные критерии прогнозирования эффективности действия УДХК [30]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с полным ответом на УДХК не отличается от ожидаемой для лиц контрольной группы того же возраста и пола при наблюдении в течение 20 лет. Вместе с тем приблизительно у 70% пациентов не удается достичь полного стойкого ответа при монотерапии УДХК и в этой ситуации врач вынужден искать дополнительные или альтернативные медикаментозные варианты оказания помощи.

Большинство применявшихся и применяющихся в наши дни препаратов назначаются как отдельные самостоятельные агенты или как адъюванты. В их число входят колхицин [31], метотрексат [32], пеницилламин [33], циклоспорин [34], кортикостероиды [35], азатиоприн [36], микофенолата мофетил [37]. Ни один из этих препаратов не доказал свою эффективность при монотерапии, практически все они использовались в сочетании с УДХК. Добавление к последней колхицина, метотрексата и силимарина не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с монотерапией УДХК. Определенный оптимизм вызывает комбинированная терапия будесонидом и УДХК в отношении улучшения гистологических показателей печени и нормализации биохимических тестов [38]. Однако авторы отметили нарастание остеопении у пациентов, получавших указанную терапевтическую комбинацию.

Безафибрат и фенофибрат (дериваты фиброевой кислоты, применяющиеся для лечения гипертриглицеридемии) улучшают биохимические тесты у больных ПБЦ [39]. Предполагаемый механизм действия препаратов фиброевой кислоты включа-

ет регуляцию экспрессии иммуномодулирующих протеинов и липидов, угнетение холестерина 7 альфа-гидроксилазы, энзима, вовлеченного в синтез желчных кислот и угнетение гена *множественной лекарственной резистентности* (MDR) посредством активации пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора альфа [40, 41].

Фарнезопидный X рецептор (FXR) представляет собой активируемый желчными кислотами ядерный рецептор, интенсивно экспрессирующийся как в печени, так и в желудочно-кишечном тракте [1]. Он служит важным регулятором метаболизма желчных кислот и холестерина. На этом основании ряд авторов полагают, что агонисты FXR, в частности соединение INT-747, могут стать эффективными лечебными агентами у пациентов с УДХК-резистентным ПБЦ [42]. *Модифицированная молекула УДХК* (пог-УДХК) оказывает более выраженное холеретическое действие по сравнению с исходной молекулой и способна значительно улучшить биохимические тесты и гистологическую картину печени в экспериментальных условиях [43]. Однако материалы клинических исследований пока не представлены.

Трансплантация печени служит единственным эффективным методом лечения у лиц с декомпенсированным циррозом или печеночной недостаточностью [44]. Результаты операции при ПБЦ более благоприятны, чем при других заболеваниях печени. Выживаемость через 1 год и спустя 5 лет после трансплантации составляет 92 и 85% соответственно. Примерно у 20–25% пациентов через 10 лет и более возникает рецидив заболевания, который, к счастью, не влияет на функцию трансплантата и продолжительность жизни больного [45].

Первичный склерозирующий холангит

Лечение при ПСХ ограничено относительно небольшим набором медикаментов ввиду плохого понимания основных патогенетических механизмов этого заболевания. УДХК выступает как препарат выбора. Назначение в течение 2–5 лет ее стандартных доз в диапазоне от 10 до 15 мг/кг/день приводит к улучшению биохимических показателей, в частности снижению уровня билирубина, активности ЩФ и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), но не сопровождается при этом полным разрешением клинической симптоматики, остановкой или регрессией гистологических изменений. В этот период нарастают портальная гипертензия и число пациентов, нуждающихся в трансплантации печени. Дальнейшие исследования показали, что при длительном приеме УДХК удлиняется период жизни больных без показаний к трансплантации [46].

При лечении большими дозами УДХК (17–23 мг/кг/день) на протяжении 5 лет наблюдалась

Таблица 4

Внепеченочные осложнения ПСХ (По E.L. Silver, R.W. Chapman, 2011)

Показатель	Решение
Зуд	– Рассмотреть возможность обструкции желчных протоков доминирующей стриктурой и УДХК как фактор, парадоксально усиливающий зуд – Лечение: 1-я линия — холестирамин (эффективен в 80–90% случаев); 2-я линия — рифампицин (применение ограничено проокраской тканей и жидкостей организма, возможностью развития лекарственного гепатита); 3-я линия — налтрексон, сертралин, ондансетрон – При резистентном зуде — показание для трансплантации печени
Усталость	– Исключить гипотиреоз, анемию, диабет, депрессию – Лечение — модафинил
Мальабсорбция	– Учитывать, что длительный холестаз сопровождается мальабсорбцией жира и жирорастворимых витаминов – Назначать витамины А, Е и К энтерально при наличии стеатореи или лабораторного подтверждения мальабсорбции – Парентерально вводить витамин К при упорном холестазе и в преддверии проведения инвазивных процедур — сфинктеротомия, установка стента при <i>эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии</i> (ЭРХПГ) и др.
Метаболическая патология костной ткани	– Принимать во внимание повышенный риск печеночной остеодистрофии при прогрессировании холангита и/или упорном холестазе (4–10%) – Возможен риск остеопороза у всех пациентов с ПСХ: • наибольший — при длительном течении холангита, более развернутой патологии печени и у пациентов после трансплантации печени; • популяционные факторы риска остеопороза представляют дополнительный риск, который превышает холестаз-зависимый риск – Следует оценивать минеральную плотность костей у больных ПСХ в программе их обследования – Повторный скрининг между 1-м и 5-м годом в зависимости от течения болезни, выраженности холестаза и индивидуальных факторов риска – Лечение — препараты кальция и витамин D, бифосфонаты, гормональная замещающая терапия в постменопаузе у женщин

тенденция, по сравнению с контролем, к большей продолжительности жизни, не достигшей, однако, достоверных статистических различий [47]. В одной из работ при сравнении лечебной эффективности разных доз УДХК (10, 20 и 30 мг/кг/день) за 2-летний период наблюдения отмечена тенденция в сторону повышения продолжительности жизни у пациентов, принимавших большие дозы [48].

Между тем нельзя не сказать и о других исследованиях по применению УДХК, проводившихся на мышах, результаты которых следует рассматривать как возможные, а не как очевидно доказанные. На животной модели установлено, что УДХК в большой концентрации может оказывать прямое гепатотоксическое некротическое действие у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей. Авторы указывают также на возможность повышения на фоне высокой концентрации УДХК уровня гепатотоксической митохондриальной кислоты, продуцируемой в правых отделах толстой кишки [49].

Рассмотрение результатов применения УДХК в различных режимах и дозах в целом приводит к неутешительному заключению о том, что мы пока не располагаем должными методами лечения ПСХ и, следовательно, не имеем разработанных крите-

риев определения его эффективности и проведения поддерживающей терапии. ПСХ остается заболеванием с плохо изученным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением и большим числом внепеченочных осложнений, требующих в каждом случае индивидуального решения (табл. 4).

«Синдромы перекреста» АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ

Пациенты с АИГ могут одновременно демонстрировать клинические черты или первичного склерозирующего холангита, или первичного билиарного цирроза, или холестатического синдрома без клинических компонентов ПСХ или ПБЦ [50–52]. Синдромы перекреста не обладают кодами клинических или патоморфологических дефиниций, у них нет специфических этиологических агентов или отличающихся патогенетических механизмов. По мнению специалистов, существующие определения синдромов перекреста спорны и неточны, и клинические фенотипы пациентов с любым из синдромов перекреста могут существенно различаться [53]. У 20% больных АИГ обнаруживаются *антимитохондриальные антитела* (АМА), у 19% — высокий подъем активности ЩФ, у 15% — повышенный уровень IgM,

у 9% — гистологические признаки повреждения желчных протоков, у 8% — антитела к Е2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса [54]. Любой или все указанные признаки предполагают синдром перекреста АИГ с ПБЦ.

Сходным образом у 16% пациентов с аутоиммунным гепатитом выявляют конкурентные *воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)* — язвенный колит или болезнь Крона [55], у 10% взрослых и приблизительно у 50% детей при проведении *магнитно-резонансной (МР) холангиографии* или ЭРХПГ обнаруживают изменения в билиарном дереве, характерные для ПСХ, и у 13% пациентов с АИГ изначально отмечается резистентность к глюкокортикостероидам [56, 57]. Каждый или все эти признаки подтверждают наличие синдрома перекреста АИГ с ПСХ.

Синдром перекреста АИГ с ПСХ может быть ассоциирован с изменениями внутрипеченочных желчных протоков (ПСХ мелких протоков) или с внепеченочными желчевыводящими путями с вовлечением или без такового внутрипеченочных протоков (классический ПСХ). ПСХ мелких желчных протоков представляет, вероятно, раннюю стадию классического ПСХ; длительное наблюдение за пациентами свидетельствуют о более позднем вовлечении внутрипеченочных желчных протоков при многих контролируемых случаях [58]. Появление изменений во внутрипеченочной билиарной системе у пациентов с доминирующими чертами АИГ может указывать на сочетающееся с портальным воспалением повреждение билиарного тракта, ассоциированное с выраженным воспалительным процессом, или на синдром перекреста с ПСХ малых протоков, или на АМА-негативный ПБЦ [59].

Синдромы перекреста занимают важное место в клинике, поскольку они регистрируются у 18% взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, и кортикостероидная терапия у таких больных оказывается мало- или неэффективной [60]. Пациенты с АИГ, язвенным колитом и подтвержденным при холангиографии ПСХ вступают в ремиссию при назначении кортикостероидов значительно реже, чем больные с нормальной холангиограммой (59 против 94%, $p < 0,05$), и они чаще оказываются резистентными к проводимой терапии (41 против 6%, $p < 0,05$). ВЗК не служат главной детерминантой в ответе на лечение, поскольку пациенты с АИГ, язвенным колитом и нормальными холангиограммами отвечают на кортикостероидную терапию так же хорошо, как и больные АИГ, не имеющие воспалительных заболеваний кишечника. Холангиография чрезвычайно важна для выявления этих различий и должна проводиться всем пациентам с аутоиммунным гепатитом и ВЗК. В этой группе больных у 42% обнаруживаются изменения билиарного тракта, характерные для ПСХ.

О вариантных синдромах следует думать во всех случаях, когда пациенты с АИГ демонстрируют клинические, лабораторные или гистологические симптомы холестаза или плохо отвечают на стандартную кортикостероидную терапию. Учет уровня сывороточной ЩФ чрезвычайно полезен в дифференциации классического аутоиммунного гепатита от его перекрестов с ПБЦ или ПСХ. Уровень ЩФ более 4 верхних пределов нормального диапазона не встречается при классическом АИГ и обнаружение отклонений такой амплитуды указывает на необходимость поиска ПБЦ или ПСХ [61]. У детей более надежным индикатором холестаза выступает сывороточная ГГТП, а не ЩФ. Изменения в билиарном тракте выступают частой находкой при продвинутом фиброзе печени вне зависимости от характера заболевания, и эти билиарные аномалии, обнаруживаемые при МР-холангиографии, следует отличать от изменений при ПСХ [62].

Ведение больных с синдромами перекреста носит эмпирический характер и основывается на преобладающих симптомах болезни. В комплекс терапии входят:

- стандартная кортикостероидная монотерапия или в комбинации с азатиоприном при уровне сывороточной ЩФ < 2 верхних границ нормы;
- дополнительное назначение УДХК (13–15 мг/кг/день) к кортикостероидному режиму при уровне ЩФ ≥ 2 верхних границ нормы;
- монотерапия УДХК (13–15 мг/кг/день), если преобладает симптоматика ПБЦ и имеются минимальные проявления аутоиммунного гепатита.

Взрослым пациентам с АИГ и симптомами ПБЦ при уровне ЩФ $> 2N$ обычно назначают кортикостероиды [27], при более высоких уровнях ЩФ и наличии ярких признаков поражения желчных протоков рекомендуется лечение кортикостероидами и УДХК; монотерапия УДХК может оказаться эффективной при доминирующих симптомах ПБЦ.

Взрослым больным с перекрестом АИГ/ПСХ, как правило, назначают преднизолон и УДХК, но при доминирующей симптоматике АИГ монотерапия кортикостероидами также может оказаться эффективной. Большинство этих пациентов реагируют на лечение значительно хуже по сравнению с имеющими клинику АИГ и ПБЦ [63]. Пациентам с АИГ и холестатическим синдромом без морфологически подтвержденных ПБЦ или ПСХ эмпирически может назначаться преднизолон, УДХК или оба препарата сообразно уровню сывороточной ЩФ.

Диагноз перекрестного синдрома указывает на то, что клинический фенотип заболевания находится за пределами классической патологии, однако ключевой патогенетический фактор при этом остается неизвестным [63]. Симптоматика классических аутоиммунных заболеваний пече-

ни не носит абсолютно специфический характер и обычно имеет общие характеристики с другими заболеваниями. У отдельных пациентов эта общность клинической манифестации может концентрироваться с различной степенью плотности и вызывать предположение о наличии другой болезни. Наложение синдромов указывает скорее всего на атипичные манифестации классических заболеваний, чем не экспозицию конкурирующих болезней или разных патоморфологических составляющих [64].

С помощью диагностической системы IAING невозможно провести дифференциальную диагностику и, следовательно, с ее помощью нельзя обосновать наличие синдромов перекреста как отдельных болезней, особенно при обстоятельствах, когда такие синдромы не кодифицированы в международной классификации болезней [65, 66].

Заключение

Лечение аутоиммунных заболеваний печени требует длительного времени. Хороший и удовлетворительный ответ при терапии продолжительностью от 18 до 24 месяцев был достигнут в 2,8 раза чаще, чем при терапии длительностью от 1 до 6 месяцев при аутоиммунном гепатите, в 10 раз чаще при первичном билиарном циррозе и в 1,6 раза чаще при перекрестном синдроме АИГ/ПБЦ. При первичном склерозирующем холангите и перекрестном синдроме АИГ/ПСХ продолжи-

тельный лабораторный ответ при длительной терапии наблюдался у всех пациентов [67, 68].

Приведенные в статье материалы свидетельствуют о том, что ведение пациентов с аутоиммунными болезнями печени должно продолжаться длительное время, требует ясности и точности в определении диагноза и рационального обоснования проводимого лечения. Перекрестные синдромы не являются клинической редкостью, и для врача важно предусмотреть индивидуальный подход к назначаемой терапии, выделяя в первую очередь доминирующее заболевание и предоставляя пациентам необходимую информацию о сущности их болезни и причинах выбора того или иного лечебного подхода для более тесного взаимодействия в длительном лечебном процессе. Не следует поддаваться искушению рассматривать появляющиеся клинические особенности заболевания исключительно с позиции «перекрестной патологии», памятуя о большом наборе клинически различных симптомов при аутоиммунных заболеваниях печени, а также о других причинах, способных изменить картину и течение болезни (например, лекарственных повреждений печени). Специалисты полагают, что геномные и протеомные подходы к изучению аутоиммунных заболеваний печени позволят в обозримом будущем создать более совершенную классификацию и обосновать принципы и тактику более эффективного лечения.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. 536 с.
1. *Ivashkin V.T.* Liver and biliary diseases M.: Publishing house «M-Vesti», 2005.536 p.
2. *Ивашкин В.Т., Бувеев О.А.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011. 112 с.
2. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Autoimmune liver diseases in clinical practice M.: Publishing house «M-Vesti», 2011. 112 p.
3. *Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51:2193-213.
4. *Czaja A.J.* Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:161-7.
5. *Murray-Lyon I.M., Stern R.B., Williams R.* Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1:735-7.
6. *Kanzler S., Lohr H., Gerken G., Galle P.R., Lohse A.W.* Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001; 39:339-41, 344-8.
7. *Seo S., Toutounjian R., Conrad A., Blatt L., Tong M.J.* Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1410-4.
8. *Czaja A.J., Carpenter H.A.* Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40:646-52.
9. *Kanzler S., Gerken G., Lohr H.* Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34:354-5.
10. *Czaja A.J., Freese D.K.* Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36:479-96.
11. *Malekzadeh R., Nasseri-Moghaddam S., Kaviani M.J., Taheri H., Kamalian N., Sotoudeh M.* Cyclosporine A in a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1321-7.
12. *Aqel B.A., Machicao V., Rosser B., Satyanarayana R., Harnois D.M., Dickson R.C.* Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:805-9.
13. *Aw M.M., Dhawan A., Samyn M., Bargiota A., Mieli-Vergani G.* Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009; 51:156-60.
14. *Zandieh I., Krygier D., Wong V., Howard J., Worobetz L., Minuk G., Witt-Sullivan H., Yoshida E.M.* The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:388-92.
15. *Kessler W.R., Cummings O.W., Eckert G., Chalasani N., Lumeng L., Kwo P.Y.* Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:625-31.
16. *Ichai P., Duclos-Vallee J.C., Guettier C., Hamida S.B., Antonini T., Delvart V., Saliba F., Azoulay D., Castaing D., Samuel D.* Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13:996-1003.
17. *Czaja A.J.* Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic

- brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007; 13:953-5.
18. *Montano-Losa A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J.* Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46:1138-45.
 19. *Czaja A.J., Carpenter H.A.* Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003; 23:116-23.
 20. *Stellon A.J., Keating J.J., Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R.* Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988; 8:781-4.
 21. *Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R.* Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333:958-63.
 22. *Buchel E., Van Steenberghe W., Nevens F., Fevery J.* Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3160-5.
 23. *Schramm C., Herkel J., Beuers U., Kanzler S., Galle P.R., Lohse A.W.* Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:556-60.
 24. *Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D.* Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». *J Hepatol* 2001; 35:134-46.
 25. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A., Harrison M.E., McCashland T., Befeler A.S., Harnois D., Jorgensen R., Petz J., Keach J., Mooney J., Sargeant C., Braaten J., Bernard T., King D., Miceli E., Schmoll J., Hoskin T., Thapa P., Enders F.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50:808-14.
 26. *Pares A., Rodes J.* Treatment of primary biliary cirrhosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2000; 46:165-74.
 27. *Ивашкин В.Т., Широкоева Е.Н.* Холестаз: Руководство для врачей М., 2012.
 28. *Ивашкин В.Т., Широкоева Е.Н.* Холестаз: Руководство для врачей М., 2012.
 29. *Poupon R.E., Lindor K.D., Cauch-Dudek K., Dickson E.R., Poupon R., Heathcote E.J.* Combined analysis or random controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:884-90.
 30. *Angulo P., Lindor K.D.* Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30:325-32.
 31. *Pares A., Caballeria L., Rodes J., Bruquera M., Rodrigo L., Garcia-Plaza A., Berenquer J., Rodriguez-Martinez D., Mercader J., Velicia R.* Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000; 32:561-6.
 32. *Gong Y., Gluud C.* Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004481.
 33. *Hendrickse M.T., Rigney E., Gjafer M.H., Soomro I., Triger D.R., Underwood J.C., Gleeson D.* Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999; 117:400-7.
 34. *Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A.* Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10:1-7.
 35. *Lombard M., Portmann B., Neuberger J., Williams R., Tytgstrup N., Ranek L., Ring-Larsen H., Rodes J., Navasa M., Trepo C.* Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 104:519-26.
 36. *Mitchison H.C., Palmer J.M., Bassendine M.F., Watson A.J., Record C.O., James O.F.* A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992; 15:336-44.
 37. *Christensen E., Neuberger J., Crowe J., Altman D.G., Popper H., Portmann B., Doniach D., Ranek L., Tytgstrup N., Williams R.* Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89:1084-91.
 38. *Talwalkar J.A., Angulo P., Keach J.C., Petz J.L., Jorgensen R.A., Lindor K.D.* Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:168-71.
 39. *Angulo P., Lindor K.D.* Medical treatment for primary sclerosing cholangitis: Risk versus benefit. *Hepatology* 2000; 32:871-2.
 40. *Levy C., Peter J.A., Nelson D.R., Keach J., Petz J., Cabrera R., Clark V., Firpi R.J., Morelli G., Soldevila-Pico C., Lindor K.* Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:235-42.
 41. *Roglans N., Vazquez-Carrera M., Alegret M., Novell F., Zambon D., Ros E., Laguna J.C., Sanchez R.M.* Fibrates modify the expression of key factors involved in bile-acid synthesis and biliary-lipid secretion in gallstone patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:855-61.
 42. *Matsumoto T., Miyazaki H., Nakahashi Y., Hirohara J., Seki T., Inoue K., Okazaki K.* Multidrug resistance3 is in situ detected in the liver of patients with primary biliary cirrhosis, and induced in human hepatoma cells by bezafibrate. *Hepatol Res* 2004; 30:125-36.
 43. *Lindor K.D.* New treatment strategies for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2011; 29:113-6.
 44. *Fickert P., Wagner M., Marschall H.U., Fuschbichler A., Zollner G., Tsybrovskyy O., Zatloukal K., Liu J., Waalkes M.P., Cover C., Hofmann A.F., Jaeschke H., Trauner M.* 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006; 130:465-81.
 45. *MacQuillan G.C., Neuberger J.* Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7:941-56.
 46. *Sylvestre P.B., Batts K.P., Burgart L.J., Poterucha J.J., Wiesner R.H.* Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003; 9:1086-93.
 47. *Beuers U., Boberg K.M., Chapman R.W.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2009; 51:237-67.
 48. *Olsson R., Glaumann H., Almer S.* High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med* 2009; 20:190-6.
 49. *Lindor K.D.* Farnesoid X receptor agonist for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:285-8.
 50. *Fickert P., Zollner G., Fuschbichler A., Stumptner C., Weiglein A.H., Lammert F., Marschall H.U., Tsybrovskyy O., Zatloukal K., Denk H., Trauner M.* Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology* 2002; 123:1238-51.
 51. *Floreani A., Rizzotto E.R., Ferrara F., Carderi I., Caroli D., Blasone L., Baldo V.* Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1516-22.
 52. *Talwalkar J.A., Keach J.C., Angulo P., Lindor K.D.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1191-7.
 53. *Twaddell W.S., Lefkowitz J., Berk P.D.* Evolution from primary biliary cirrhosis to primary biliary cirrhosis/ autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Semin Liver Dis* 2008; 28:128-34.
 54. *Ben-Ari Z., Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49:589-94.
 55. *Czaja A.J.* Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3421-38.

55. Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G., Cancado E.L., Miura I., Pugliese R., Kalil J., Goldberg A.C., Carrilho F.J. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:300-5.
56. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P.T., Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
57. Abdalian R., Dhar P., Jhaveri K., Haider M., Guindi M., Heathcote E.J. Prevalence of sclerosing cholangitis in adult with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008; 47:949-57.
58. Angulo P., Maor-Kendler Y., Lindor K.D. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35:1494-500.
59. Kim W.R., Ludwig J., Lindor K.D. Variants forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1130-8.
60. Perdigoto R., Carpenter H.A., Czaja A.J. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14:325-31.
61. Kenny R.P., Czaja A.J., Ludwig J., Dickson E.R. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:705-11.
62. Lewin M., Vilgrain V., Ozenne V., Lemoine M., Wendum D., Paradis V., Ziol M., Arrive L., Beaugrand M., Poupon R., Valla D., Chazouilleres O., Corpechot C. Prevalence of sclerosing cholangitis in adult with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009; 50:528-37.
63. Al-Chalabi T., Underhill J.A., Portmann B.C., McFarlane I.G., Heneghan M.A. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1389-95.
64. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6:669-84.
65. Boberg K.M., Fausa O., Haaland T., Holter E., Mellbye O.J., Spurkland A., Schrumf E. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23:1369-76.
66. Farias A.Q., Goncalves L.L., Bittencourt P.L., De Melo E.S., Abrantes-Lemos C.P., Porta G., Nakhle M.C., Carrilho F.J., Cancado E.L. Applicability of the IAHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:887-93.
67. Ивашкин К.В. Сравнительный анализ клинического течения, клинико-иммунологических показателей, эффективности терапии и жизненного прогноза больных аутоиммунным гепатитом и перекрестными синдромами АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; 24 с.
68. Ивашкин К.В. Comparative analysis of clinical course, clinical and immunologic features, treatment response rates and life prognosis of patients with autoimmune hepatitis and overlap syndromes АИГ/РБС, АИГ/РСХ: Author's abstract MD degree thesis. М., 2013; 24 p.
69. Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., Лосик Е.А., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. Вестник РАМН 2015; 70(2):139-51. Doi:10.15690/vramn.v70i2.1306.
70. Ivashkin V.T., Sheptulina A.F., Raykhelson K.L., Losik E.A., Ivashkin K.V., Okhlobystin A.V., Baranskaya Ye.K., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S. Autoimmune diseases of digestive system. The bulletin of Russian Academy of Medical Science 2015; 70(2):139-51. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1306

Новые подходы к лечению алкогольного гепатита тяжелого течения

П.Е. Ткаченко¹, А.И. Павлов², И.И. Комкова¹, М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

² ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

New strategies in management of severe alcoholic hepatitis

P.Ye. Tkachenko¹, A.I. Pavlov², I.I. Komkova¹, M.V. Mayevskaya¹, V.T. Ivashkin¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State federal government-financed institution «Vishnevsky Third central military clinical hospital» Ministry of Defense of the Russian Federation

Цель исследования. Определить эффективность и безопасность применения S-аденозил-L-метионина для лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения.

Материал и методы. Отобрано 40 человек, страдавших алкогольным гепатитом тяжелого течения, из двух медицинских центров. Больные были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины, средний возраст $46,85 \pm 11,89$ года). Медиана ежедневного употребления алкоголя — 71 год, 25-й и 75-й процентиля — 45,5 и 92,0 года соответственно, длительность употребления — $16,85 \pm 13,32$ года. Средний балл индекса Maddrey (ИМ) — $58,5 \pm 26,8$.

Aim of investigation. To evaluate efficacy and safety of S-adenosyl-L-methionine for treatment of alcohol-induced hepatitis of high severity.

Material and methods. Overall 40 patients with severe alcoholic hepatitis from two medical centers were selected for the study. Patients were randomly divided in two groups. The first group included 20 patients (16 men, 4 women, mean age $46,85 \pm 11,89$ years). Median daily alcohol consumption — 71 years, 25-th and 75-th percentiles — 45,5 and 92,0 years respectively, duration of intake — $16,85 \pm 13,32$ year. The mean score of Maddrey index (MI) was $58,5 \pm 26,8$. The second group included 20 patients as well (11 men and 9 women, mean age — $46,10 \pm 10,47$ years). The

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Maevskaya Marina V. — MD, PhD, professor of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Павлов Александр Игоревич — доктор медицинских наук, начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. Контактная информация: Zhospital@mail.ru; 143421, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый — госпиталь

Pavlov Alexander I. — MD, PhD, head of the center of gastroenterology and hepatology, Vishnevsky Third central military clinical hospital, Ministry of Defense of Russia. Contact information: Zhospital@mail.ru; 143421, Moscow region, Krasnogorsky region, p/o Arhangelskoye, settlement Novy — hospital

Ткаченко Петр Евгеньевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Tkachenko Peter Ye. — post-graduate student, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: dr.ptk@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Во вторую группу вошли также 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст $46,10 \pm 10,47$ года). Медиана употребления алкоголя в сутки составила 73,8 года, 25-й и 75-й процентиля — 64,25 и 80,0 года соответственно, длительность употребления — $16,25 \pm 5,18$ года. Средний балл ИМ составил $79,6 \pm 18,7$. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам.

Больные первой группы получали преднизолон 40 мг в сутки перорально, второй группы — комбинацию преднизолона 40 мг в сутки перорально и S-аденозил-L-метионина (адомет) 800 мг в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки перорально до 28 дня терапии. Критерием ответа на лечение служил индекс Lille.

В ходе статистической обработки данных использовались критерии: Уилкоксона, Манна-Уитни, χ^2 . Анализ выживаемости больных проводился с использованием кривой Каплана-Мейера и оценкой значимости по Breslow и LogRank.

Результаты. Ответ на терапию был выше в группе пациентов, получавших преднизолон в сочетании с адометом (95 и 65% соответственно, $p=0,018$). В этой группе отмечена также тенденция к повышению выживаемости по сравнению с группой, получавшей преднизолон (100 и 90%). По частоте развития нежелательных явлений группы достоверно не отличались ($p=0,50$). Гепаторенальный синдром достоверно чаще встречался у больных, получавших преднизолон (20 и 0%, $p=0,03$).

Выводы. Назначение пациентам с алкогольным гепатитом тяжелого течения комбинации преднизолона и адомета повышает ответ на лечение кортикостероидами, способствует снижению краткосрочной летальности и по сравнению со стандартной терапией достоверно реже приводит к развитию гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: алкогольный гепатит тяжелого течения, S-аденозил-L-метионин, преднизолон, гепаторенальный синдром.

median of alcohol consumption per day was 73,8 years, 25-th and 75-th percentiles — 64,25 and 80,0 years respectively, duration of use — $16,25 \pm 5,18$ year. The mean MI was $79,6 \pm 18,7$. Groups were comparable by basic clinical and laboratory features.

Patients of the first group received prednisolone 40 mg/day orally, patients of the second group received combination of prednisolone 40 mg/day orally and S-adenosyl-L-methionine (Adomet) 800 mg/day as intravenous infusions for 7 days, followed by 400 mg tid orally up to the 28 day of treatment. Lille index was utilized as treatment response criterion.

During statistical data analysis Wilcoxon, Mann-Whitney and chi-square criteria were used. The survival analysis was done using Kaplan-Meier curve with Breslow and LogRank significance estimation.

Results. Treatment response was higher in the group of patients receiving prednisolone in combination to Adomet (95 and 65% respectively, $p=0,018$). In this group the trend to increase survival was marked in comparison to the group receiving prednisolone monotherapy (100 and 90%). The rate of adverse events did not differ ($p=0,50$) significantly between two groups. Hepatorenal syndrome was significantly more frequent in patients receiving prednisolone (20 and 0%, $p=0,03$).

Conclusions. Prescription of prednisolone and Adomet combination at severe alcohol-induced hepatitis increases the treatment response rate to corticosteroids, promotes decrease of short-term mortality and results in significantly less frequent development of hepatorenal syndrome as compared to standard therapy.

Key words: severe alcohol-induced hepatitis, S-adenosyl-L-methionine, prednisolone, hepatorenal syndrome

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет серьезную проблему во всем мире. При этом алкогольная зависимость считается одним из самых сложных и опасных заболеваний в связи с огромными медико-социальными, морально-этическими, экономическими и духовными потерями. Ущерб от алкоголя связан с медицинскими расходами, снижением производительности труда, преждевременным уходом из жизни. Затраты здравоохранения на лечение таких больных доходят до 26 миллиардов долларов в год. Ежегодно по разным оценкам до 2,5 миллиона человек умирает от причин, так или иначе связанных с алкоголем, причем четверть из них погибает непосредственно от АБП [12]. Россия входит в пятерку стран-лидеров по количеству потребляемого алкоголя на душу населения, которое по последним оценкам ВОЗ составляет 15,76 л этанола в год [11].

В общей структуре заболеваний печени алкогольное поражение занимает второе место, уступая лишь неалкогольной жировой болезни печени. Основываясь на клинических и морфологических критериях, выделяют три основные формы АБП: стеатоз, гепатит и цирроз [1]. Стеатоз печени в 90% развивается у лиц, потребляющих спиртные напитки в токсических дозах, и имеет тенденцию к регрессу при соблюдении абстиненции. Продолжение злоупотребления алкоголем приводит в 10–20% случаев к прогрессированию заболевания до стеатогепатита, а затем к фиброзу и циррозу печени.

Наибольшую опасность для жизни пациента представляет алкогольный гепатит тяжелого течения, летальность при котором достигает 40% в течение месяца [7]. В основе данного состояния лежит массивный выброс провоспалительных цитокинов, прежде всего $\text{TNF}\alpha$, в ответ на стимуляцию куп-

феровских клеток липополисахаридами бактерий, попавшими в системный кровоток в результате нарушения проницаемости кишечной стенки [4]. Кроме того, наблюдается неконтролируемое образование активных форм кислорода, происходящее на фоне истощения антиоксидантных систем печени [6].

На сегодняшний день возможности медикаментозного лечения ограничиваются применением кортикостероидов или пентоксифиллина [16]. В большинстве стран предпочтение отдается кортикостероидам (преднизолон 40 мг/сут либо метипред 32 мг/сут перорально), назначение которых сопряжено с большим риском развития инфекционных осложнений и гепаторенального синдрома по сравнению с пентоксифиллином [2]. При этом показатели краткосрочной выживаемости больных и ответа на лечение при использовании этих препаратов примерно одинаковые [10].

Учитывая важную роль оксидативного стресса в развитии алкогольного гепатита тяжелого течения, нам представляется обоснованной терапия, направленная на восполнение запасов основного антиоксиданта печени — глутатиона [13, 19]. S-аденозил-L-метионин (SAMe, адомет), являясь его предшественником, показал свою эффективность в ряде исследований у пациентов с АБП [18]. Его назначение приводило к нормализации биохимических параметров, уменьшению холестаза, а также способствовало улучшению общего самочувствия больных.

Данное исследование было проведено для оценки ответа на терапию адометом в комбинации с преднизолоном в сравнении со стандартной терапией кортикостероидами, а также для сравнения частоты развития инфекционных осложнений.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе двух центров — Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и ФГБУ 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны России. Пациенты, находящиеся на ста-

ционарном лечении в отделении гепатологии и 14-м гастроэнтерологическом отделении указанных медицинских центров, были рандомизированы на две группы. В *группе А* больные получали стандартную терапию преднизолоном в дозе 40 мг/сут. Пациенты *группы В* также получали преднизолон в аналогичной дозе, но кроме этого им назначался адомет 800 мг/сут внутривенно капельно.

На 7-й день лечения согласно международным рекомендациям ведения алкогольного гепатита тяжелого течения оценивался индекс Lille, служащий критерием успешности терапии кортикостероидами. Пациенты обеих групп, набравшие менее 0,45 балла, продолжали прием преднизолона суммарно до 28-го дня лечения. Больных группы *В* переводили с внутривенного приема адомета на пероральный в дозе 1600 мг/сут. Результат более 0,45 балла по индексу Lille расценивался как отсутствие ответа на лечение кортикостероидами [14]. Пациентам с такими показателями проводилось постепенное снижение преднизолона до полной отмены. При этом больные группы *А* продолжали получать симптоматическую терапию, а в группе *В* внутривенное введение адомета было также заменено на его пероральный прием в дозе 1600 мг/сут.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациента старше 18 лет;
- употребление алкоголя в токсических дозах на протяжении, как минимум, 3 мес до госпитализации;
- наличие алкогольного гепатита тяжелого течения (показатель дискриминантной функции Маддрей — 32 и более баллов).

Критерии исключения:

- наличие у пациента другого хронического заболевания печени (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона);
- онкологические заболевания любой локализации;
- прием гепатопротективных препаратов (гептрал, эссенциальные фосфолипиды, силимарин);
- прием урсодезоксихолевой кислоты;

Таблица 1

Основные показатели на момент начала исследования

Показатель	Группа		Уровень значимости p	
	A, n=20	B, n=20		
Пол, мужчины/женщины	16/4	11/9	0,91 (критерий χ^2)	
Средний возраст, лет	46,85	46,10	0,855	0,839
Количество алкоголя в сутки, г	70,85	73,80	0,853	0,357
Длительность употребления спиртных напитков, лет	16,95	16,25	0,725	0,431
AUDIT, баллы	13,75	15,90	0,347	0,309
Дискриминантная функция Maddrey, баллы	58,5	79,64	0,06	0,04
MELD, баллы	23,4	23,25	0,546	0,87

Таблица 2

Основные лабораторные показатели пациентов двух групп в начале исследования

Показатель	Группа		U-тест Манна–Уитни	t-критерий Стьюдента
	A, n=20	B, n=20		
Эритроциты, млн/мкл	2,91	2,97	0,483	0,432
Гемоглобин, г/л	104,45	113,95	0,177	0,151
Лейкоциты, тыс/мкл	12,88	13,68	0,443	0,623
Тромбоциты, тыс/мкл	167,39	157,07	0,582	0,398
Цветовой показатель	1,06	1,09	0,067	0,096
СОЭ, мм/ч	28,9	52,8	0,01	0,008
АлАТ, ЕД/л	54,25	46,4	0,64	0,429
АсАТ, ЕД/л	121,55	138,0	0,987	0,772
ЩФ, ЕД/л	138,26	273,95	0,001	0,001
ГГТП, ЕД/л	244,75	378,74	0,201	0,152
Альбумин, мг/дл	26,58	25,4	0,125	0,237
Общий билирубин, мкмоль/л	254,48	263,8	0,334	0,784
Креатинин, мг/дл	1,05	1,0	0,933	0,255
Глюкоза ммоль/л	5,78	5,14	0,359	0,227
Протромбиновое время, с	21,9	28,2	0,001	0,005

• хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (декомпенсированная сердечная, почечная, дыхательная недостаточность и др.);

- психические заболевания в анамнезе;
- употребление психоактивных веществ;
- несоблюдение абстиненции во время проведения исследования.

При поступлении в стационар проводился сбор анамнеза и общий осмотр. У пациентов с АБП выяснение алкогольного анамнеза может вызывать психологический дискомфорт и чувство вины, что приводит к занижению реального количества потребляемых спиртных напитков. В ходе исследования нами использовались специально разработанные опросники CAGE и AUDIT [9], позволяющие оценить количество употребляемого алкоголя и наличие алкогольной зависимости. Также проводились беседы с родственниками пациентов, в результате чего составлялось комплексное представление о характере приема и длительности употребления спиртных напитков. Доза алкоголя рассчитывалась при помощи формулы Widmark: $\text{об.}\% \text{ этанола} \times 0,8 = \text{количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка}$ [17]. Гепатотоксическая доза расценивалась как употребление ≥ 40 г чистого этанола в день для мужчин и ≥ 20 г — для женщин [3]. Степень печеночной энцефалопатии определялась при помощи теста связи чисел.

При поступлении выполнялись общий, биохимический анализы крови, а также анализ коагулограммы. После получения результатов были рассчитаны прогностические индексы MELD

и Maddrey [8, 15], назначена соответствующая дизайну исследования терапия. На 7-й и 28-й день повторно выполнены общий и биохимический анализы крови, на 7-й день терапии проведена оценка индекса Lille.

Всем пациентам при поступлении выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, при необходимости — компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, а также лечебно-диагностический лапароскопический. Применение чрескожной пункционной биопсии печени было затруднено в связи со снижением свертываемости крови и низким показателем протромбинового индекса.

Пациентам обеих групп помимо использования назначаемых в рамках исследования препаратов осуществлялась симптоматическая терапия, направленная не на коррекцию отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии, полинейропатии, портальной гипертензии и других нарушений. Проводились инфузии альбумина, витаминов группы В, назначались диуретики, L-орнитин-L-аспартат, бета-блокаторы, антибактериальные препараты.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы «SPSS», Ver. 17.0. Для оценки количественных показателей применялись t-критерий Стьюдента, тест Уилкоксона, критерий Манна–Уитни, качественных показателей — критерий χ^2 . Также проводился анализ выживаемости больных с использованием кривой Каплана–Мейера и оценкой значимости

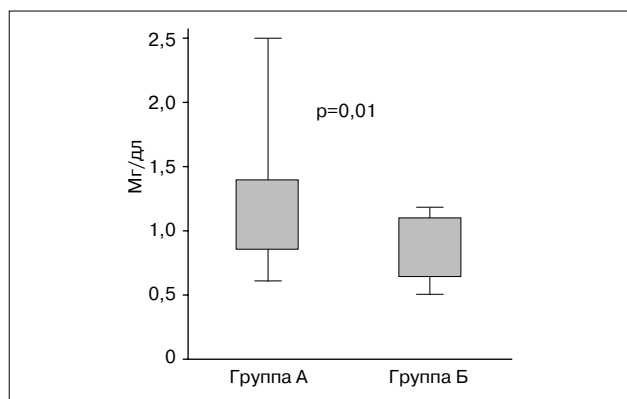


Рис. 1. Значения креатинина на 28-й день

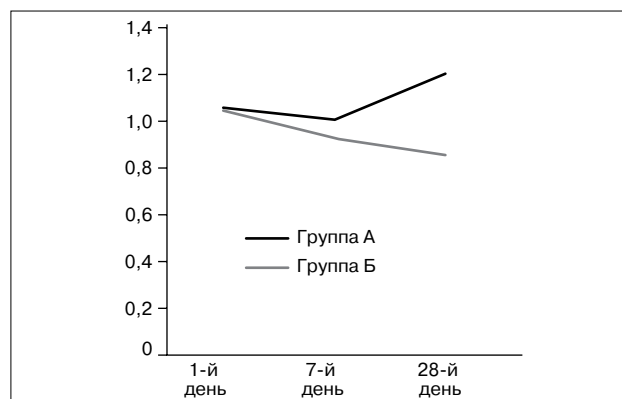


Рис. 2. Динамика уровня креатинина

по Breslow и LogRank. За уровень достоверности статистических показателей принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

За время исследования было проанализировано 462 больных, находящихся на стационарном лечении, включая 167 больных с алкогольным поражением печени. Принять участие в исследовании было предложено 43 пациентам с алкогольным гепатитом тяжелого течения, 3 пациента выбыли из исследования по причине несоответствия критериям включения. После рандомизации были сформированы группы А и В по 20 человек в каждой. По основным демографическим показателям группы достоверно не отличались (табл. 1).

Необходимо отметить, что пациенты группы В имели более высокий средний балл по прогностическому индексу Maddrey, согласно которому показатель 32 и более баллов соответствует алкогольному гепатиту тяжелого течения. Значимых различий в параметрах общего и биохимического анализов крови в двух группах не выявлено (табл. 2). Исключение составляли *скорость оседания эритроцитов* (СОЭ), которая была достоверно выше в группе В ($p=0,011$), щелочная фосфатаза и протромбиновое время, среднее значение которых также было выше у пациентов группы В ($p=0,001$ и $0,005$ соответственно). Прогностический индекс MELD, характеризующий тяжесть печеночной недостаточности, по группам значимо не отличался ($p=0,87$).

Согласно шкале Child–Pugh, оценивающей стадию цирроза печени, распределение в группе А было следующим: класс В—6 пациентов (30%), класс С—12 (60%), у 2 (10%) больных алкогольный гепатит тяжелого течения протекал в отсутствие сформированного цирроза печени. В другой обследуемой группе распределение было таким: класс В—1 пациент (5%), класс С—19 (95%). Оценка проводилась только на

основании лабораторных и клинических данных при отсутствии морфологической верификации. Рассматривая алкогольный гепатит тяжелого течения в рамках концепции острой печеночной недостаточности на фоне хронической, следует сказать, что снижение функциональных печеночных показателей, на основании которых осуществляется подсчет баллов по шкале Child–Pugh, может носить, и зачастую носит, обратимый характер.

Через неделю после начала терапии были повторно выполнены общий и биохимический анализы крови для оценки исследуемых данных в динамике. Значимые различия между группами отмечались по уровню аспарагиновой аминотрансферазы: 98 ЕД/л в группе А и 128 ЕД/л в группе В ($p=0,041$). Средние значения общего билирубина в группах А и В статистически достоверно не различались и составляли 189 и 167 мкмоль/л соответственно ($p=0,74$). В группе А на терапию преднизолоном ответили 13 пациентов, в то время как в группе В, где помимо преднизолона больные получали адомет, этот показатель отмечен у 19 пациентов (65 и 95% соответственно, $p=0,018$).

При анализе инфекционных осложнений получены следующие результаты. В группе А у 2 больных диагностирована внутрибольничная пневмония (10%), у 2—спонтанный бактериальный перитонит (10%), у 2—микоз пищевода (10%), у 1—острый гнойный бронхит (5%). В группе В у 1 пациента диагностирована внебольничная пневмония (5%), у 3—внутрибольничная пневмония (15%), у 1—мочевая инфекция (5%), у 1—спонтанный бактериальный перитонит, *Cl. difficile*-ассоциированная болезнь (5%). Достоверных различий между группами по количеству инфекционных осложнений не обнаружено ($p=0,50$). В группе А у 4 человек развился гепаторенальный синдром (20%), в то время как в группе В ни одного случая данного осложнения зафиксировано не было ($p=0,03$).

Летальность в группе А составила 10%. У одного из умерших в процессе лечения выявлены внутрибольничная двусторонняя полисегментарная

бронхопневмония, микоз пищевода, еще у одного — кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, гепаторенальный синдром. В группе *B* летальных исходов не было. При оценке выживаемости методом Каплана—Мейера статистически значимых различий по Breslow и LogRank не отмечалось ($p=0,15$). В то же время определялась тенденция к повышению выживаемости в группе получавших адометионин в комбинации с преднизолоном.

На момент окончания наблюдения группы статистически достоверно различались по уровню креатинина (рис. 1 и 2), щелочной фосфатазы и лейкоцитов. В группе *A* показатели креатинина на 28-й день терапии составляли 1,17 мг/дл, щелочной фосфатазы — 131 ЕД/л, лейкоцитов — 12,06 тыс/мкл. В группе *B* уровень креатинина был значимо ниже — 0,85 мг/дл ($p=0,013$), а щелочной фосфатазы и лейкоцитов — выше (257 ЕД/л, $p=0,002$ и 16,75 тыс/мкл, $p=0,008$ соответственно).

Следует указать на некоторые вопросы, которые планируется изучить в дальнейшем и тем самым усилить обоснованность полученных результатов. В частности, как было сказано выше, пациентам не выполнялась пункционная биопсия печени с последующим морфологическим подтверждением диагноза. Помимо этого, исследование характеризовалось относительно небольшими аналитическими выборками, которые будут увеличиваться по мере проведения работы.

Таким образом, стоит еще раз подчеркнуть эффективность и безопасность сочетанного использования преднизолона и адомета в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения, что позволяет рассматривать применение данной терапии в практических условиях и в рамках клинических исследований.

Выводы

1. В случае, когда критерием эффективности лечения служил ответ на терапию согласно индексу Lille, комбинированное лечение адометионином и преднизолоном имело преимущество перед стандартной терапией преднизолоном ($p=0,018$).

2. Частота развития инфекционных осложнений значимо не отличалась у пациентов обеих групп. Гепаторенальный синдром достоверно чаще диагностировался у больных, получавших преднизолон, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ($p=0,03$).

3. Отчетливо выявлена тенденция к повышению выживаемости в группе больных, получавших адометионин в сочетании с преднизолоном, однако статистически достоверных различий по краткосрочной выживаемости при оценке методом Каплана—Мейера получено не было ($p=0,15$), что можно объяснить недостаточным количеством наблюдений.

Список литературы

- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО «Изд. Дом «М-вести», 2005.
- Liver and biliary diseases: Manual for doctors / Ed. V.T. Ivashkin. 2nd ed. M.: LLC «Publishing house M-Vesti», 2005.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практических врачей. М.: Литтерра, 2009.
- Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Rational pharmacotherapy in hepatology: Manual for practitioners. M.: Litterra, 2009.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2005; 5:8-13.
- Ivashkin V.T., Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V. Differential approach to treatment of alcohol-induced liver diseases. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2005; 5:8-13.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. С. 85-118.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Alcoholic and viral liver diseases. — М.: Литтерра, 2007. Р. 85-118.
- Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(6):1-10.
- Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algorithm of management of alcohol-induced liver disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(6):1-10.
- Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени. Рос мед вести 2002; 7(1).
- Khazanov A.I. Alcoholic liver disease. Ros med vesti 2002; 7 (1).
- Ashwani K., Singal, Patrick S., Kamath, Gregory J., Gores, Vijay H. Shah. Alcoholic hepatitis: Current challenges and future directions. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:555-64.
- Botta F., Giannini E., Romagnoli P., Fasoli A., Malfatti F., Chiarbonello B., Testa E., Risso D., Colla G., Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut 2003; 52(1):134-9.
- Bradley K.A., Bush K.R., McDonell M.B., Malone T., Fihn S.D. Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test J Gen Intern Med 1998; 13(6):379-88.
- Cynthia L. Vuittonet, Michael Halse, Lorenzo Leggio, Samuel B. Frick hione, Michael Brickley, Carolina L. Haass-Koffler, Tonya Tavares, Robert M. Swift, George A. Kenna. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease Am J Health-Syst Pharm 2014; 71(1).
- <http://gtmarket.ru/ratings/rating-countries-alcohol-consumption/info>
- Ki Tae Suk, Moon Young Kim, Soon Koo Baik. Alcoholic liver disease: Treatment World J Gastroenterol 2014; 20(36):12934-44.
- Lee T.D., Sadda M.R., Mendler M.H., Bottiglieri T., Kanel G., Mato J.M., et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28(1):173-81.

14. *Louvet A., Naveau S., Abdelnour M., Ramond M.J., Diaz E., Fartoux L., Dharancy S., Texier F., Hollebecque A., Serfaty L., Boleslawski E., Deltenre P., Canva V., Pruvot F.R., Mathurin P.* The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45(6):1348-54.
15. *Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193-9.
16. *Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60:255-60.
17. *Posey D., Mozayani A.* The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Sci Med Pathol* 2007; 3(1):33-9.
18. *Quentin M., Anstee, Christopher P., Day.* S-adenosylmethionine (S-AdMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol* 2012. 57:1097-109.
19. *Rajender K., Chawla, Walter H., Watson, Charles E., Eastin, Eun Y., Lee, Jack Schmidt, Craig J., McClain* S-adenosylmethionine deficiency and TNF- α in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol* 1998; 275 (Gastrointest. Liver Physiol. 38):125-9.

Клиническое наблюдение: пациент 58 лет с резким похуданием, желтухой и кожным зудом

А.С. Коваленко, А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация*

Fifty eight-year old-patient with acute weight loss, jaundice and pruritis (clinical case)

A.S. Kovalenko, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational
government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state
medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

Пациент Ч. 58 лет госпитализирован в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на выраженную общую слабость, желтушность кожных покровов и видимых слизистых, нестерпимый зуд кожи, преимущественно ночью, нарушение сна, отсутствие аппетита, снижение массы тела на 25 кг в течение 4 месяцев, диффузные головные боли, головокружение и тошноту.

Таким образом, на основании анализа жалоб пациента можно выделить следующие клинические симптомы и синдромы — желтуха, анорексия, а также астенический и диспептический

синдромы. Сочетание нестерпимого зуда кожи и желтухи позволяет, в первую очередь, заподозрить заболевание печени и желчевыводящих путей. Анорексия в комбинации с общей слабостью и снижением массы тела на 25 кг за короткий промежуток времени требуют исключения злокачественного процесса. Тошнота как одно из проявлений диспептического синдрома может сопровождать течение целого ряда заболеваний, например инфекционных, эндокринных и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Головные боли могут выступать в качестве одного из симптомов заболеваний различной этиологии или представлять собой самостоятельное забо-

Коваленко Анна Сергеевна — клинический интерн кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: akovalenko@mcmcdok.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kovalenko Anna S. — resident of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: akovalenko@mcmcdok.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, «Sechenov First Moscow state medical university».

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. — MD fellow, Chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

ление, например мигрень. Однако для мигрени характерна локализация боли в одной из половин головы (гемикрания), поэтому у описываемого пациента мигрень как возможную причину головной боли можно исключить.

Соответственно на данном этапе в круг дифференциально-диагностического поиска следует включить заболевания печени и желчевыводящих путей различной этиологии, опухолевые, эндокринные и инфекционные заболевания.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2014 г., на следующий день после переохлаждения, пациент отметил однократное повышение температуры тела до 39 °С, сопровождавшееся ознобом и потливостью. С этого времени появилась и впоследствии нарастала общая слабость, снизился аппетит. В связи с сохранением указанных жалоб в декабре 2014 г. в амбулаторных условиях был выполнен общий анализ крови, по данным которого зафиксировано увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч. С этого момента стали беспокоить эпизоды учащенного сердцебиения, сопровождавшиеся чувством тревоги.

9 декабря 2014 г. больной был госпитализирован в городскую клиническую больницу. В соответствии с результатами общего анализа крови выявлена нормохромная анемия. По данным *ультразвукового исследования* (УЗИ) органов брюшной полости определялись диффузные изменения печени, поджелудочной железы, конкременты и кисты почек, а при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС)—катаральный гастрит. Во время госпитализации проводилась терапия бета-блокаторами, ноотропами, анксиолитиками, на фоне которой отмечалась умеренная положительная динамика—эпизоды сердцебиения были купированы. Тем не менее, сохранялись выраженная общая слабость (пациент описывал ее как «полное отсутствие сил») и отсутствие аппетита.

Спустя некоторое время после выписки из стационара стали беспокоить интенсивная диффузная головная боль и тошнота, которая провоцировалась как видом пищи, так и, со слов пациента, «звуком гремящей посуды на кухне». По этому поводу больной самостоятельно в течение 10 суток принимал отвар из травы чистотела большого (*Chelidonium majus*).

Состояние продолжало ухудшаться: сохранялись интенсивная головная боль, общая слабость, анорексия. Попытка приема пищи и вид еды провоцировали рвоту.

В связи с этим в январе 2015 г. пациент был госпитализирован в больницу. При обследовании в общем анализе крови отклонения от нормы не зарегистрированы. В биохимическом анализе крови обращали внимание гипербилирубинемия за счет как прямой, так и непрямой фракции—общий билирубин 32,3 мкмоль/л (норма 3–21), прямой

билирубин 14,45 мкмоль/л (норма 0–5), а также повышение уровней *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до 120 ЕД/л (норма 10–40), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 224 ЕД/л (норма 0–34), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) до 642 ЕД/л (норма 70–360) и *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 144 ЕД/л (норма 0–73).

Через несколько дней после госпитализации пациент отметил желтушное окрашивание склер. В повторных анализах крови зарегистрировано снижение уровней АлАТ до 185 ЕД/л, а впоследствии до 159 ЕД/л, АсАТ до 73 ЕД/л, а впоследствии до 64 ЕД/л, ГГТП до 128 ЕД/л, ЩФ до 180 ЕД/л, а также нарастание уровня общего билирубина до 48,4 мкмоль/л. При исследовании содержания гормонов в крови отмечено выраженное снижение уровня *тиреотропного гормона* (ТТГ) до 0,0025 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0) наряду с подъемом уровня тироксина (Т4) до 42,2 пмоль/л (норма 9–19), а также повышение уровня кортизола до 830 нмоль/л (норма 138–635).

Серологические маркеры вирусов гепатитов В, С (HBsAg, HCV Ab)—отрицательные. Уровни онкомаркеров (АФП, СА 19-9, СА 72-4, ПСА общий, РЭА) находились в пределах референсных значений. Результаты тестов на *антимитохондриальные антитела* (АМА), антитела к нуклеосомам, *антинуклеарные антитела* (АНА), *антитела к гладкой мускулатуре* (ASMA) были отрицательными. Выявлены антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM)—24 МЕ/мл (верхняя граница нормы до 20 МЕ/мл). В анализе кала все показатели в пределах нормальных значений; яйца глистов, простейшие не обнаружены.

Проведены тесты для определения антител к лямблиям, антигенам описторхисов, трихинелл, эхинококка, аскарид—результаты отрицательные. Найдены антитела к антигенам токсокар в титре 1:140.

На электрокардиограмме ритм синусовый, *частота сердечных сокращений* (ЧСС) 90 ударов в минуту, вертикальное положение *электрической оси сердца* (ЭОС) по Вильсону, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Выполнено УЗИ сердца: полости не расширены, незначительная гипертрофия базального отдела межжелудочковой перегородки (1,2 см), систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены, фракция выброса 58%. При УЗИ щитовидной железы зафиксированы диффузные изменения ее структуры, признаки узлообразования в правой доле (узел размером 8 мм).

УЗИ органов брюшной полости показывало снижение эхогенности паренхимы печени, уплотнение стенок сосудов и желчевыводящих протоков (сегментарные и долевые протоки не расширены, стенки долевых уплотнены, утолщены, диаметр холедоха 4 мм). По данным *компьютер-*

ной томографии (КТ) органов брюшной полости без контрастирования: в обеих почках — конкременты, множественные кисты. Отмечено также увеличение размеров правого надпочечника.

С первых чисел февраля 2015 г. появился генерализованный зуд кожи, интенсивность которого нарастала в ночные часы. В связи с этим возникло нарушение сна. Через несколько дней после появления зуда пациент отметил желтушное окрашивание кожных покровов, в дальнейшем выраженность желтухи нарастала. В то же время у больного был зафиксирован однократный эпизод обесцвечивания кала.

В клиническом анализе крови зарегистрирована нормохромная анемия. При исследовании показателей обмена железа установлено: латентная железосвязывающая способность сыворотки и уровень трансферрина значительно снижены, а уровень ферритина превышал верхнюю границу нормы в 4 раза. В общем анализе мочи выявлены кристаллы билирубина.

По данным биохимического анализа крови отмечено нарастание уровней общего билирубина до 84 мкмоль/л, а впоследствии до 213 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 48 мкмоль/л, а позднее до 187 мкмоль/л (норма 0–5). По результатам серологических тестов выявлены антитела класса G к антигенам вирусов Эпштейна–Барра, простого герпеса, цитомегаловируса; антитела класса M к указанным антигенам отсутствовали.

В период госпитализации проводилась терапия аденозилметионином, урсодезоксихолевой кислотой, инозином, бетагистином, глицином, лоратадином, антигистаминными препаратами, пиродоксином гидрохлоридом, тиамин. За время стационарного лечения состояние оставалось без динамики.

5 марта 2015 г. пациент был госпитализирован в городскую клиническую больницу г. Москвы, где при обследовании в общем анализе крови зарегистрирована гипохромная микроцитарная анемия (уровень гемоглобина 88 г/л, эритроциты $3,15 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,84, MCV 78 фл). По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровней общего билирубина до 702 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 540 мкмоль/л (норма 0–5), снижение уровня альбумина до 23 г/л (норма 28–50). Сохранялись изменения показателей обмена железа: уровень трансферрина был снижен до 0,96 г/л (норма 2–4), ферритин повышен до 606,7 мкг/л (норма 20–250).

При исследовании содержания в крови гормонов щитовидной железы выявлено снижение уровня ТТГ $< 0,01$ мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0), уровень Т4 находился в пределах нормальных значений (13 пмоль/л при норме от 9 до 19 пмоль/л); уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО) не повы-

шен, однако определялось увеличение содержания антител к рецептору ТТГ — 2,7 ЕД/л (норма $< 1,0$). Уровень кортизола составлял 930 нмоль/л (норма 138–635).

Повторно проведены серологические тесты для диагностики инфекции вирусами Эпштейна–Барра, простого герпеса, цитомегаловируса, которые оказались отрицательными. Исследован спектр аутоантител (AMA, ANA, ASMA) — результат отрицательный.

Выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Согласно полученным данным, в полости малого таза определялось небольшое количество свободной жидкости. Размеры печени увеличены ($151 \times 167 \times 172$ мм), контуры ее ровные, четкие, сосудистый рисунок дифференцировался. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, диаметр холедоха составлял 3 мм. Содержимое желчного пузыря однородное, конкрементов нет. Воротная вена расширена до 15 мм. Размеры селезенки: $100 \times 58 \times 48$ мм, контуры четкие, ровные, плотность 40 НУ. Вокруг желудка визуализировались варикозно расширенные вены. Выявлены кисты и конкременты обеих почек, а также аденома правого надпочечника и гиперплазия левого надпочечника. Проведена также *магнитно-резонансная холангиопанкреатография* (МРХПГ): вне- и внутривенные желчные протоки не расширены, симптомы билиарной или панкреатической гипертензии не определялись.

Поставлен диагноз: хронический гепатит смешанного генеза, паренхиматозная желтуха, субклинический гипертиреоз. Во время стационарного лечения проведены два сеанса плазмафереза, трансфузии 20% раствора альбумина. На фоне терапии отмечена положительная динамика лабораторных показателей — повысился уровень альбумина до 40 г/л.

Пациент был направлен в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с целью дополнительного обследования и верификации диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что пациент Ч. родом из Мордовии, проживает в сельской местности, содержит скот и птиц (свиньи, гуси, утки). Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Семейный анамнез не отягощен.

На основании анализа данных анамнеза можно выделить два этапа в течении заболевания пациента. Первый этап охватывает период от момента повышения температуры тела в ноябре 2014 г. до появления желтухи, второй — от начала появления желтухи до времени госпитализации в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

В течение первого периода клиническую картину заболевания определяли астенический и диспептический синдромы. Во втором периоде ведущая роль принадлежала желтухе. Смена преобладающих клинических проявлений позволяет предположить существование у пациента двух различных заболеваний, протекающих параллельно.

Острое начало заболевания с подъема температуры до 39 °С, сопровождающегося ознобом, нарастающая общая слабость, анорексия, тошнота, возникающая вне связи с приемом пищи и заканчивающаяся рвотой до 4–6 раз в сутки, наводят на мысль об инфекционном характере патологии. Однако если рассматривать описанные клинические признаки в совокупности с появившимися несколько позже симптомами, а именно учащенным сердцебиением, тревожностью, головной болью и головокружением, а также с результатами лабораторных исследований гормонов щитовидной железы (выраженное снижение уровня ТТГ и повышение уровня Т4), можно предположить развитие у пациента тиреотоксикоза как проявления подострого тиреоидита.

Речь идет конкретно об этой форме тиреоидита, поскольку в анамнезе есть указание на связь между переохлаждением и появлением первых симптомов заболевания, а, как известно, в большинстве случаев подострый тиреоидит возникает после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Более того, предполагается этиологическая связь заболевания с Коксаки-вирусами или вирусами парагриппа.

Таким образом, клиническую картину заболевания на первом этапе определял подострый тиреоидит.

Увеличение содержания кортизола в анализах крови может быть также обусловлено наличием у больного гипертиреоза и, как следствие, повышением уровня основного обмена.

Второй этап в течении заболевания связан с появлением в январе 2015 г. желтухи. Анализ полученных на догоспитальном этапе результатов лабораторных и инструментальных исследований не позволяет сделать однозначного заключения об этиологии желтухи. С одной стороны, характер анемии (гипохромная, нормоцитарная), повышение уровня общего билирубина, преимущественно за счет прямой фракции, выявление в анализе мочи кристаллов билирубина, а также наличие кожного зуда с высокой долей вероятности дают возможность исключить гемолитический тип желтухи. С другой стороны, все описанные выше особенности изменения обмена билирубина соответствуют критериям паренхиматозной желтухи; тем не менее следует отметить, что выраженный зуд кожи редко наблюдается

при этом типе и в большей степени характерен для подпеченочной желтухи. На данном этапе дифференциально-диагностического поиска ни одного типичного для подпеченочной желтухи проявления или этиологического фактора, в частности механического препятствия току желчи в крупных и мелких внутри- и внепеченочных протоках, у пациента выделить не удается. С целью исключения повреждения мелких желчных протоков, уточнения природы и характера повреждения паренхимы печени необходимо было провести биопсию с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Исходя из данных анамнеза можно говорить об остром начале заболевания с появления желтухи и присоединения затем выраженного зуда кожи. Такой характер течения в наибольшей степени свойственен острым вирусным гепатитам и лекарственно-индуцированным поражениям печени и в меньшей степени аутоиммунному гепатиту.

На догоспитальном этапе у пациента были исследованы серологические маркеры вирусов гепатита В и С, результаты получены отрицательные. Однако учитывая длительность инкубационного периода, отсутствие повторных исследований, исключить вирусные гепатиты как возможную причину заболевания печени, располагая имеющимися на этот момент данными, не представляется возможным.

В пользу лекарственно-индуцированной этиологии свидетельствует четко прослеживаемая связь между употреблением пациентом настоя из *Chelidonium majus* и появлением симптомов, указывающих на поражение печени.

По шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH), выявленные у больного изменения определены в 3 балла (не учтены результаты гистологического исследования печени ввиду их отсутствия), что не позволяет говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита.

Кроме того, принимая во внимание демографические характеристики пациента (пол, возраст), повышение уровня маркеров холестаза по данным обследования, проведенного на догоспитальном этапе, в круг дифференциального диагноза следует включить первичный склерозирующий холангит с поражением мелких внутрипеченочных протоков.

Несмотря на результаты лабораторных тестов, указывающие на снижение уровня трансферрина и повышение уровня ферритина (белка, который в то же время является острофазовым показателем), содержание сывороточного железа и процент насыщения трансферрина не были исследованы, поэтому в каче-

стве возможной причины поражения печени не следовало исключать и гемохроматоз.

Сочетание таких клинических и лабораторных данных, как анорексия, снижение массы тела на 25 кг в течение 4 месяцев, лихорадка, протекавшая с ознобами, повышение СОЭ, анемия требуют исключения злокачественных новообразований. Учитывая характер симптоматики, острое начало заболевания с желтухи, необходимо в первую очередь заподозрить холангиоцеллюлярную карциному и рак большого дуоденального сосочка. Вместе с тем отсутствие изменений со стороны внутри- и внепеченочных, а также панкреатических протоков по данным МРХПГ и отрицательные результаты двукратного исследования уровня онкомаркёра СА 19–9 на догоспитальном этапе делают эти предположения маловероятными.

Согласно данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, можно констатировать наличие у пациента портальной гипертензии. На этом этапе представляется возможным исключить группу причин, ведущих к развитию подпеченочной портальной гипертензии, поскольку в соответствии с результатами различных методов визуализации у больного нет признаков тромбоза или кавернозной трансформации воротной вены и других сосудов портальной системы. Кроме того, данные электрокардиографии, УЗИ сердца, а также КТ органов брюшной полости указывают на отсутствие у него заболеваний, выступающих в качестве причин возникновения надпеченочной портальной гипертензии. Соответственно портальная гипертензия у пациента носит печеночный характер.

Учитывая анамнез жизни больного (проживает в сельской местности, содержит скот), необходимо включить в круг дифференциально-диагностического поиска инфекционные заболевания, такие как бруцеллез, иерсиниоз, токсоплазмоз, токсокароз. Пациенту были выполнены серологические тесты с целью исследования маркёров токсокароза: выявлены антитела к антигенам токсокар в титре 1:140, что не превышает диагностически значимый титр 1:400. Кроме того, в анализах крови отмечался нормальный уровень эозинофилов. Таким образом, диагноз токсокароза в рассматриваемом случае может быть отвергнут. Маркёры остальных предполагаемых инфекционных заболеваний исследованы не были, и эти тесты должны быть включены в план обследования пациента.

Объективные данные при поступлении в Клинику: состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,6 °С. Индекс массы тела 19,3 кг/м² (рост 160 см, масса тела 49 кг). Кожные покровы, видимые слизистые желтуш-

ные, на коже туловища и конечностей — множественные элементы везикуло-пятнисто-папулезной сыпи, экскориации с корочками. Трофические изменения кожи голеней и стоп. Пальпируются подмышечные лимфоузлы до 2 см в диаметре, мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, не увеличена. При аускультации над легкими жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 84 удара в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот в объеме не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии на 2 см, консистенция уплотнена, край закруглен, размеры по Курлову 11–9–8 см. Селезенка пальпации не доступна, длинник 10 см.

Объективный осмотр свидетельствует о наличии желтухи, гепатомегалии, подтверждая тем самым данные анамнеза и результаты проведенных ранее лабораторных и инструментальных исследований. Размеры селезенки при объективном осмотре соответствуют таковым, выявленным при КТ органов брюшной полости, и находятся на верхней границе нормы.

Безболезненность при пальпации щитовидной железы указывает на отсутствие острого воспалительного процесса в ее ткани на момент осмотра.

Наличие тахикардии, наряду с выявленным при аускультации сердца систолическим шумом в I точке аускультации, по-видимому, являются проявлениями анемии и гипертиреоза.

По результатам клинического анализа крови выявлена гипохромная микроцитарная анемия, остальные показатели были в пределах нормы, СОЭ 10 мм/ч. В биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение содержания общего билирубина до 580 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 401 мкмоль/л (норма 0–5), АЛАТ до 100 ЕД/л (норма 0–34), АсАТ до 89 ЕД/л (норма 10–40), ГГТП до 84 ЕД/л (норма 0–73) и ЩФ до 398 ЕД/л (норма 70–360). Уровни общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, как и показатели липидного профиля и электрофореза белков, в границах нормы.

При исследовании гормонов щитовидной железы в крови выявлены нормальные значения Т4 — 16,2 пмоль/л (норма 9–19), снижение величины ТТГ — <0,01 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0). Уровень антител к ТПО составлял 75 МЕ/мл (норма 0–120), а антител к рецептору ТТГ — 1,25 ЕД/л (норма <1,0). Показатели коагулограммы — протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО),

фибриноген — не превышали референсных значений. Уровни онкомаркёров (СА 19–9, РЭА, ПСА общий) повышены не были. При исследовании показателей метаболизма железа содержание сывороточного железа было снижено, а процент насыщения трансферрина не превышал верхнюю границу нормы.

Тесты на антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения (pANCA), ANA — отрицательные. Повторно исследованы серологические маркёры вирусов гепатита В и С (HBsAg, HCV Ab) — результат отрицательный.

Общий анализ мочи: цвет темно-желтый, белок — 0,100%, лейкоцитурия (7–9 лейкоцитов в поле зрения), эпителий переходный — до 100 клеток в поле зрения, повышение содержания желчных пигментов и большое количество кристаллов билирубина.

Анализ кала: проба на стеркобилин положительная, бензидиновая проба отрицательная.

Выполнен анализ крови для определения уровня желчных кислот — показатель составил 281,4 мкмоль/л (норма 2,5–6,8).

Серологические тесты для диагностики бруцеллеза, иерсиниоза, токсоплазмоза, токсокароза — отрицательные.

Следовательно, результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациента заболевания щитовидной железы, протекающего с субклиническим гипертиреозом. Учитывая данные анамнеза, а также дополнительных исследований с определением уровня антител к ТПО, рецептору ТТГ, следует в первую очередь предполагать подострый тиреоидит.

Характер анемии (гипохромная микроцитарная) указывает на то, что ее причиной может выступать дефицит железа, что подтверждается исследованиями обмена железа.

Результаты биохимического анализа крови свидетельствуют также о наличии у пациента заболевания печени, характеризующегося гепатитом и холестазом. При сравнении полученных в ходе настоящей госпитализации лабораторных данных с данными исследований, выполненных на догоспитальном этапе, очевидной становится тенденция к снижению уровней АсАТ, АлАТ, ГГТП, общего и прямого билирубина.

Нормальные показатели обмена железа и отрицательные результаты исследований серологических маркёров вирусов гепатита В и С позволяют исключить из круга дифференциального диагноза гемохроматоз и острые вирусные гепатиты. Поэтому среди возможных причин поражения печени следует рассматривать ее лекарственно-индуцированное поражение, аутоиммунный гепатит и первичный скле-

розирующий холангит с вовлечением мелких внутрипеченочных желчных протоков.

По данным анализа мочи у пациента имеет место мочевого синдром, причиной формирования которого является, по-видимому, мочекаменная болезнь.

Отрицательные результаты серологических тестов на инфекционные заболевания позволяют с высокой долей вероятности удалить последние из группы возможных причин развития описанной у больного клинической картины.

Показатели электрокардиограммы: ритм синусовый, ЧСС 70 ударов в минуту, вертикальное положение ЭОС по Вильсону.

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено: печень нормальных размеров (правая доля 141×110 мм, левая доля 86×66 мм), признаки диффузных изменений, внутрипеченочные желчные протоки размером до 2 мм в диаметре, холедох не расширен, воротная вена 12 мм. Поджелудочная железа 21×10×20 мм, контуры ровные, очаговые образования в паренхиме отсутствуют. Селезенка не увеличена (размеры 80×40 мм), диаметр селезеночной вены в воротах органа 8 мм. В обеих почках обнаружены конкременты и кисты паренхимы.

По результатам УЗИ щитовидной железы ее размеры в пределах нормальных значений, структура умеренно диффузно неоднородная, эхогенность средняя, сосудистый рисунок средней интенсивности. В правой доле визуализировался неоднородный гипоэхогенный узел размерами 5,3×6,2×7,4 мм с гипоэхогенным венчиком, с кровотоком по периферии и со слабым кровотоком внутри. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

Рентгенография органов грудной клетки показала отсутствие в легких очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок соответствует возрасту. Корни не расширены, структурны. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Сердце, аорта рентгенологически не изменены. По результатам КТ лимфатические узлы грудной клетки не увеличены.

При ЭГДС выявлены антральный гастрит, дуоденит. При проведении колоноскопии органической патологии толстой кишки на осмотренных участках не обнаружено.

На этом этапе следует вернуться к обсуждению типа желтухи, наблюдаемого у больного. Учитывая наличие лабораторных признаков, не характерных для подпеченочной желтухи (положительная реакция на стеркобилин в анализе кала, повышение уровня желчных пигментов в анализе мочи), у пациента наиболее вероятен паренхиматозный тип желтухи.

Нельзя не обратить внимание на отсутствие признаков портальной гипертензии по

данным УЗИ органов брюшной полости (нормальные размеры селезенки, печени, нормальный диаметр воротной и селезеночной вен), а также по результатам ЭГДС и колоноскопии на момент настоящей госпитализации. На основании этого можно сделать заключение, что, вероятно, у пациента наблюдался регресс изменений в печени, приведших к повышению давления в системе воротной вены. Неизменная эндоскопическая картина при колоноскопии указывала на отсутствие воспалительных заболеваний кишечника, которые могут сочетаться с первичным склерозирующим холангитом.

С целью уточнения характера повреждения печени была проведена пункционная биопсия с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Исходя из полученных гистологических данных установлено: дольковое и балочное строение печени сохранено. Обращал внимание умеренный полиморфизм и анизокариоз гепатоцитов. Ядра части гепатоцитов вакуолизированы. Определялись единичные апоптозные тельца, окрашенные билирубином, диффузная слабая гидропическая дистрофия гепатоцитов. В цитоплазме гепатоцитов трех зон ацинуса видны многочисленные буроватые гранулы и капли зеленого цвета. Прилежащие каналцы Геринга расширены и заполнены пробочками густой бурой и ярко-зеленой желчи (рис. 1). Выявлены мелкие очаговые билиарные некрозы гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью лейкоцитов (рис. 2). Единичная мелкая макрофагальная гранулема. Отмечено также увеличение количества двуядерных гепатоцитов в первой зоне ацинуса.

Визуализировались умеренная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида, выраженная очаговая капилляризация синусоидов в третьей зоне ацинуса. В просветах синусоидов было увеличено количество лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов.

Портальные тракты умеренно расширены, слабо инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами с примесью единичных эозинофилов, нейтрофилов и плазмочитов. Междольковые желчные протоки обычного вида.

Определялись умеренный склероз портальных трактов среднего калибра, умеренный склероз стенок центральных вен и перивенулярный склероз, участки оголения стромы, слабая лимфомакрофагальная, с примесью единичных лейкоцитов инфильтрация.

Индекс гистологической активности по Knodell: 0–3–1–1 (5); стадия фиброза 1.

На основании описанных изменений в биоптате печени морфологом сделано заключение о наличии хронического гепатита низкой гисто-

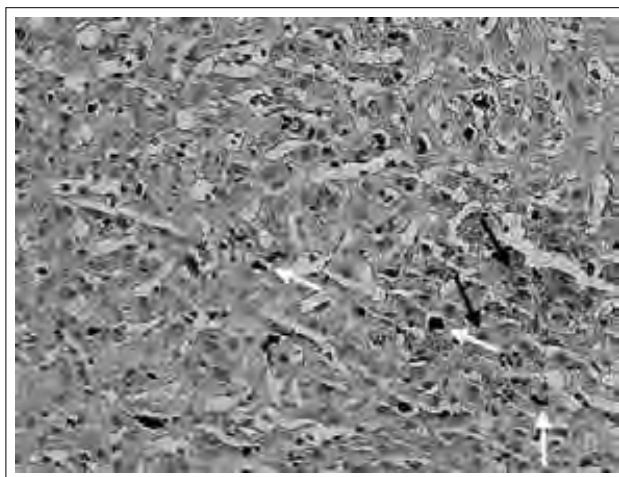


Рис. 1. В цитоплазме гепатоцитов третьей зоны ацинуса визуализируются многочисленные буроватые гранулы и капли зеленого цвета (указано черными стрелками). Прилежащие каналцы Геринга расширены и заполнены пробочками густой бурой и ярко-зеленой желчи (указано белыми стрелками). Окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 200$

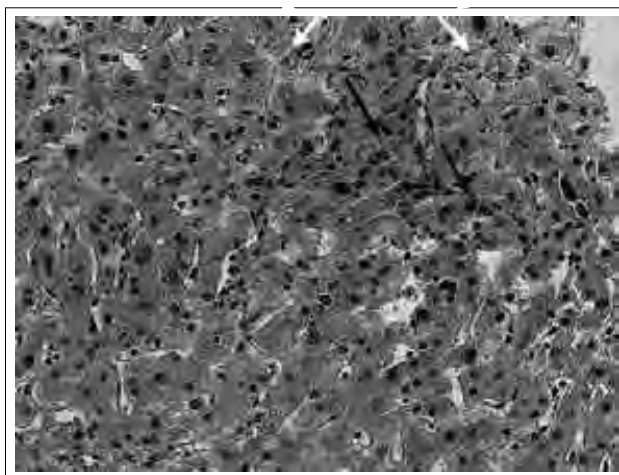


Рис. 2. Мелкие очаговые билиарные некрозы гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью лейкоцитов (указано черными стрелками). Ядра части гепатоцитов вакуолизированы, диффузная слабая гидропическая дистрофия гепатоцитов (указано белыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

логической активности с признаками умеренного очагового паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза в третьей зоне ацинуса, стадия фиброза 1. В качестве возможной причины формирования таких изменений указано лекарственно-индуцированное поражение печени.

Итак, гистологическое исследование позволяет исключить из круга дифференциального диагноза аутоиммунный гепатит в связи с отсутствием типичных для этого заболевания морфологических критериев, в частности ступенчатых некрозов, розеток гепатоцитов,

а также первичный склерозирующий холангит с поражением мелких внутрипеченочных протоков, поскольку специфичные для данного заболевания признаки поражения желчных протоков в биоптате отсутствовали. Полученные результаты гистологического исследования подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у больного лекарственно-индуцированного поражения печени, протекающего с синусоидальной обструктивной холангиопатией.

Принимая во внимание указание на связь между приемом пациентом отвара из травы *Chelidonium majus* и появлением первых клинических и лабораторных признаков поражения печени в анамнезе, а также отсутствие в течение всего периода заболевания приема других обладающих потенциальным гепатотоксическим действием препаратов, можно сделать вывод, что причиной поражения печени в данном случае послужил *Chelidonium majus*.

С целью подтверждения этого вывода проведен подсчет количества баллов по шкале RUCAM–CIOMS. Количество баллов было равно 7, что соответствует вероятной взаимосвязи между приемом *Chelidonium majus* и развитием лекарственно-индуцированного поражения печени.

Таким образом, на основании клинко-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен следующий клинический диагноз.

Основное заболевание; сочетание заболеваний:

- синусоидальная обструктивная холангиопатия, индуцированная приемом *Chelidonium majus*;

- подострый тиреоидит на стадии субклинического гипертиреоза.

Сопутствующие заболевания: кисты паренхимы почек, мочекаменная болезнь (конкременты почек), аденома правого надпочечника.

Обсуждение

Лекарственно-индуцированное поражение печени, или гепатотоксичность, обусловлено приемом препаратов, трав или биологически активных добавок и выступает в качестве одного из вариантов нежелательной лекарственной реакции. В настоящее время известно более 600 медикаментов, прием которых может послужить причиной развития данного заболевания [1].

Истинную распространенность лекарственно-индуцированного поражения печени в связи с отсутствием специфических для этой патологии маркеров и алгоритма диагностики, а также из-за сложности определения взаимосвязи между приемом лекарственного препарата и возникновением повреждения печени оценить трудно [2].

Согласно результатам двух эпидемиологических исследований, выполненных во Франции и Исландии, частота лекарственно-индуцированного поражения печени составляет 16,9 случая на 100 000 населения и 19,1 случая на 100 000 населения в год соответственно. Авторы работ также сообщили, что 12% таких пациентов потребовалась госпитализация в стационар, а в 6% случаев наблюдался летальный исход [3]. По мнению других исследователей, в странах Запада, лекарственно-индуцированное повреждение печени является ведущей причиной возникновения у больных острой печеночной недостаточности [4].

Принимая во внимание описанные выше сложности, связанные с диагностикой лекарственно-индуцированного поражения печени, диагноз этого заболевания устанавливают только при исключении других возможных причин повреждения органа, наличии в анамнезе указаний на прием лекарственных препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, а также при условии комплексной оценки результатов лабораторных и инструментальных методов исследования [5].

С целью определения взаимосвязи между развитием лекарственно-индуцированного поражения печени и приемом того или иного медикаментозного средства была разработана шкала RUCAM–CIOMS [6]. Эта система учитывает не только способность препарата оказывать гепатотоксическое действие, но и индивидуальные особенности пациента, факторы риска, сопутствующую терапию. В зависимости от количества баллов различают следующие уровни вероятности диагноза лекарственно-индуцированного повреждения печени: при количестве баллов >8 он считается высоко вероятным, от 6 до 8 – вероятным, от 3 до 5 – возможным, от 1 до 2 – маловероятным. Если число баллов 0 и менее, названный диагноз может быть исключен.

Данные анамнеза пациента, представленного в настоящем клиническом наблюдении, указывают на взаимосвязь между приемом отвара из *Chelidonium majus* и появлением симптомов повреждения печени – желтухи, кожного зуда, изменений в лабораторных и инструментальных тестах. Кроме того, в процессе амбулаторного и стационарного обследования у больного были исключены другие возможные причины ее повреждения, в том числе вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания, патология, связанная с нарушением обмена железа, и др.

При использовании шкалы RUCAM–CIOMS для определения ассоциации между возникновением лекарственно-индуцированного поражения печени и приемом отвара из *Chelidonium majus* у наблюдавшегося пациента количество баллов равнялось 7, что соответствует вероятной лекарственно-индуцированной этиологии.

В Руководстве по диагностике и ведению пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени, составленном Американской коллегией гастроэнтерологов [5], приведена классификация этого заболевания в зависимости от препарата (с известным или ранее не описанным потенциальным гепатотоксическим действием), прием которого послужил причиной для развития рассматриваемой патологии. Так, выделяют *истинный* и *идиосинкразический варианты* лекарственно-индуцированного повреждения печени.

В качестве этиологического фактора первого варианта выступают препараты с известным потенциальным гепатотоксическим действием, прием которых в высоких дозах сопровождается развитием лекарственно-индуцированного поражения печени, характеризующегося стереотипными проявлениями. Наиболее известным среди таких препаратов является ацетаминофен.

Второй вариант возникает в ответ на прием определенных препаратов лишь у предрасположенных лиц. Характер течения такого поражения печени в значительной степени вариабелен, а связь между дозой препарата и риском возникновения нежелательной реакции зачастую проследить трудно. Среди факторов, предрасполагающих к возникновению идиосинкразического типа повреждения печени, в настоящее время обсуждаются индивидуальные особенности пациента (возраст, наличие сопутствующей патологии), вредные привычки (курение, употребление алкоголя), а также класс и путь метаболизма препарата, доза и кратность приема.

Другой подход позволяет классифицировать лекарственно-индуцированные повреждения печени в зависимости от характера течения заболевания, изменений в анализах крови и преобладающего механизма повреждения. На этом основании выделяют две формы лекарственно-индуцированного поражения печени — гепатоцеллюлярную и холестатическую. Критерием при этом выступает коэффициент R (R -value), который рассчитывается как отношение степени повышения активности АЛАТ (уровень АЛАТ/верхняя граница нормы) к степени повышения активности ЩФ (уровень ЩФ/верхняя граница нормы). Значения коэффициента $R > 5$ свидетельствуют о гепатоцеллюлярной форме повреждения печени, а < 2 — о холестатической. При $R > 5$, но < 2 речь идет о смешанной форме [5].

Значение R у обследованного пациента составило 0,13, что соответствует холестатической форме поражения печени. Что касается варианта лекарственно-индуцированного повреждения, то наиболее вероятно в этом примере имел место идиосинкразический вариант заболевания. Объяснением такого заключения выступают следующие факты.

Во-первых, авторам нескольких публикаций, в основном из стран Европы, описывающих клинические наблюдения острого повреждения печени на фоне употребления *Chelidonium majus* [7], какую-либо зависимость между дозой, кратностью или длительностью приема препаратов на его основе и выраженностью, скоростью развития или исходом заболевания установить не удалось.

Во-вторых, хотя *Chelidonium majus* в качестве вспомогательного лекарственного средства в терапии различных заболеваний применяли еще с древних времен, единичные сообщения о случаях лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне его приема появились только в последние десятилетия.

На этом основании можно сделать вывод о том, что риск возникновения лекарственно-индуцированного поражения печени при употреблении *Chelidonium majus* в различных лекарственных формах в значительной степени определяется индивидуальными особенностями пациента, а следовательно, носит идиосинкразический характер.

Механизм повреждающего действия *Chelidonium majus*, а также компонент растения, создающий такой эффект, остаются неизвестными. Однако, согласно данным литературы, симптомы поражения печени появляются, как правило, в период от 1 до 6 месяцев с момента начала терапии и характеризуются желтухой и умеренно выраженным цитолитическим синдромом. Обычно наблюдается гепатоцеллюлярный характер повреждения, а клинические проявления и результаты гистологического исследования напоминают таковые при остром вирусном гепатите [8].

Также у пациентов с лекарственно-индуцированным повреждением печени вследствие приема препаратов на основе *Chelidonium majus* в сыворотке крови могут обнаруживаться аутоантитела, но причина их появления и значение для патогенеза заболевания остаются неясными [7, 8].

У больного, представленного в этом клиническом наблюдении, в одном из лабораторных исследований, выполненных еще до настоящей госпитализации, было выявлено незначительное повышение титра антител anti-LKM, однако динамика их уровня в дальнейшем не отслеживалась.

Большинство случаев заболевания при условии прекращения приема препаратов на основе *Chelidonium majus* при появлении клинических и лабораторных признаков повреждения печени заканчиваются самопроизвольным выздоровлением [7, 8].

Известно, что *Chelidonium majus* способен стимулировать синтез и транспорт желчных кислот, т. е. обладает холеретическим и холекине-

ческим действием. Выраженность холеретического эффекта определяется сроком хранения сырья, полученного из *Chelidonium majus*, и через 6 месяцев этот эффект полностью исчезает. Напротив, холекинетические свойства препарата не подвержены влиянию времени. Поэтому, в связи с тем, что большая часть препаратов на основе *Chelidonium majus* производится из длительно хранившегося сырья, преобладающим эффектом растения является холекинетический [7–9].

Как правило, в результате метаболизма лекарственных препаратов в печени образуются нетоксичные продукты обмена, которые впоследствии выводятся из организма. Тем не менее, при определенных условиях реакции метаболизма могут заканчиваться образованием токсичных продуктов, обладающих в отличие от исходного вещества повреждающим действием. Процесс метаболизма лекарственных средств можно разделить на две фазы: I фаза включает собственно реакции метаболизма, ведущие к разрушению исходного вещества с образованием продуктов распада и повышению их гидрофильности, а II фаза — реакции биотрансформации метаболитов препарата, направленные на облегчение их выведения из организма.

Ключевыми ферментами, катализирующими реакции I фазы метаболизма препаратов, которые состоят в присоединении к веществу гидроксильной, карбоксильной, тиольной или аминогруппы, выступают ферменты суперсемейства цитохрома P-450 и в основном изоформа CYP3A4 [4].

В реакциях II фазы метаболизма препаратов принимают участие *уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза* (UGT), *N-ацетилтрансфераза* 2-го типа, а также *глутатион-s-трансфераза* (GST). В результате таких реакций образуются конъюгаты метаболитов препарата с глюкуроновой кислотой, ацетатом и глутатионом (рис. 3) [4].

Согласно мнению многих исследователей, реализация повреждающего действия препаратов на этом этапе возможна при условии накопления в гепатоцитах токсичных метаболитов, ведущая роль в образовании которых отводится ферментам суперсемейства цитохрома P-450. Так, было замечено, что экспрессия этих ферментов в третьей зоне ацинуса (или центрлобулярной области) значительно выше, чем в других участках печеночной дольки, следовательно, именно в указанной зоне ацинуса повреждения, обусловленные лекарственно-индуцированным поражением печени, будут выражены в наибольшей степени. Это предположение согласуется с результатами гистологического исследования биопсийного материала, взятого у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени [10].

Ферменты, участвующие в реакциях II фазы, способны также катализировать образование

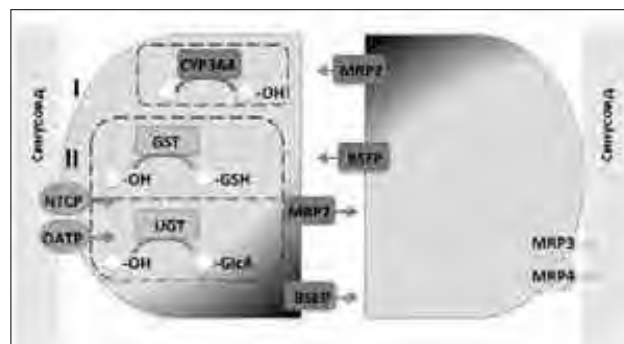


Рис. 3. Основные этапы метаболизма и транспорта лекарственных средств [4]. Процесс метаболизма препаратов включает две фазы: первая (I) фаза — это реакции присоединения к веществу гидроксильной, карбоксильной, тиольной или аминогруппы. Ключевыми ферментами этой фазы выступают ферменты суперсемейства цитохрома P-450, в основном изоформа CYP3A4. В реакциях второй (II) фазы принимают участие уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза, N-ацетилтрансфераза 2-го типа, а также глутатион-s-трансфераза. В результате таких реакций образуются конъюгаты метаболитов препарата с глюкуроновой кислотой, ацетатом и глутатионом. Транспорт лекарственных средств из крови в гепатоцит осуществляют NTCP и OATP. За выведение метаболитов препарата из гепатоцита в желчь ответственны BSEP, MDR1 и MDR3, а за выведение метаболитов препарата в кровь — MRP3 и MRP4.

UGT — уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза; GST — глутатион-s-трансфераза; NTCP — Na⁺-таурохолат котранспортирующий полипептид; OATP — транспортер органических анионов; BSEP — экспортирующая помпа желчных кислот; MDR1 — белок множественной лекарственной резистентности 1-го типа; MDR3 — белок множественной лекарственной резистентности 3-го типа; MRP3 — белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью 3-го типа; MRP4 — белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью 4-го типа

токсичных метаболитов. Эти метаболиты впоследствии могут связываться со структурными и функциональными белками гепатоцитов, РНК, ДНК, угнетать активность транспортных систем гепатоцита, например экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), и уменьшать запасы глутатиона в клетке, что ведет к развитию оксидативного стресса.

Транспорт лекарственных препаратов из крови в гепатоцит, где происходит их метаболизм, осуществляет Na⁺-таурохолат котранспортирующим полипептидом (NTCP) и транспортером органических анионов (OATP). За выведение метаболитов препарата из гепатоцита в желчь ответственны BSEP и белки множественной лекарственной резистентности 1-го и 3-го типов (MDR1 и MDR3), а за выведение метаболитов препарата в кровь — белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью 3-го и 4-го типов (MRP3 и MRP4) [4] — см. рис. 3.

В соответствии с результатами исследований у животных моделей с поражением печени, индуцированным введением тетрахлорметана (CCl₄) или ацетаминофена, уровень экспрессии и активности транспортеров, локализованных на базолатеральной мембране гепатоцита и обеспечивающих поступление препарата в клетку, снижается, в то время как уровень экспрессии и активности транспортных систем, расположенных на апикальной и базолатеральной мембране гепатоцита и ответственных за выведение метаболитов препарата из клетки, напротив, увеличивается [4, 11]. Более того, было показано, что активация транспортеров MRP3 и MRP4 на фоне введения ацетаминофена сопровождается уменьшением выраженности повреждающего действия препарата [12].

Эти данные позволяют высказать мнение, что гепатоциты обладают способностью к регуляции содержания внутри клетки токсичных продуктов обмена, а следовательно, и степени повреждения.

В последние годы в литературе активно обсуждается тот факт, что изменение экспрессии и активности транспортных систем гепатоцита под действием лекарственных средств или их метаболитов лежит в основе развития холестатической формы лекарственно-индуцированного повреждения печени [4]. В качестве примеров препаратов, влияющих на транспортные системы гепатоцитов, можно привести циклоспорин А, рифампицин, статины.

Принимая во внимание особенности метаболизма и транспорта лекарственных средств в печени, а также способность *Chelidonium majus* стимулировать транспорт желчных кислот, можно предположить, что в основе повреждающего действия препаратов из этого растения лежит влияние на транспортные системы гепатоцита. Вероятно, увеличение объема поступления желчных кислот в желчные протоки ведет к повышению внутрипротокового давления, повреждению эпителиальных клеток желчных протоков, поступлению желчи в паренхиму печени и повреждению гепатоцитов.

По результатам гистологического исследования биоптата печени у наблюдавшегося пациента изменения со стороны гепатоцитов были выражены в наибольшей степени в третьей зоне ацинуса, что позволяет заподозрить участие в реализации токсического действия *Chelidonium majus* и ферментов суперсемейства цитохрома Р-450.

Наряду с влиянием на метаболизм и транспорт лекарственных средств и продуктов их обмена, возможными механизмами развития лекарственно-индуцированного повреждения печени называют активацию звеньев приобретенного иммунитета, антагонизм или синергизм двух или нескольких одновременно принимаемых препаратов [4, 5].

Основным принципом лечения пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени является отмена препарата или препаратов, способных по мнению врача оказать повреждающее действие. В состав симптоматической терапии авторы различных работ предлагают включать урсодезоксихолевую кислоту, антигистаминные средства, препараты, применяемые для купирования зуда кожи. Тем не менее, эффективность таких подходов в проспективных исследованиях не подтверждена [4].

Обсуждается также возможность назначения пациентам с идиосинкразической формой лекарственно-индуцированного поражения печени N-ацетилцистеина — препарата, выступающего в качестве антидота ацетаминофена, с целью улучшения прогноза заболевания. Применение N-ацетилцистеина позволяет увеличить выживаемость таких пациентов с уровнем сознания, соответствующим коме I–II степени, без проведения операции трансплантации печени с 30 до 52% [5]. В настоящее время идиосинкразическая форма лекарственно-индуцированного поражения печени в качестве показания для назначения N-ацетилцистеина не зарегистрирована.

Рассматриваемое клиническое наблюдение гепатотоксического действия *Chelidonium majus* является не первым в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; сопоставимый случай был описан Т.А. Деевой и соавт. в 2011 г. [13].

В отношении подострого тиреоидита, определявшего клиническую картину заболевания на первом этапе, важно отметить, что этот диагноз был установлен главным образом на основании ретроспективных данных, так как на момент госпитализации больного в отделение какие-либо клинические признаки поражения щитовидной железы отсутствовали.

В пользу данного диагноза свидетельствовало наличие в анамнезе указаний на эпизод переохлаждения, предшествовавший появлению симптомов заболевания, начало его развития с фебрильной лихорадки, астенического синдрома с возникновением впоследствии клинических признаков гипертиреоза, а именно синусовой тахикардии, тремора, тревожности, снижения массы тела.

Этиология подострого тиреоидита остается неясной. Наиболее вероятной представляется вирусная теория возникновения заболевания (вследствие действия вирусов гриппа, эпидемического паротита, Коксаки типа А и В, аденовирусов) [14]. Также обсуждается роль генетической предрасположенности, поскольку выявлена ассоциация заболевания с аллелем главного комплекса гистосовместимости HLA-B35. Было показано, что риск развития подострого тиреоидита у лиц,

являющихся носителями этого аллеля, превышает таковую в общей популяции в 6 раз.

Результаты эпидемиологических исследований указывают, что среди заболевших подострым тиреоидитом преобладают женщины (соотношение мужчин и женщин составляет 1:6), а частота заболевания находится в пределах от 1,8 до 3,6 случая на 100 000 населения в год. В 85,7–90% наблюдается спонтанное выздоровление больных, в 14,3–10% развивается первичный гипотиреоз [14, 15].

Согласно данным литературы, возникающие в начале заболевания клинические симптомы и изменения в лабораторных показателях, соответствующие гипертиреозу, по истечении нескольких недель регрессируют с развитием гипотиреоза. Фаза гипотиреоза продолжается, как правило, на протяжении нескольких месяцев и заканчивается восстановлением эутиреоидного состояния.

В рассматриваемом случае клинические признаки и лабораторные данные как на догоспитальном этапе, так и во время стационарного лечения соответствовали критериям гипертиреоза.

Некоторым больным с подострым тиреоидитом назначение терапии не требуется. Однако многим показан прием лекарственных препаратов с целью уменьшения выраженности как воспалительного процесса, так и клинических проявлений гипертиреоза. В первом случае назначают нестероидные противовоспалительные препараты, а при их неэффективности — глюкокортикоиды, тогда как во втором случае — бета-блокаторы [16].

Пациенту, представленному в данном наблюдении, потребовалось назначение бета-блокаторов для купирования тахикардии, обусловленной гипертиреозом. В связи с отсутствием жалоб на боли в области шеи, объективных изменений со стороны щитовидной железы на момент госпитализации в отделение назначение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов было не показано. Больному установлен следующий клинический диагноз:

Основное заболевание; сочетанные заболевания:
— синусоидальная обструктивная холангиопатия, индуцированная приемом *Chelidonium majus*;

— подострый тиреоидит на стадии субклинического гипертиреоза.

Сопутствующие заболевания: кисты паренхимы почек, мочекаменная болезнь (конкременты почек), аденома правого надпочечника.

Морфологический диагноз: лекарственный гепатит низкой гистологической активности, стадия фиброза 1.

Заключение

Особенность представленного клинического случая состоит в характере течения заболевания у пациента. Так, на первом этапе, охватывающем период от момента повышения температуры тела в ноябре 2014 г. до появления желтухи, клиническую картину определял подострый тиреоидит, тогда как на втором этапе, продолжавшемся от момента появления желтухи до периода госпитализации больного в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, — лекарственно-индуцированное поражение печени. Сочетание этих двух заболеваний вызывало трудности установления правильного диагноза во время обследования пациента.

Диагноз подострого тиреоидита был основан главным образом на ретроспективных данных и в связи с особенностями начала и течения заболевания не вызывал сомнений.

В круг дифференциального диагноза поражения печени были включены вирусные гепатиты, аутоиммунные и паразитарные заболевания, гемохроматоз. Тщательная оценка анамнеза, клинической картины, анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также динамики биохимических показателей крови позволили сформулировать диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени вследствие приема пациентом отвара из травы *Chelidonium majus*.

Список литературы

1. Davern T.J. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis 2012; 16:231-45.
2. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. Mayo Clin Proc 2014; 89(1):95-106.
3. Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. Arch Toxicol 2015; 89:327-34.
4. Corsini A., Bortolini M. Drug-induced liver injury: The role of drug metabolism and transport. J Clin Pharmacol 2013; 53(5):463-74.
5. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J., on behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014; 109(7):950-66.
6. Rochon J., Protiva P., Seeff L.B., Fontana R.J., Liangpunsakul S., Watkins P.B., Davern T., McHutchison J.G. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Reliability of the roussel uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. Hepatology 2008; 48:1175-83.
7. Teschke R., Frenzel C., Glass X., Schulze J., Eickhoff A. Greater celandine hepatotoxicity: A clinical review. Ann Hepatol 2012; 11(6):838-48.
8. Teschke R., Glass X., Schulze J., Eickhoff A. Suspected greater celandine hepatotoxicity: Liver-specific causality

- evaluation of published case reports from Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(3):270-80.
9. *Teschke R., Genthner A., Wolff A., Frenzel C., Schulze J., Eickhoff A.* Herbal hepatotoxicity: Analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests. *Dig Liver Dis* 2014; 46(3):264-9.
 10. *Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Hayashi P.H., Davern T.J., Navarro V., Reddy R. Talwalkar J.A., Stolz A., Gu J., Barnhart H., Hoofnagle J.H.* Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59:661-70.
 11. *Aleksunes L.M., Slitt A.M., Cherrington N.J., Thibodeau M.S., Klaassen C.D., Manautou J.E.* Differential expression of mouse hepatic transporter genes in response to acetaminophen and carbon tetrachloride. *Toxicol Sci* 2005; 83(1):44-52.
 12. *Aleksunes L.M., Campion S.N., Goedken M.J., Manautou J.E.* Acquired resistance to acetaminophen hepatotoxicity is associated with induction of multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4) in proliferating hepatocytes. *Toxicol Sci* 2008; 104(2):261-73.
 13. *Деева Т.А., Герман Е.Н., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом (Клиническое наблюдение). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011; 21(6):56-63.
 14. *Alfadda A.A., Sallam R.M., Elawad G.E., Aldhukair H., Alyahya M.M.* Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:1-7.
 15. *Carle A., Laurberg P., Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B. Jorgensen T.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:21-8.
 16. *Sweeney L.B., Stewart C., Gaitonde D.Y.* Thyroiditis: An integrated approach. *Am Fam Physician* 2014; 90(6):389-96.

Современные возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата у пациентов с наличием превентивных кишечных стом

О.Ю. Фоменко, С.И. Ачкасов, А.Ю. Титов, Д.В. Алешин,
А.И. Калашникова, С.В. Белоусова, Д.В. Егорова

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им А.Н. Рыжих»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Improvement of anal sphincter function before preventive stoma closure: modern options

O.Yu. Fomenko, S.I. Achkasov, A.Yu. Titov, D.V. Aleshin, A.I. Kalashnikova,
S.V. Belousova, D.V. Yegorova

Federal government-financed institution «Ryzhih State Scientific Center of Coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Изучить возможность улучшения функционального состояния запирающего аппарата отключенной кишки с помощью БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции.

Материал и методы. В исследование включены 23 пациента с превентивной стомой. В целях диагностики использовались профилометрия и сфинктерометрия. Лечение: 10-дневный цикл БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции.

Результаты. После лечения выявлено статистически значимое увеличение показателей среднего давления в покое по данным профилометрии, а при сфинктерометрии и при волевом усилии.

Выводы. Мышечные структуры отключенного запирающего аппарата реагируют на занятия БОС-терапией и проведение тиббиальной нейромодуляции, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений.

Ключевые слова: недостаточность анального сфинктера, запирающий аппарат прямой кишки, БОС-терапия, тиббиальная нейромодуляция, аноректальная манометрия, профилометрия, сфинктерометрия.

Aim of investigation. To investigate options of improvement of anal sphincter function of defunctioning loop by BFT and tibial nerve stimulation.

Material and methods. Overall 23 patients with preventive stoma were included in original investigation. Diagnostic profilometry and sphincterometry were carried out. Treatment included BFT and tibial nerve stimulation for 10 days.

Results. After treatment profilometry revealed statistically significant increase of mean resting pressure, while sphincterometry — at contraction as well.

Conclusions. Muscular structures of the defunctioning anal sphincter respond to BFT and tibial nerve stimulation, increasing both tension and force of voluntary contractions.

Key words: incompetence of anal sphincter, anal sphincter, BFT, tibial nerve stimulation, anorectal manometry, profilometry, sphincterometry.

Фоменко Оксана Юрьевна — руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих». Контактная информация: Oksana671@yandex.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2
Fomenko Oksana Yu. — head of clinical pathophysiology laboratory, «Ryzhih State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: Oksana671@yandex.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya street, 2

Начиная с середины 70-х годов XX века развитие хирургических технологий и неоадьювантных методов лечения в колопроктологии сделало возможным выполнение сфинктеросохраняющих операций все большему числу пациентов, страдающих раком прямой кишки и *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК). По сообщению E. Gross, и соавт., выполнение сфинктеросохраняющих вмешательств возможно у 75–90% больных раком прямой кишки [1]. Однако после таких операций у значительной части пациентов появляются жалобы на проблемы эвакуации, а также удержания кишечного содержимого. O.O. Rasmussen и соавт. отметили, что каждый четвертый пациент после *низкой передней резекции* (НПР) страдает анальной инконтиненцией, а у трети есть нарушения акта дефекации [2]. По опубликованным в 2013 г. данным Y. Ziv и соавт., от 25 до 80% больных, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки по поводу рака, страдают так называемым *синдромом низкой передней резекции* (СНПР), проявляющимся наличием таких симптомов, как частые (до 6 и более раз в сутки) и императивные позывы к дефекации, многомоментная дефекация и анальная инконтиненция [3]. В качестве причин развития этих нарушений в литературе указываются:

- травматизация наружного сфинктера во время оперативного лечения;
- резекция проксимальной части или всего внутреннего сфинктера;
- утрата ректоанального ингибиторного рефлекса на длительное время;
- утрата «геморроидальной подушки» при выполнении интрасфинктерной резекции;
- существенное снижение резервуарной функции неоректум;
- развитие нейропатии полового нерва;
- влияние адьювантной и неоадьювантной *химиолучевой терапии* (ХЛТ) на функциональное состояние нервно-мышечных структур малого таза [3, 4].

K.J. Emmertsen и соавт. провели анализ результатов лечения 260 больных раком прямой кишки и выявили наличие СНПР у 58,0% опрошенных через 3 мес после лечения и у 45,9% через год после операции [5]. Авторы заключили, что развитие СНПР является чрезвычайно важной проблемой, которая напрямую зависит от проведения неоадьювантной ХЛТ. Аналогичны утверждения и S. Bregendahl и соавт. [6], которые опросили 938 пациентов, перенесших НПР прямой кишки. Было выявлено существенное влияние СНПР на качество жизни у 41,0% анкетированных. Резюмируя, авторы сделали вывод, что вид формируемого анастомоза не является столь значимым фактором риска развития СНПР, как проведение неоадьювантной химиолучевой терапии [6]. Влияние пред-

операционной ХЛТ на функциональные результаты отмечали также G. Luglio и соавт. [7], M.M. Lange и соавт. [8], R. Chamliou и соавт. [9], H.S. Tilney и соавт. [10].

A.S. Scheer и соавт. [11] попытались выполнить мета-анализ 48 исследований с результатами лечения 3349 больных раком прямой кишки в 17 странах мира. Средний период наблюдения пациентов составил 24 мес. Авторы выявили неоднородность исследований, затруднявшую мета-анализ, вследствие чего частота послеоперационной анальной инконтиненции колебалась от 3,2 до 79,3%. Вместе с тем было отмечено влияние предоперационной лучевой терапии и «качества исследования» на частоту анальной инконтиненции, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, развитие анальной инконтиненции после низкой передней резекции прямой кишки является весьма актуальной проблемой [9, 11].

Что касается функциональных результатов хирургического лечения ВЗК, то от 20 до 40% больных, перенесших колэктомию с тонкокишечным резервуаром и илеоректальным анастомозом, предъявляют жалобы на недержание кишечного содержимого в дневное и ночное время [12]. Этиологическими факторами инконтиненции, помимо утраты резервуарной функции дистальных отделов кишечника, могут быть также травматизация анального жома или частичная резекция внутреннего сфинктера во время операции.

Так, A. de Buck van Overstraeten и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения 250 больных язвенным колитом и выявили у 18% из них жалобы на недержание в дневное время и у 38% – ночную инконтиненцию. [12]. По сообщению I. Berndtsson и соавт., частота анальной инконтиненции после колэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара составляет 5–17% [13]. В ночное время 13–47% пациентов отмечают эпизоды недержания кишечного содержимого [14] и до 55% больных, перенесших колэктомию, вынуждены постоянно носить защитные прокладки [15].

Что же делать с анальной инконтиненцией у пациентов после онкологических операций и хирургических вмешательств по поводу ВЗК после восстановления естественного пассажа кишечного содержимого?

L. Lundby и соавт. [16] считают, что пациенты, перенесшие переднюю резекцию прямой кишки, должны регулярно наблюдаться у специалистов с обязательным изучением аноректальной функции для выявления ее нарушений и выбора возможных методов реабилитации.

Современные методы лечения при наличии синдрома низкой передней резекции направлены в основном на улучшение функции анального жома, а также координации механизма держания

и включают в себя различные варианты *биологической обратной связи* (БОС-терапии) и нейро-модуляции.

Согласно определению Американской ассоциации прикладной психофизиологии и биологической обратной связи (AAPB), БОС-терапия (*biofeedback* – биофидбэк-терапия) является нефармакологическим методом лечения с использованием специальной аппаратуры для регистрации, усиления и «обратного возврата» пациенту физиологической информации. Основная задача метода состоит в обучении саморегуляции, обратная связь облегчает процесс обучения физиологическому контролю. Оборудование делает доступной для пациента информацию, в обычных условиях им не воспринимаемую. Методы БОС-терапии – это процедуры, которые позволяют с минимальной временной задержкой информировать человека о состоянии его телесных функций, за счет чего возникает возможность их сознательной регуляции. БОС-интерфейс представляет для человека своего рода «физиологическое зеркало», в котором отражаются его внутренние процессы [17]. Помимо обучения сознательной координации функции держания, современные протоколы БОС-терапии предполагают тренировку запирающего аппарата под контролем обратной связи [18].

Р. Ду и соавт. изучили результаты БОС-терапии у 24 больных раком прямой кишки, у которых после хирургического вмешательства отмечались явления анальной инконтиненции [18]. В ходе исследования выполнялась аноректальная манометрия и проводилось анкетирование по шкалам Vaizey и Wexner до и после лечения. Авторы отметили существенный прирост внутрианального давления после операции, а также улучшение функции держания по указанным шкалам. О высокой эффективности биофидбэк-терапии в реабилитации пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, сообщили К.Н. Kim и соавт. [19].

Нейромодуляция – это процесс, при котором электрический ток по одним нервным путям модулирует существовавшую ранее активность в других нервных путях или центрах. Одним из видов нейромодуляции, применяемой в настоящее время при лечении анальной инконтиненции, является электростимуляция заднего большеберцового нерва – *тибиальная нейромодуляция* (ТНМ). Данный вид воздействия применяется при функциональных заболеваниях органов малого таза, так как в составе заднего большеберцового нерва проходят волокна из II и III крестцовых сегментов спинного мозга. А именно из этих сегментов и выходят нервные волокна, играющие значительную роль в иннервации прямой кишки, мочевого пузыря и их сфинктеров [20–22].

Наиболее часто ТНМ применяется при различных формах *функциональной недостаточности*

анального сфинктера (ФНАС), обусловленной теми или иными патологическими изменениями в центральном и периферическом отделах нервной системы или при идиопатической форме ФНАС, когда в результате комплексного обследования больного не выявляется ни одной видимой причины, способной вызвать анальную инконтиненцию [23, 24]. В последнее время стали появляться работы, в которых этот метод использовали при органической *недостаточности анального сфинктера* (НАС) с дефектом жома до $\frac{1}{3}$ окружности [25]. По данным литературы, ТНМ эффективна у 30–87,5% больных с НАС различной этиологии [26–28]. В ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России получен патент (РФ № 2420327) на применение тиббиальной нейромодуляции при лечении органической и функциональной НАС (с дефектом менее $\frac{1}{3}$ окружности) [29].

Поскольку формирование низких колоректальных или илеоанальных анастомозов в большинстве случаев сопровождается выведением превентивной стомы, возникает вопрос о целесообразности начала лечения инконтиненции еще до закрытия стомы. Теоретически это дало бы возможность сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни пациентов после восстановления естественного пассажа кишечного содержимого. Однако для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо, *во-первых*, понять, возможно ли улучшение функции анального жома методами консервативной реабилитации в условиях отсутствия анальной дефекации. *Во-вторых*, определить прогностические факторы, которые еще до закрытия стомы позволили бы выявить пациентов с высоким риском развития синдрома низкой передней резекции и анальной инконтиненции.

Ниже представлены результаты 1-го этапа исследования целесообразности и эффективности применения методов консервативного лечения анальной инконтиненции до закрытия превентивной стомы у больных, оперированных по поводу рака прямой кишки и ВЗК.

Целью этого этапа исследования является изучение возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата отключенной кишки с помощью БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции.

Материал и методы исследования

В исследование включены 23 пациента с превентивной стомой в возрасте от 19 и до 73 лет, средний возраст $56,3 \pm 11,1$ года. Мужчин было 7, женщин – 16. Из их числа у 6 были сформированы тонкокишечные резервуары и наданальные илеоректальные анастомозы после колэктомии по поводу ВЗК, у 17 – толстокишечные резервуары и колоректальные или колоанальные анастомозы

после НПР по поводу рака прямой кишки. Сроки отключения кишки до начала консервативной реабилитации составили от 2 до 36 мес.

Обследованных и пролеченных по поводу ВЗК с тонкокишечными резервуарами и превентивными стомами было 6 человек (мужчин — 4, женщин — 2). Средний возраст составил $45,8 \pm 11,4$ года.

Пациенты с превентивными стомами (17 человек), оперированные в объеме НПР по поводу рака прямой кишки, были в основном лицами пожилого возраста, в среднем $60,6 \pm 8,5$ года. Женщин было 14, мужчин — 3.

Критерии включения в исследование: ослабление тонуса и сократительной функции запирающего аппарата по данным пальцевого исследования и профилометрии.

Всем пациентам проведено функциональное манометрическое исследование запирающего аппарата дистальных отделов толстой кишки, включающее профилометрию и сфинктерометрию.

Профилометрия использовалась нами как метод оценки внутрианального давления при протягивании через анальный канал открытого водноперфузионного измерительного катетера. Для исследования использован прибор «Solar» голландской фирмы MMS с 8-канальным датчиком «вектор-волюм», который обеспечивал регистрацию давления в разных плоскостях по всей длине анального канала. На основании полученных результатов с помощью соответствующей компьютерной программы строился график распределения величин давления и проводился подсчет максимальных, средних показателей давления, а также коэффициента асимметрии. Кроме того, программа обработки предусматривала анализ данных давления на любом уровне поперечного сечения анального канала.

Исследование проводилось в положении лежа на левом боку с согнутыми в коленях ногами. После калибровки катетер вводили в прямую кишку больного на необходимую глубину (в среднем 10 см). С помощью специального устройства — пуллера катетер вытягивали из прямой кишки со скоростью 1 мм/с, при этом регистрировали давление на всем протяжении его перемещения. Для анализа использовались показатели среднего и максимального давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении.

Сфинктерометрия (метод изучения тонуса и сократительной способности анальных сфинктеров) выполнялась на манометрическом комплексе фирмы «MMS Solar» с помощью неперфузионного водного датчика. Больного укладывали на кушетке в положении лежа на левом боку с согнутыми в коленях ногами. Перед введением в анальный канал на датчик надевали стерильный латексный колпачок. Датчик вводили в анальный канал на глубину 3–4 см. Запись данных производили через 1–3 мин после введения — время, необхо-

димое для адаптации больного к исследованию и затухания анального рефлекса, вызванного введенным устройством. Оценивали показатели среднего давления в покое и максимального при волевом сокращении.

Всем пациентам проведено лечение, включавшее 10-дневный цикл БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции.

БОС-терапия выполнялась на комплексе «WPM Solar» фирмы MMS и была направлена на улучшение сократительной способности мышц наружного сфинктера и тазового дна за счет увеличения как силы, так и длительности произвольного сжатия. Тиббиальная нейромодуляция проводилась на аппарате «Био-Браво» (Германия) при следующих параметрах: сила тока 20–25 мА, частота 20 Гц, режим прерывистый, период стимуляции 5 с, период отдыха 10 с, длительность сеанса 20 мин.

Сфинктерометрия применялась в данном исследовании как метод сравнения изучаемых параметров давления в анальном канале до и после лечения.

Результаты исследования

У всех пациентов до начала лечения выявлено снижение функции запирающего аппарата отключенной кишки на основании клинического осмотра и инструментального исследования. Так, величина среднего и максимального давления в покое при профилометрии составила в среднем $29,9 \pm 13,5$ и $60,9 \pm 37,3$ мм рт. ст. соответственно при норме $52,2 \pm 8,2$ и $100,8 \pm 11,4$ мм рт. ст. Аналогичными были значения при волевом сокращении — $63,7 \pm 28,3$ и $129,8 \pm 60,8$ мм рт. ст. при норме $76,6 \pm 8,9$ и $137,1 \pm 12,6$ мм рт. ст. При сфинктерометрии показатели максимального давления в покое составляли $36,3 \pm 10,8$ мм рт. ст., а при волевом сокращении $116,6 \pm 56,8$ мм рт. ст.

После БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции по данным профилометрии выявлено статистически значимое различие между величинами среднего давления в покое до и после лечения (табл. 1). Этот показатель увеличивался с $29,9 \pm 13,5$ до $34,8 \pm 12,6$ мм рт. ст., в среднем на 16,4%.

По результатам сфинктерометрии после БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции отмечено статистически значимое увеличение давления в анальном канале не только в покое, но и при волевом сокращении до $44,9 \pm 9,2$ и $146,1 \pm 61,5$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). В среднем прирост составил 23,7% в покое и 25,3% при волевом сокращении (табл. 2).

Обращает внимание, что наиболее выраженное увеличение показателей тонуса анальных сфинктеров и силы волевых сокращений после проведения консервативных мероприятий отмечено у пациентов, оперированных по поводу ВЗК, причем по

Таблица 1

Показатели профилометрии (среднее $\pm$ стандартное отклонение) до и после лечения ($n=23$)

Параметр профилометрии, мм рт. ст.	До лечения	После лечения	р
Среднее давление в покое	29,9 $\pm$ 13,5	34,8 $\pm$ 12,6	<0,05
Максимальное давление в покое	60,9 $\pm$ 37,3	64,5 $\pm$ 28,0	>0,05
Среднее давление при волевом сокращении	63,7 $\pm$ 28,3	72,8 $\pm$ 29,7	>0,05
Максимальное давление при волевом сокращении	129,8 $\pm$ 60,8	141,5 $\pm$ 65,6	>0,05

Таблица 2

Показатели сфинктерометрии (среднее $\pm$ стандартное отклонение) до и после лечения ($n=23$)

Параметр сфинктерометрии, мм рт. ст.	До лечения	После лечения	р
Среднее давление в покое	36,3 $\pm$ 10,8	44,9 $\pm$ 9,2	<0,05
Максимальное давление при волевом сокращении	116,6 $\pm$ 56,8	146,1 $\pm$ 61,5	<0,05

Таблица 3

Показатели профилометрии (среднее $\pm$ стандартное отклонение) до и после лечения у пациентов, оперированных по поводу ВЗК ($n=6$)

Параметр профилометрии, мм рт. ст.	До лечения	После лечения	р
Среднее давление в покое	29,8 $\pm$ 10,0	41,7 $\pm$ 13,3	<0,05
Максимальное давление в покое	64,5 $\pm$ 20,4	74,9 $\pm$ 23,6	>0,05
Среднее давление при волевом сокращении	70,4 $\pm$ 41,0	87,7 $\pm$ 33,1	>0,05
Максимальное давление при волевом сокращении	138,0 $\pm$ 69,8	187,5 $\pm$ 80,7	<0,05

Таблица 4

Показатели сфинктерометрии (среднее $\pm$ стандартное отклонение) до и после лечения у пациентов, оперированных по поводу ВЗК ($n=6$)

Параметр сфинктерометрии, мм рт. ст.	До лечения	После лечения	р
Среднее давление в покое	33,2 $\pm$ 11,3	48,3 $\pm$ 9,3	<0,05
Максимальное давление при волевом сокращении	119,4 $\pm$ 82,9	163,0 $\pm$ 90,6	<0,05

Таблица 5

Показатели профилометрии (среднее $\pm$ стандартное отклонение) до и после лечения у пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки ($n=17$)

Параметр профилометрии, мм рт. ст.	До лечения	После лечения	р
Среднее давление в покое	28,8 $\pm$ 9,5	31,1 $\pm$ 10,1	>0,05
Максимальное давление в покое	51,3 $\pm$ 18,5	56,3 $\pm$ 20,5	>0,05
Среднее давление при волевом сокращении	63,2 $\pm$ 25,6	69,3 $\pm$ 28,6	>0,05
Максимальное давление при волевом сокращении	120,4 $\pm$ 42,6	128,0 $\pm$ 49,8	>0,05

данным как профилометрии, так и сфинктерометрии (табл. 3 и 4). Прирост показателей среднего давления в покое по результатам профилометрии составил в среднем 39,9%, а увеличение максимального давления при волевом сокращении анальных сфинктеров происходило в среднем на 35,9%. При сфинктерометрии прирост среднего давления в покое достигал в среднем 45,5%, при волевом сокращении увеличение регистрировалось в среднем на 36,5%.

Вместе с тем у пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, статистически значимым оказалось только увеличение максимального давления при волевом сокращении по данным сфинктерометрии. При профилометрии статистически достоверного увеличения параметров давления ни в покое, ни при волевом сокращении не отмечено (табл. 5 и 6).

Таблица 6

Показатели сфинктерометрии (среднее $\pm$ стандартное отклонение) до и после лечения у пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки ($n=17$)

Параметр сфинктерометрии, мм рт. ст.	До лечения	После лечения	p
Среднее давление в покое	37,7 $\pm$ 11,3	41,6 $\pm$ 11,7	>0,05
Максимальное давление при волевом сокращении	119,4 $\pm$ 58,6	139,8 $\pm$ 52,9	<0,05

По результатам сфинктерометрии у пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, при волевом сокращении анальных сфинктеров регистрировалось увеличение показателей давления в среднем только на 17,0% (см. табл. 6).

Обсуждение результатов исследования

Результаты 1-го этапа исследования свидетельствуют о том, что мышечные структуры отключенного запирающего аппарата могут реагировать на БОС-терапию и проведение тиббиальной нейромодуляции, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений. Вследствие этого мы можем предлагать данный комплекс для улучшения функционального состояния запирающего аппарата отключенной кишки еще до закрытия превентивной стомы.

Следует обратить внимание на отсутствие статистически значимых различий между показателями профилометрии до и после лечения в среднем по всей группе. Тогда как при сфинктерометрии указанные различия очевидны. Возможно, это обусловлено тем, что диагностическая ценность профилометрии уменьшается по мере снижения давления в анальном канале. И связано это, вероятнее всего, с использованием при протяжке тонких (2–3 мм) перфузионных катетеров.

Интересен факт наиболее выраженного увеличения показателей тонуса анальных сфинктеров и силы волевых сокращений после проведения консервативных мероприятий у пациентов, оперированных по поводу ВЗК, причем по результатам как профилометрии, так и сфинктерометрии. Объяснить это можно более молодым возрастом в группе ВЗК по сравнению с группой больных, оперированных по поводу рака. Так, средний возраст в группе ВЗК составил 45,8 $\pm$ 11,4 года, что

статистически значимо отличалось от среднего возраста пациентов, оперированных по поводу рака (60,6 $\pm$ 8,5 года). Кроме того, объяснение более хороших функциональных результатов в группе ВЗК, возможно, кроется в отсутствии предоперационной химиолучевой терапии, которая могла быть проведена больным раком прямой кишки, что и подтверждается литературными источниками.

Необходимо подчеркнуть, что исследование является пилотным проектом, имеющим цель определить возможность влияния консервативной реабилитации на запирающий аппарат отключенной кишки. Для более детального анализа ситуации требуется продолжить набор материала и оценить функцию анального держания у данных групп пациентов после включения кишки в естественный пассаж кишечного содержимого.

Выводы

Мышечные структуры отключенного запирающего аппарата реагируют на БОС-терапию и проведение тиббиальной нейромодуляции, увеличивая как тонус, так и силу волевых сокращений.

Комплекс БОС-реабилитации и тиббиальной нейромодуляции следует использовать в программе подготовки включения кишки в естественный пассаж у стомированных пациентов с диагностируемым снижением функции запирающего аппарата.

Необходимо продолжать исследования для выявления больных с высоким риском развития инконтиненции после закрытия стомы и оценки эффективности проведения им БОС-терапии и тиббиальной нейромодуляции до и после восстановления естественного пассажа кишечного содержимого.

Список литературы

1. Gross E., Möslein G. Colonic pouch and other procedures to improve the continence after low anterior rectal resection with TME. Zentralbl Chir 2008; 133 (2):107-15.
2. Rasmussen O.O., Petersen I.K., Christiansen J. Anorectal function following low anterior resection. Colorectal Dis 2003; 5(3):258-61.
3. Ziv Y., Zbar A., Bar-Shavit Y., Igov I. Low anterior resection syndrome (LARS): cause, effect, and reconstructive considerations. Tech Coloproctol 2013; 17(2):151-62.
4. Kakodkar R., Gupta S., Nundy S. Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome. Colorectal Dis 2006; 8(8):650-6.
5. Emmertsen K.J., Laurberg S. Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. Br J Surg 2013; 100(10):1377-87.
6. Bregendahl S., Emmertsen K.J., Lous J., Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and

- without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 2013; 15(9):1130-9.
7. *Luglio G., Masone S., Quarto G., Benassai G., Sollazzo V., Tarquini R., Celentano V., Giglio M., Bucci L.* Functional results after TME: J-pouch vs straight coloanal anastomosis and role of neoadjuvant radiochemotherapy. *Ann Ital Chir* 2013; 84(5):571-4.
 8. *Lange M.M., den Dulk M., Bossema E.R., Maas C.P., Peeters K.C., Rutten H.J., Klein Kranenbarg E., Marijnen C.A., van de Velde C.J.* Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Risk factors for fecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 2007; 94(10):1278-84.
 9. *Chamlou R., Parc Y., Simon T., Bennis M., Dehni N., Parc R., Tiret E.* Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246(6):916-21.
 10. *Tilney H.S., Tekkis P.P.* Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10(1):3-15.
 11. *Scheer A.S., Boushey R.P., Liang S., Doucette S., O'Connor A.M., Moher D.* The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(12):1589-97.
 12. *De Buck van Overstraeten A., Wolthuis A.M., Vermeire S., Van Assche G., Laenen A., Ferrante M., Rutgeerts P., D'Hoore A.* Long-term functional outcome after ileal pouch anal anastomosis in 191 patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8(10):1261-6.
 13. *Berndtsson I., Lindholm E., Oresland T., Borjesson L.* Long-term outcome after ileal pouch anal anastomosis: function and health-related quality of life. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(10):1545-52.
 14. *Bullard K.M., Madoff R.D., Gemlo B.T.* Is ileoanal pouch function stable with time? Results of a prospective audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(3):299-304.
 15. *Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G., Larson D.R., Crownhart S., Dozois R.R.* Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007; 94(3):333-40.
 16. *Lundby L., Duelund-Jakobsen J.* Management of fecal incontinence after treatment for rectal cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5(1):60-4.
 17. <https://ru.wikipedia.org>.
 18. *Du P., Zi S.M., Weng Z.Y., Chen W., Chen Y., Cui L.* Biofeedback therapy for fecal incontinence in patients with mid or low rectal cancer after restorative resection. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2010; 13(8):580-2.
 19. *Kim K.H., Yu C.S., Yoon Y.S., Yoon S.N., Lim S.B., Kim J.C.* Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(9):1107-13.
 20. *Кривобородов Г.Г., Мазо Е.Б., Моисеев П.П., Соколова А.А., Школьников М.Е.* Нейрофизиологическое исследование в прогнозе тибальной нейромодуляции у больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Рус мед журн* 2007; 29.
 20. *Krivoborodov G.G., Mazo E.B., Moiseyev P.P., Sokolova A.A., Shkol'nikov M.Ye.* Neurophysiologic study of tibial nerve stimulation prognosis at hyperactive urinary bladder. *Rus med zhurn* 2007; 29.
 21. *Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е.* Тибальная нейромодуляция у больных с гиперактивным мочевым пузырем: Методические рекомендации. М., 2007. 15 с.
 21. *Mazo E.B., Krivoborodov G.G., Shkol'nikov M.Ye.* Tibial nerve stimulation at hyperactive urinary bladder: Guidelines. М., 2007. 15 p.
 22. *Фролов С.А., Полетов Н.Н., Костарев И.В. с др.* Тибальная нейромодуляция в лечении больных идиопатической и нейрогенной формами функциональной недостаточности анального сфинктера (обзор литературы, первый опыт применения). *Колопроктология* 2010; 2(32):19-29.
 22. *Frolov S.A., Poletov N.N., Kostarev I.V. et al.*, Tibial nerve stimulation at idiopathic and neurogenic forms of anal sphincter functional incompetence (review of the literature, pilot study). *Koloproktologiya* 2010; 2(32):19-29.
 23. *Mentes B.B., Ytiksel O., et al.* Posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence after partial spinal injury: preliminary report. *Tech Coloproctol* 2007; 11(2):115-9.
 24. *Vitton V., Damon H., et al.* Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for fecal incontinence in inflammatory bowel disease patients: A therapeutic option? *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:402-5.
 25. *Govaert B., Pares D., Delgado-Aros S., et al.* A prospective multicentre study to investigate percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2010; 12(12):1236-41.
 26. *Findlay J.M., Maxwell-Armstrong C.* Posterior tibial nerve stimulation and faecal incontinence: a review. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(3):265-73.
 27. *Hotouras A., Thaha M., Boyle D., et al.* Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) improves functional outcomes in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2011; 13(Suppl. 6):12.
 28. *Vitton V., Damon H., Roman S., Mion F.* Transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence: effects on symptoms and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25(8):1017.
 29. *Фролов С.А., Титов А.Ю., Костарев И.В., Полетов Н.Н., Джанаев Ю.А.* Тибальная нейромодуляция в лечении больных с различными формами недостаточности анального сфинктера. *Колопроктол* 2013; 2(44):37-43.
 29. *Frolov S.A., Titov A.Y., Kostarev I.V., Poletov N.N., Dzhanayev Y.A.* Efficiency of tibial neuromodulation at treatment of different forms faecal incontinence. *Coloproctol* 2013; 2(44):37-43.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹
А.А. Шептулин¹, О.А. Сторонова¹, Д.Н. Андреев²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Diagnostics and treatment of dysphagia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹, T.L. Lapina¹, A.A. Sheptulin¹, O.A. Storonova¹, D.N. Andreyev²

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для определения качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с имеющимися схемами (табл. 1 и 2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых просили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов содержали их мнение в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценку их важности как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался и вносимые исправления регистрировались. Если же изменения не вносились, то указывались соответствующие причины.

Экспертная оценка и последние изменения в предлагаемых рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Российской гастроэнтерологической неделе в 2013 году.

Таблица 1

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах <i>рандомизированных контролируемых исследований</i> (РКИ)
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужекспериментальном исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай—контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

2. Дефиниция, эпидемиология и классификация

2.1. Дефиниция

Дисфагия рассматривается как затруднение в начале глотания (определяется как ротоглоточная дисфагия) либо как ощущение препятствия прохождению пищи или жидкости от рта до желудка (определяется как пищеводная дисфагия). Таким образом, дисфагия является ощущением препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи.

2.2. Эпидемиология

Дисфагия — часто встречающееся заболевание. Например, случаи дисфагии при оказании скорой медицинской помощи могут достигать 33%, а анализ сведений об оказании помощи на дому

показывает, что 30–40% больных имеют нарушения глотания, которые приводят к большому количеству аспирационных осложнений.

С другой стороны, эпидемиологические данные не могут обеспечить полного представления о распространенности рассматриваемой патологии, поскольку число нозологических единиц, которые могут вызвать дисфагию, значительно разнится. Кроме того, процент ее развития варьирует в зависимости от возраста пациентов. Следует также помнить о том, что спектр заболеваний, проявляющихся дисфагией у детей, отличается от такового у взрослых. Дисфагия возникает в любом возрасте, но с годами количество наблюдаемых случаев увеличивается.

У молодых пациентов дисфагия встречается как при травматических поражениях головы и шеи, так и при раке горла и полости рта.

Частота развития того или иного вида рака пищевода меняется: все чаще диагностируется аденокарцинома пищевода, хотя, по-прежнему, преобладает плоскоклеточный рак. Стриктура пищевода вследствие химического ожога (у лиц, принявших химические реагенты с суицидальной целью) и туберкулез также являются причиной развития дисфагии.

2.3. Классификация

1. По давности возникновения симптомов:
 - острая,
 - хроническая.
2. По уровню локализации:
 - ротоглоточная,
 - пищеводная.
3. По характеру течения:
 - постоянная,
 - интермиттирующая,
 - прогрессирующая.

3. Этиология

Для того чтобы установить этиологию дисфагии, надо применять ту нозологическую классификацию, которая позволяет выявить отличия между заболеваниями, наиболее часто поражающими глотку и проксимальный отдел пищевода (ротоглоточная дисфагия), и заболеваниями, которые чаще всего поражают тело пищевода и зону пищеводно-желудочного перехода (пищеводная дисфагия). Однако следует иметь в виду, что многие заболевания имеют «перекрест» симптомов, и они могут быть причиной как ротоглоточной, так и пищеводной дисфагии. Очень важно подробное изучение истории болезни с оценкой проводимого лечения, поскольку лекарственные препараты могут вызывать или усиливать проявления дисфагии.

У молодых пациентов ротоглоточная дисфагия обычно возникает вследствие воспалительных заболеваний мышц, наличия соединительнотканых мембран и кольцевидных образований. У людей старшего возраста причиной этого вида дисфагии, как правило, являются расстройства *центральной нервной системы* (ЦНС), включая инсульт, болезнь Паркинсона и старческую деменцию.

3.1. Этиология ротоглоточной дисфагии

При подозрении на ротоглоточную дисфагию необходимо провести дифференциальную диагностику между наличием механических препятствий и нарушениями нейромышечной сократимости, как указано ниже.

3.1.1. Механические и обструктивные причины:

— инфекции (в том числе ретрофарингеальные абсцессы);

- тиреомегалия;
- лимфаденопатия;
- дивертикул Ценкера (при наличии маленького дивертикула причиной может служить дисфункция *верхнего пищеводного сфинктера* — ВПС);
- снижение растяжимости мышц (миозит, фиброз);
- злокачественное поражение головы и шеи;
- шейные остеофиты (редко);
- ротоглоточная малигнизация и неоплазмы (редко).

3.1.2. Нейромышечные расстройства:

- заболевания ЦНС (инсульт и др.);
- контракильные расстройства, такие как крикофарингеальный спазм (дисфункция ВПС) или миастения беременных, окулофарингеальная мышечная дистрофия и пр.

Постинсультная дисфагия выявляется почти в 50% случаев. Ее тяжесть тесно коррелирует с тяжестью инсульта. У 50% пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается ряд симптомов, согласующихся с ротоглоточной дисфагией, и почти у 95% нарушения обнаруживаются при проведении видеоэзофагографии. Клинически выраженная дисфагия может выявиться на ранних стадиях болезни Паркинсона, но гораздо чаще — на поздних.

3.1.3. Другие причины ротоглоточной дисфагии:

- неправильное расположение зубов;
- язвы полости рта;
- ксеростомия;
- лекарственное воздействие (например, длительное применение пенициллина).

3.2. Этиология пищеводной дисфагии

Выделяют несколько основных состояний, наиболее часто проявляющихся пищеводной дисфагией:

- обтурация просвета пищевода инородным телом (часто вызывает острую дисфагию);
- поражение слизистой оболочки, которое приводит к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или неоплазии:
 - ◇ ГЭРБ (пептическая стриктура)
 - ◇ сидеропеническая дисфагия или синдром Пламмера—Винсона (пищеводные кольца и соединительнотканые мембраны)
 - ◇ опухоли пищевода
 - ◇ химическое поражение (проглатывание едких жидкостей, лекарственный эзофагит, склеротерапия варикозного расширения вен пищевода)
 - ◇ радиационные поражения
 - ◇ инфекционный эзофагит
- болезни средостения, которые вызывают обструкцию пищевода путем прямой инвазии или посредством увеличения лимфатических узлов:

- ◇ опухоли (в том числе рак легкого, лимфома)
- ◇ инфекции (включая туберкулез, гистоплазмоз)
- ◇ сердечно-сосудистые заболевания (дилатация предсердия, аневризма аорты)
- нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и подслизистое нервное сплетение, нарушающие перистальтику грудного отдела пищевода либо тонус *нижнего пищеводно-го сфинктера* (НПС), или то и другое:
 - ◇ ахалазия кардии
 - ◇ склеродермия
 - ◇ другие двигательные нарушения
 - ◇ состояние после хирургических вмешательств (фундопликации и иных антирефлюксных операций)

4. Клинические проявления

Ключевыми моментами анализа проявлений дисфагии являются:

- локализация места затруднения прохождения пищи и/или жидкости;
- характер пищи и/или жидкости, вызывающей затруднение глотания;
- течение дисфагии (постоянная, интермиттирующая, прогрессирующая);
- продолжительность (давность возникновения) симптомов.

Заключение об имеющемся типе дисфагии можно сделать на основании тщательного обследования (ротоглоточная дисфагия по сравнению с пищеводной встречается в 80–85% случаев).

4.1. Основные клинические проявления ротоглоточной дисфагии

Данный тип дисфагии называют «верхней», так как место затруднения прохождения пищи и/или жидкости находится в области рта и глотки. При этом пациенты отмечают затруднения в ротовую или ротоглоточную фазы глотания и обычно указывают на шейную область как место локализации нарушений, возникающих при глотательных движениях.

Сопутствующие симптомы ротоглоточной дисфагии:

- носовая регургитация;
- кашель;
- «носовая» речь;
- ослабленный кашлевой рефлекс;
- приступ удушья;
- дизартрия или диплопия (могут сопровождать неврологические расстройства, которые вызывают ротоглоточную дисфагию).

Определение неврологических нарушений, сопровождающихся ротоглоточной дисфагией, позволяет установить пациенту точный диагноз. Дисфагия возникает при следующих заболеваниях и состояниях:

- гемипарез вследствие перенесенного *острого нарушения мозгового кровообращения* (ОНМК);
- птоз век;
- признаки миастении беременных (слабость к концу дня);
- болезнь Паркинсона;
- другие неврологические заболевания, включая шейную дистонию, шейный гиперостоз, порок развития Арнольда–Киари (смещение головного мозга в каудальном направлении и ущемление его в большом затылочном отверстии);
- специфический дефицит черепно-мозговых нервов, участвующих в регуляции глотания, что может также способствовать точному определению причины ротоглоточных нарушений при постановке диагноза.

4.2. Основные клинические проявления пищеводной дисфагии

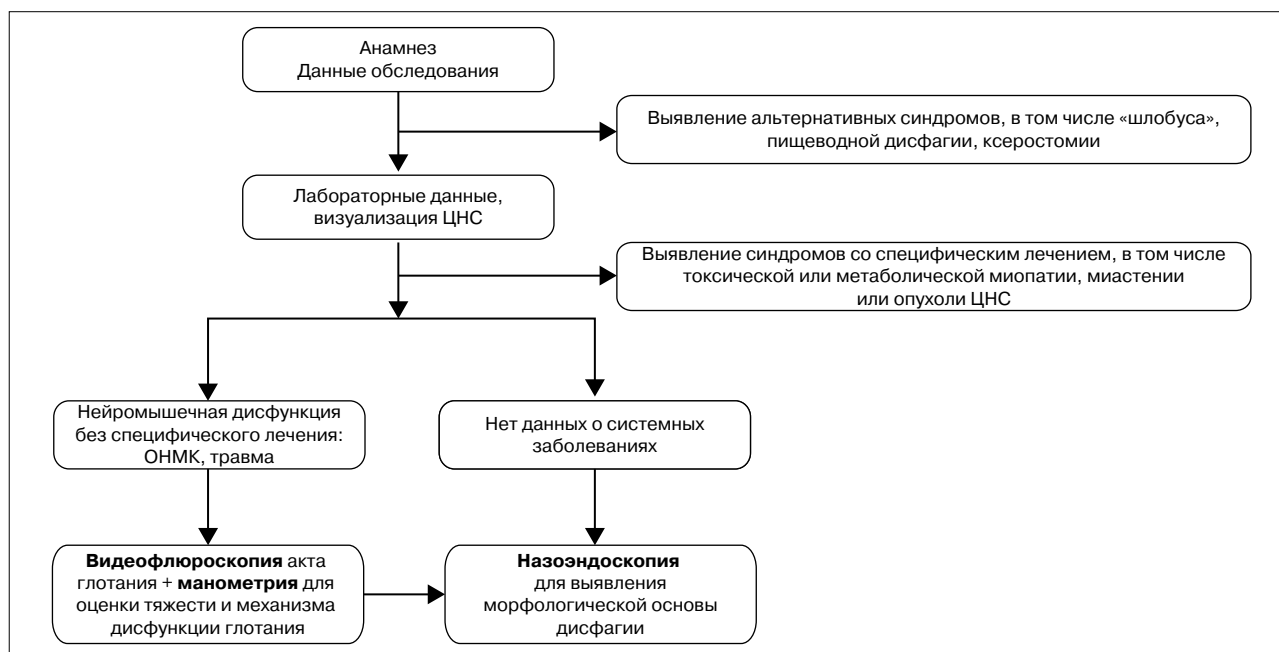
Пищеводную дисфагию называют «нижней», поскольку она локализуется преимущественно в дистальном отделе пищевода. Хотя необходимо отметить, что некоторые пациенты с пищеводной дисфагией, причиной которой является ахалазия кардии, могут жаловаться на затруднения глотания в шейном отделе пищевода, что имитирует ротоглоточную дисфагию.

Физикальное обследование больных с пищеводной дисфагией обычно имеет ограниченную ценность. У лиц с злокачественными опухолями пищевода может быть выявлена шейная (супраклавикулярная) лимфаденопатия. Кроме того, у некоторых пациентов со склеродермией и вторичными пептическими стриктурами возможно обнаружение CREST-синдрома (кальциноз, болезнь Рейно, нарушение перистальтики пищевода, склеродактилия, телеангиоэктазии).

Запах изо рта может навести на мысль о наличии ахалазии, большого дивертикула Ценкера или длительно существующей обструкции просвета, приводящей к скоплению разлагающейся пищи.

Дисфагия, которая возникает в равной степени после принятия как твердой, так и жидкой пищи, часто вызывает подозрение на двигательные расстройства пищевода. Такое подозрение усиливается в тех случаях, когда интермиттирующая дисфагия при приеме и твердой, и жидкой пищи сопровождается болями в груди.

Дисфагия, которая проявляется при употреблении только твердой, но никогда не возникает при приеме жидкой пищи, предполагает возможность механической обструкции со стенозом просвета менее 15 мм. При прогрессировании заболевания необходимо принять во внимание возможность развития пептической стриктуры или карциномы. Следует иметь в виду, что у больных с пептической стриктурой отмечается длительная изжога, но никогда не наблюдается снижение массы тела.



Алгоритм 1. Методы диагностики ротоглоточной дисфагии

В противоположность этому пациенты, страдающие раком пищевода, — это люди старшего возраста с выраженной потерей массы тела.

5. Методы диагностики

Детальное обследование, принимающее во внимание все ключевые диагностические элементы, очень важно и часто позволяет поставить диагноз с полной уверенностью. В первую очередь необходимо определить локализацию того места, в котором пациент ощущает затруднения глотания (ротоглоточная или пищеводная дисфагия).

5.1. Диагностика ротоглоточной дисфагии

Хронометрированный тест с проглатыванием воды является недорогим и потенциально применимым скрининговым тестом, дополняющим результаты, полученные в ходе изучения анамнеза и клинического обследования.

При проведении теста пациент выпивает 150 мл воды из стакана так быстро, как только может, при этом врач регистрирует время и количество глотков. На основе этих данных может быть рассчитана скорость проглатывания и средний объем глотка. Прогностическая точность теста для идентификации дисфагии более 95%. Указанный тест может быть дополнен «пищевым тестом».

«Золотым стандартом» в диагностике ротоглоточной дисфагии и исследовании нарушений двигательной функции верхнего пищеводного сфинктера является рентгеноскопическое исследование процесса проглатывания (видеофлюороскопия), а назоэндоскопия — «золотым стандартом» для оценки морфологических причин этого типа дис-

фагии. Наличие у пациента жалоб на дисфагию служит показанием к исследованию двигательной функции ВПС и глотки. Методы диагностики и лечения ротоглоточной дисфагии описаны в алгоритме 1.

5.2. Диагностика пищеводной дисфагии

Главная задача при выявлении причин пищеводной дисфагии — исключить злокачественную патологию.

Анализируя историю развития заболевания, злокачественность процесса можно предположить, если:

- анамнез характеризуется как короткий (менее 4 месяцев);
- болезнь прогрессирует;
- дисфагия проявляется чаще при приеме твердой, а не жидкой пищи;
- имеется потеря массы тела.

Основой диагностики пищеводной дисфагии является сочетание анализа клинических признаков заболевания и результатов инструментальных исследований (табл. 3).

При выборе первичных методов для определения причины пищеводной дисфагии рекомендуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае.

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием барием позволяет выявить дефекты наполнения в пищеводе и идентифицировать участки обструкции, соединительнотканые мембраны и кольца. Во время исследования верифицируется наличие у пациента ахалазии кардии, сегментарного и диффузного спазма, хотя эти

Таблица 3

Диагностические критерии пищеводной дисфагии

Клинические симптомы	Результаты инструментальных исследований
Ощущение препятствия при прохождении пищи/жидкости по пищеводу	Хронометрированный тест с проглатыванием воды
Чувство «застывания» пищи/жидкости	Эндоскопическое исследование
Необходимость запивать пищу	Рентгенологическое исследование пищевода с барием
Боль по ходу пищевода при глотании	Исследование двигательной функции пищевода (манометрия, уровень доказательности С)
Срыгивание	Сцинтиграфия пищевода
Потеря массы тела	

нарушения моторики пищевода наиболее достоверно диагностируются с помощью манометрии. Особенно информативным методом исследования двигательной функции грудного отдела пищевода и НПС считается *манометрия высокого разрешения (high resolution manometry, HRM)*.

Для детальной визуализации слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводится эндоскопия. В процессе введения эндоскопа в полость желудка очень важен детальный осмотр с целью исключения псевдоахалазии, связанной с опухолью пищеводно-желудочного перехода.

Жалобы больного на дисфагию являются основными показаниями к исследованию двигательной функции пищевода. Цель исследования — выявить первичные (например, ахалазия кардии) и вторичные (в частности, при склеродермии) расстройства указанной функции.

При выполнении исследования 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером (так называемая «*conventional manometry*», прибор «Гастроскан-Д» производства «Исток-Система») анализируются показатели двигательной активности верхнего пищеводного сфинктера, грудного отдела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера, нормальные данные приведены в табл. 4.

Современным высокотехнологичным методом исследования двигательной функции пищевода, применяющимся в ведущих исследовательских центрах, является манометрия высокой разрешающей способности и объемная 3D-манометрия. Это исследование позволяет, используя многоканальный зонд (датчики располагаются на расстоянии 1 см друг от друга), получать количественные показатели, касающиеся совокупной перистальтической активности, давления в сфинктерах пищевода, тонуса стенки органа, а также с помощью многоцветного объемного изображения видеть продвижение перистальтической волны.

Манометрия высокого разрешения имеет ряд преимуществ по сравнению с манометрией, выполняемой 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером. При расположении датчиков давления на расстоянии 5 см друг от друга большие участ-

ки перистальтической волны грудного отдела пищевода «выпадают» из анализа. Например, у больных с ахалазией кардии подтягивание НПС и укорочение дистального отдела пищевода часто принимают за истинное, хотя и недостаточное, расслабление сфинктера («псевдорелаксация»).

Использование многоканальных катетеров при манометрии высокой разрешающей способности дает возможность избежать подобных ошибок. Применение этого метода позволило выделить три типа ахалазии кардии, помогающих более точно прогнозировать эффективность лечения методом пневмокардиодилатации. Выделение трех типов основано на различиях в перистальтической активности грудного отдела пищевода. I тип ахалазии кардии характеризуется отсутствием сокращений грудного отдела пищевода, при II типе имеются неперистальтические сокращения с нормальной амплитудой, а при III типе — выраженная гипермоторная дискинезия. Наилучшие результаты при пневмокардиодилатации достигаются у пациентов со II типом ахалазии. Отсутствие перистальтики или выраженная гипермоторная дискинезия грудного отдела пищевода могут рассматриваться в качестве прогностических критериев большого процента рецидива ахалазии кардии после кардиодилатации.

При анализе данных, полученных методом HRM, следует учитывать Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода, созданную в 2008 г. (последний пересмотр в Асконе в 2011 г.) — табл. 5.

При выполнении пациенту манометрии высокого разрешения 22-канальным водно-перфузионным или твердотельным катетерами анализируются показатели двигательной активности ВПС, грудного отдела пищевода и НПС, норма которых представлена в табл. 6.

Алгоритм выбора методов диагностики при пищеводной дисфагии приводится ниже (алгоритм 2).

Радионуклидная сцинтиграфия пищевода. Пациент проглатывает жидкость, содержащую радиоактивную метку (например, воду, смешанную с технецием-99 и коллоидной серой),

Таблица 4

Манометрические характеристики двигательной активности ВПС, тела пищевода и НПС в норме (количество исследуемых глотков 10)

Показатели моторики НПС			
Параметр			Норма
Давление покоя среднее, мм рт. ст.			10–25
Длительность расслабления, с			5–9
Расслабление,%			>90
Остаточное давление, мм рт. ст.			<8
Расположение НПС, см			43–48
Показатели моторики пищевода			
Точка записи	Амплитуда, мм рт. ст.	Длительность, с	Скорость, см/с
18 см выше НПС	15–30	3–6	—
13 см	20–40	3–7	—
8 см	15–45	4–8	—
3 см	20–35	4–8	—
Средняя 8/3	20–40	4–8	—
Проксимальный отдел	—	—	3<N<8
Дистальный отдел	—	—	3<N<8
Показатели моторики ВПС			
Параметр			Норма
Давление покоя среднее, мм рт. ст.			35–45
Длительность расслабления, с			1,00–2,32
Расслабление, %			70–95

Таблица 5

Чикагская классификация нарушений моторики пищевода

Ахалазия	Тип I Тип II Тип III Нарушение проходимости кардии
Заболевания, связанные с нарушением моторики	Диффузный эзофагоспазм Чрезмерная интенсивность сокращений DCI >8000 («отбойный молоток») Гипокинезия/Отсутствие сокращений
Изменения перистальтики	Нарушение перистальтики с большими разрывами Нарушение перистальтики с малыми разрывами Незавершенная перистальтика Ускоренные сокращения Гиперкинезия грудного отдела пищевода («пищевод щелкунчика»)

после чего производится измерение показателей радиоактивности. При нарушении сократимости пищевода типичным является замедление выхода из него радиоактивной метки. Эта техника первоначально использовалась в исследовательских работах, но в настоящее время применяется в клинических целях в специализированных институтах.

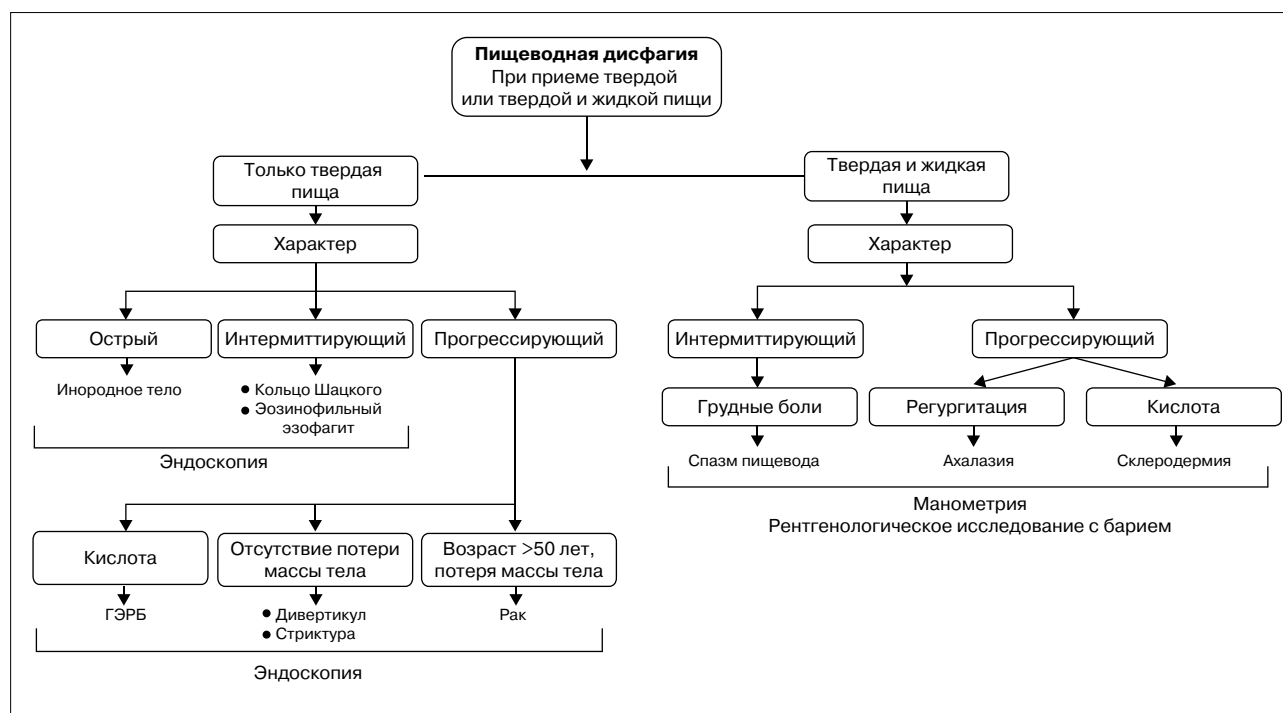
6. Дифференциальный диагноз

В первую очередь необходимо разграничивать и выделять такие состояния, как одинофагия (болезненное проглатывание), наличие *Globus hystericus* (ощущение комка в глотке), сдавление грудной клетки, затрудненное дыхание и фагофобия (боязнь глотания).

Таблица 6

Протокол исследования

Изучавшиеся показатели (средние значения)	Норма
НПС	
Давление покоя (<i>resting pressure</i>), мм рт. ст.	10–35
Суммарное давление расслабления (<i>IRP4, integrated relaxation pressure</i>), мм рт. ст.	<15
ВПС	
Минимальное остаточное давление (<i>minimum relaxation pressure</i>), мм рт. ст.	2–9
Время раскрытия (<i>median relaxation interval</i>), с	0,35–0,47
Давление покоя (<i>resting pressure</i>), мм рт. ст.	46–81
Грудной отдел пищевода	
Время сокращения проксимального сегмента (<i>DL, distal latency</i>), с	>4,5
Длина переходной зоны (<i>TZ-break</i>), см	2–5
Скорость распространения перистальтической волны (<i>CFV, contractile front velocity</i>), см/с	<9
Интенсивность сокращения дистального сегмента (<i>DCI, distal contractile integral</i>), мм рт. ст.×с×см	<5000



Алгоритм 2. Методы диагностики пищевой дисфагии

Основной дифференциальный диагноз следует проводить между эзофагоспазмом, эозинофильным эзофагитом, ахалазией кардии, кардиоспазмом, опухолью пищевода, стриктурой пищевода, тяжелой формой ГЭРБ, сдавлением пищевода извне (аневризма аорты, опухоль средостения), системными заболеваниями с поражением пищевода (склеродермия), CREST-синдромом (кальциноз, болезнь Рейно, нарушение перистальтики пищевода, склеродактилия, наличие телеангиоэктазий), кольцом Шацкого.

7. Лечение

7.1. Принципы лечения ротоглоточной дисфагии

Существует несколько методов лечения ротоглоточной дисфагии, поскольку неврологические и нейромышечные расстройства, которые приводят к появлению дисфагии, крайне редко могут быть излечены с помощью лекарственных препаратов или хирургического вмешательства.

ства. Заметными исключениями являются методы лечения при болезни Паркинсона и миастении. Приемы терапии осложнений имеют очень большое значение. В этом отношении выявление риска аспирации — ключевой элемент при выборе метода лечения.

Питание и диета. Изменение диеты с переходом на мягкую пищу и выбор определенной позы при ее приеме оказываются весьма полезными. Питание *per os*, если оно возможно, лучше других видов приема пищи. Внимание должно уделяться контролю пищи и потребностям в питании (риск дегидратации). Добавление в пищу лимонной кислоты улучшает глотательные рефлексы, возможно, за счет улучшения вкуса и стимуляции кислотой. Дополнительное назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фактора для облегчения кашлевого рефлекса может также оказаться эффективным.

Когда высок риск аспирации или прием пищи *per os* не обеспечивает адекватного питания,

должны быть рассмотрены альтернативные методы (зондовое питание, через гастростому). Прием пищи через гастростому у пациентов с ротоглоточной дисфагией перенесших инсульт, уменьшает смертность и улучшает алиментарный статус в сравнении с питанием *per os*.

Хирургические методы лечения направлены на борьбу со спастическими случаями дисфагии. Так, крикофарингеальная миотомия может быть успешной почти в 60% случаев, однако эффективность ее применения остается спорной. С другой стороны, удаление механического препятствия, такого как большой, сдавливающий окружающие ткани дивертикул Ценкера, часто помогает.

Переобучение глотанию. Различная техника глотательной терапии разрабатывается для того, чтобы восстановить нарушенное глотание. Она включает укрепляющие упражнения, стимуляцию биологической обратной связи, термальную и вкусовую стимуляцию.

Таблица 7

Методы лечения пищеводной дисфагии

Консервативное лечение	Инвазивное лечение
Эозинофильный эзофагит	
Гипоаллергенная диета, ингибиторы протонной помпы, топические стероиды	Эндоскопическое лечение при острой дисфагии, баллонная дилатация, бужирование
Диффузный спазм пищевода	
Нитраты, блокаторы кальциевых каналов, спазмолитики	Серийная дилатация или продольная миотомия
Кардиоспазм	
Нитраты, блокаторы кальциевых каналов, спазмолитики	Миотомия
Ахалазия кардии	
Мягкая пища, нитраты, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов	Пневмокардиодилатация, инъекция токсина ботулизма, миотомия Геллера
ГЭРБ	
Ингибиторы протонной помпы, антациды, прокинетики	Ингибиторы протонной помпы, H ₂ -блокаторы, обволакивающие, антациды, прокинетики
Склеродермия	
Антирефлюксные препараты, системная лекарственная терапия склеродермии	Отсутствует
Инфекционный эзофагит	
Антибиотики, противовирусные, противогрибковые препараты	Отсутствует
Фарингоэзофагеальный (Ценкеровский) дивертикул	
Отсутствует	Эндоскопическое или наружное восстановление после крикофарингеальной миотомии
Опухоль пищевода	
Химиотерапия при злокачественной опухоли	Хирургическое лечение
Кольцо Шацкого	
Мягкая пища	Дилатация
Сдавление пищевода извне (аневризма аорты, опухоль средостения)	
Химиотерапия при злокачественной опухоли	Хирургическое лечение

7.2. Принципы лечения пищеводной дисфагии

В табл. 7 представлен список методов лечения пищеводной дисфагии.

Список литературы

- Белевич В.Л., Овчинников Д.В., Бреднев А.О. Эндоскопические способы устранения синдрома дисфагии при стенозирующих заболеваниях пищевода и их осложнений. *Новости хирургии* 2013; 21(6):24-8.
- Belevich V.L., Ovchinnikov D.V., Brednev A.O. Endoscopic methods of dysphagia syndrome treatment at stenosing diseases of the esophagus and their complications. *Novosti khirurgii* 2013; 21(6):24-8.
- Давыдкин В.И. Синдром дисфагии и хирургические заболевания пищевода: Учебное пособие. Саранск, 2012.
- Davydkin V.I. Dysphagia syndrome and surgical esophageal diseases: manual. Saransk, 2012.
- Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Аникеева О.Ю., Половников Е.С., Кудрявцев А.С., Тевс К.С., Полякевич А.С. Паллиативное лечение пациентов с дисфагией опухолевого генеза. *Сибирский науч мед журн* 2015; 35(3):46-52.
- Droblyazgin Ye.A., Chikinev Yu.V., Anikeeva O.Yu., Polovnikov Ye.S., Kudryavtsev A.S., Tevs K.S., Polyakevich A.S. Palliative treatment of dysphagia of neoplastic origin. *Sibirsky nauch med zhurn* 2015; 35(3):46-52.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. М., 2011.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Barret's esophagus. M., 2011.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Справочник по инструментальным исследованиям и вмешательствам в гастроэнтерологии. М., 2015.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Instrumental methods and interventions in gastroenterology Manual. M., 2015.
- Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М., 2014.
- Mayev I.V., Burkov S.G., Yurenev G.L. Gastroesophageal reflux disease and associated pathology. M., 2014.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С. Методика изучения двигательной функции пищевода: Пособие для последипломного образования / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Медпрактика-М, 2011.
- Storonova O.A., Trukhmanov A.S. Technique of esophageal motor function investigation: manual for postgraduate education / ed. V.T. Ivashkin. M.: Medpraktika-M, 2011.
- Туник Н.В., Фирсова Л.Д., Авдюнина И.А., Шведков В.В., Селивёрстова Е.В. Симптом кома в горле и дисфагия: клинико-инструментальные параллели. *Доктор.Ру* 2015; 2(2):16-16a.
- Tunik N.V., Firsova L.D., Avdyunina I.A., Shvedkov V.V., Selivyorstova E.V. Globus pharyngeus and dysphagia: clinical and instrumental correlations. *Doktor.Ru* 2015; 2 (2): 16-16a.
- Хвастунов Р.А., Ненарокомов А.Ю., Мудрый А.Ю. Выбор способа лечения дисфагии при кардиоэзофагеальном раке. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2012; 3:31-5.
- Khvastunov R.A., Nenarokomov A.Yu., Mudry A.Yu. The choice of dysphagia treatment method at cardioesophageal cancer. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* 2012; 3:31-5.
- Хруцкая М.С., Панкратова Ю.Ю. Дифференциальная диагностика при синдроме дисфагии. *Лечебное дело* 2015; 2(42):65-73.
- Khrutskaya M.S., Pankratova Yu.Yu. Differential diagnostics at dysphagia syndrome. *Lechebnoye delo* 2015; 2(42):65-73.
- Abdel Jalil A.A., Katzka D.A., Castell D.O. Approach to the patient with dysphagia. *Am J Med* 2015; 128(10):1138. e17-23.
- Al-Hussaini A., Latif E.H., Singh V. 12-minute consultation: an evidence-based approach to the management of dysphagia. *Clin Otolaryngol* 2013; 38(3):237-43.
- Cecconi E., di Piero V. Dysphagia-pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Neurol Neurosci* 2012; 30:86-9.
- Clavé P., Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(5):259-70.
- Dai Y., Li C., Xie Y., Liu X., Zhang J., Zhou J., Pan X., Yang S. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 30(10): CD005048.
- Devault K.R. Symptoms of esophageal disease. In.: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management / Eds. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
- Durvasula V.S., O'Neill A.C., Richter G.T. Oropharyngeal dysphagia in children: Mechanism, source, and management. *Otolaryngol Clin North Am* 2014; 47(5):691-720.
- Fashner J., Gita A.C. Common gastrointestinal symptoms: Dysphagia. *FP Essent* 2013; 413:11-5.
- Khan A., Carmona R., Traube M. Dysphagia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2014; 30(1):43-53.
- Kuo P., Holloway R.H., Nguyen N.Q. Current and future techniques in the evaluation of dysphagia. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(5):873-81.
- Mezoff E.A. Focus on diagnosis: Dysphagia. *Pediatr Rev* 2012; 33(11):518-20.
- Navaneethan U., Eubanks S. Approach to patients with esophageal dysphagia. *Surg Clin North Am* 2015; 95(3):483-9.
- Pasha S.F., Acosta R.D., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Decker G.A., Early D.S., Evans J.A., Fanelli R.D., Fisher D.A., Foley K.Q., Fonkalsrud L., Hwang J.H., Jue T.L., Khashab M.A., Lightdale J.R., Muthusamy V.R., Sharaf R., Saltzman J.R., Shergill A.K., Cash B. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(2):191-201.
- Pilz W., Baijens L.W., Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Dysphagia* 2014; 29(3):319-31.
- Roden D.F., Altman K.W. Causes of dysphagia among different age groups: A systematic review of the literature. *Otolaryngol Clin North Am* 2013; 46(6):965-87.
- Roman S., Kahrilas P.J. Challenges in the swallowing mechanism: nonobstructive dysphagia in the era of high-resolution manometry and impedance. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40(4):823-35.
- Sura L., Madhavan A., Carnaby G., Crary M.A. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging* 2012; 7:287-98.
- Tack J., Zaninotto G. Therapeutic options in oesophageal dysphagia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(6):332-41.
- Tieu B.H., Hunter J.G. Management of cricopharyngeal dysphagia with and without Zenker's diverticulum. *Thorac Surg Clin* 2011; 21(4):511-7.
- Van Rhijn B.D., Smout A.J., Bredenoord A.J. Eosinophilic oesophagitis: a frequently missed cause of dysphagia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156(23): A4716.
- Zerbib F., Omari T. Oesophageal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(6):322-31.

8. Профилактика дисфагии

Профилактика возникновения и прогрессирования дисфагии основана на своевременном лечении основного заболевания.

Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Role of nutritional factors at the irritable bowel syndrome

Yu.O. Shulpekova, A.V. Sedova

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть действие отдельных видов пищи при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и возможности уменьшения выраженности симптомов путем индивидуального подбора рациона.

Основные положения. Особенности питания в большинстве случаев, несомненно, влияют на выраженность клинических проявлений СРК—боли, вздутия, нарушений стула. По всей видимости, отрицательное действие продуктов питания реализуется отчасти вследствие ферментации с избыточным образованием короткоцепочечных жирных кислот и газа, отчасти из-за влияния на состав микробиоты и энтероэндокринные клетки, отчасти за счет повышения содержания биогенных аминов.

Ведение пищевого дневника помогает обнаружить «виновные» пищевые продукты. Наиболее четко проявляется влияние ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и сахарных спиртов (FODMAPs), поэтому следует отдавать предпочтение продуктам с пониженным содержанием этих компонентов. В части случаев отрицательное действие оказывают продукты с высоким содержанием глютена, однако обусловлено ли это влиянием самого глютена или влиянием фруктанов, остается предметом дискуссий. В клинических исследованиях показана эффек-

The aim of review. To discuss effect of certain types of food at irritable bowel syndrome (IBS) and options of reduction of symptom intensity by individual adjustment of ration.

Key points. Undoubtedly, dietary habits in the most cases influence severity of IBS symptoms: pain, flatulence, stool disorders. Most likely, negative action of food substances is realized partly due to fermentation with excessive production of short-chain fatty acids and intestinal gas, partly — because of effect on the microbiota spectrum and enteroendocrine cells, partly - due to elevation of biogenic amine content.

Filling of food diary helps to find out relevant food substances. Effect of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and sugar spirits (FODMAPs) is most obviously demonstrated, therefore it is necessary to choose products with decreased contents of these components. In some cases negative action is related to products with high gluten content, though whether it is caused by effect of gluten or action of fructans, remains equivocal. Efficacy of functional food products containing bacteria of probiotic strain *Bifidobacterium animalis* sp. *lactis* DN-173 010 for treatment of IBS symptoms is demonstrated in clinical trials.

At detection of symptoms link to intake of specific products it is necessary to exclude food allergy and

Шульпекова Юлия Олеговна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shulpekova Yulia O. — lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: juliash@mail333.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Седова Алла Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sedova Alla V. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

тивность в коррекции симптомов СРК продуктов функционального питания, содержащих бактерии пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis sp. lactis DN-173010*.

При обнаружении связи возникновения симптомов с употреблением определенных продуктов необходимо исключать пищевую аллергию и ферментопатии (например, лактазную недостаточность), которые следует выделять как самостоятельные заболевания под «маской» синдрома раздраженного кишечника.

Заключение. Индивидуально подобранное питание составляет неотъемлемую часть лечения СРК. Прогресс, достигнутый в изучении вклада пищевых факторов в развитие симптомов, создает научную основу для рекомендаций по исключению из рациона тех или иных продуктов и одновременно способствует лучшему пониманию патогенеза болезни.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, гистаминолибераторы, FODMAPs, глютен, пробиотические продукты функционального питания.

enzymopathies (e.g. lactase deficiency), which should be defined as independent diseases under the «mask» of irritable bowel syndrome.

Conclusion. Individually adjusted nutrition is an integral part of treatment of IBS. Progress achieved in studying of food factors contribution to symptom development, forms scientific basis for recommendation to eliminate certain nutrients from the ration and simultaneously promotes better understanding of disease pathogenesis.

Key words: irritable bowel syndrome, histamine liberators, FODMAPs, gluten, probiotic products of functional nutrition.

Характер питания во многом обуславливает выраженность проявлений *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Это указывает на то, что компоненты пищи могут играть определенную роль в патогенезе заболевания. Пищевые продукты подчас выступают в роли «триггеров» обострения СРК. Около 20–70% больных с таким диагнозом отмечают непереносимость отдельных видов пищи [1].

Наиболее хорошо изученные на сегодняшний день компоненты пищи, влияние которых при СРК выражено достаточно отчетливо, — это ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и сахарные спирты (в англоязычной литературе обозначаются как FODMAPs — аббревиатурой от «Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols»). Обсуждается возможное влияние глютена, повышенного потребления жиров и продуктов, стимулирующих высвобождение гистамина.

Под маской СРК или в сочетании с ним может протекать пищевая аллергия и дисахаридазная недостаточность. Пищевая аллергия, опосредованная IgE, наблюдается у детей в 6–8% и у 1–4% взрослых. Для аллергического процесса характерно развитие реакции в течение 2 ч после употребления «виновного» компонента (возможны тошнота, рвота, боль в животе, диарея); следует обращать внимание на внекишечные проявления — отек, зуд, крапивницу, бронхообструктивный синдром, коллаптоидное состояние.

Плохая переносимость отдельных компонентов пищи, на которую указывает достаточно большая часть пациентов с СРК, опосредована не токсическими или иммунными механизмами, а влиянием

биологически активных веществ, непосредственно входящих в состав пищи, или метаболитов, образующихся под влиянием кишечной микрофлоры [1].

Соблюдение элиминационной диеты во многих случаях помогает эффективно контролировать симптомы СРК. В установлении «виновного» продукта неоценимую помощь оказывает ведение пищевого дневника, в котором пациент отмечает характер питания и его переносимость. Анализ дневника целесообразно проводить врачу и пациенту совместно.

Применительно к СРК в этой статье мы будем избегать термина «пищевая непереносимость», так как случаи откровенной непереносимости следует рассматривать как самостоятельные заболевания.

Биологически активные вещества, которые могут способствовать развитию симптомов СРК

К подобным веществам относятся гистамин, тирамин, сульфиты, натрия глутамат, бензоат, тартразин, салицилаты, некоторые пищевые красители.

Гистамин и тирамин — биогенные амины. Гистамин образуется при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, а тирамин — при декарбоксилировании тирозина. Эти вещества могут образовываться под действием бактериальных декарбоксилаз и содержатся в повышенном количестве в продуктах питания, подвергшихся микробному ферментированию (например, в твердом сыре, а также при несоблюдении правил хранения продуктов). Сульфит и глутамат применяются для

Образец оформления пищевого дневника

День, время	Пища и напитки и их примерное количество	Время наступления реакции	Характер проявлений	Выраженность проявлений (0÷10 баллов)	Принятые лекарства

консервирования и придания привлекательного вкуса различным изделиям. Биогенные амины могут играть роль нейромедиаторов на периферии и в центральной нервной системе, а также взаимодействовать с рецепторами гладкомышечных клеток различной локализации. Поэтому гистамин и тирамин могут также провоцировать как желудочно-кишечные расстройства, так и симптомы вне пищеварительной системы. Их вклад в симптоматику СРК окончательно не доказан и продолжает изучаться. [2, 3]. Повышенная чувствительность к биогенным аминам показана при воспалительных заболеваниях кишечника.

Воздействие биогенных аминов вызывает диарею, а в более тяжелых случаях и внекишечные проявления — головную боль, ринит и конъюнктивит, гиперемии кожи, зуд, крапивницу, проявления бронхообструкции, постпрандиальную артериальную гипотензию и головокружение, нарушения сердечного ритма. Подчас этот симптомокомплекс сложно отличить от аллергической реакции.

Тот факт, что патогенез СРК рассматривается подчас с точки зрения общей дисфункции автономной нервной системы и связанного с этим изменения функций гладкомышечных клеток и рецепторов растяжения, косвенно указывает на возможную чувствительность этих пациентов к действию биогенных аминов [4]. Известно, что СРК нередко сочетается с внекишечными проявлениями — мигренью, бронхоспазмом, дизурией, изжогой, диспаренурией.

У значительной доли больных с СРК повышено содержание тучных клеток в слизистой оболочке кишечника [5]. Пищевые продукты могут способствовать высвобождению гистамина из мастоцитов (проявлять свойство «гистаминолибераторов»).

В кишечнике содержится фермент *диаминоксидаза* (ДАО), разрушающая пищевые амины и поддерживающая целостность кишечного барьера. Активность ДАО особенно высока в тонкой в начальных отделах толстой кишки; вероятно, ее активность подвержена колебаниям во времени. При снижении активности фермента развиваются реакции в ответ на прием пищи, содержащей повышенное количество гистамина и «гистаминолибераторов», тогда как в другие периоды симптоматика не проявляется.

К продуктам с повышенным содержанием гистамина относятся овощи, мясо и рыба, которые хотя бы в течение нескольких часов хранились без охлаждения, а также виды пищи и напитков, в процессе приготовления которых применялось

ферментирование (сыр твердых сортов, кефир, пиво, вино, некоторые сорта йогурта, квашеная капуста, дрожжевой хлеб), много гистамина в шпинате и помидорах. В копченой, сушеной рыбе и консервах содержится существенное количество тирамина.

Продукты животного происхождения богаты аминокислотой гистидином, что в определенных условиях способствует гиперпродукции гистамина.

К «гистаминолибераторам», способствующим высвобождению эндогенного гистамина из тучных клеток, относятся, например, цитрусовые (лимон, лайм, апельсин, мандарин, грейпфрут), клубника, бобовые, грибы, помидоры, картофель, авокадо, проросшая пшеница, а также определенные консерванты и красители.

Часть лекарств может усиливать действие гистамина и тирамина в желудочно-кишечном тракте, подавляя их распад. В эту группу входят антидепрессанты, некоторые миорелаксанты, тиопентал, морфин, нестероидные противовоспалительные средства, верапамил, алпренолол, дигидралазин, пропafenон, амилорид, метоклопрамид, антибактериальные средства (цефуроксим, цефотиам, изониазид), хлорохин, ацетилцистеин, амброксол, циметидин, циклофосфамид.

Активность ДАО подавляют алкоголь, черный и зеленый чай, чай мате, энергетические напитки, яичный белок в сыром виде.

Подтвердить связь реакции именно с действием биогенных аминов сложно. Большую помощь при этом может оказать ведение пищевого дневника. В клинических исследованиях рекомендуется опираться на результаты элиминационной диеты с возобновлением симптомов после пробного повторного введения «подозреваемого» продукта, а также на отсутствие антител IgE к пищевым компонентам; обязательно тщательное исключение системных заболеваний и органической патологии кишечника. В некоторых работах определяли содержание гистамина и активность ДАО, однако делать окончательные выводы в отношении возможности контроля обмена биогенных аминов в лечении СРК пока преждевременно.

Представляется весьма перспективным изучение возможности коррекции обмена биогенных аминов с помощью пробиотиков и специальных продуктов, содержащих ДАО-подобные ферменты [6]. Установлено, что определенные виды кишечных бактерий способны продуцировать гистамин — *Escherichia coli*, *Lactobacillus* sp., *Proteus* sp.,

Pseudomonas, *Streptococcus* sp., некоторые же, напротив, разрушают его с помощью ДАО-подобных ферментов—*Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sakei*, другие виды *Lactobacillus*, *Weissella hellenica*, *Leuconostoc* sp. *Escherichia faecium*, *Sarcina lutea*.

Количество биологически активных аминов значительно повышается уже через несколько часов хранения продуктов без охлаждения. Поэтому пациенты, у которых есть признаки чувствительности к гистамину, должны употреблять пищу в свежем виде. Важно соблюдать чистоту на кухне, чтобы уменьшить микробную контаминацию.

Низким содержанием гистамина характеризуются свежие мясо и рыба, яичный желток, практически все свежие фрукты, зелень и овощи (за исключением томатов), изделия из злаков (бездрожжевой хлеб, лаваш, рис, геркулес, продукты на основе кукурузной муки), свежее пастеризованное молоко и продукты из него, мягкий сыр, масло, соки (не из цитрусовых и томатов), травяные чаи, дыня, голубика, клюква, манго, вишня, красная смородина.

Роль FODMAPs в происхождении симптомов СРК

Олиго-, ди- и моносахариды, спирты подвергаются ферментированию кишечной микрофлорой, что может сопровождаться повышенной продукцией *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК)—ацетата, лактата, бутирата, а также водорода и метана. Олигосахариды в составе пищи представлены главным образом фруктанами и галактанами, дисахариды—лактозой, моносахариды—фруктозой, сахарные спирты—маннитом, сорбитом, ксилитом, мальтитом и изомальтитом.

Известно, что КЖК регулируют проницаемость кишечного барьера, перистальтическую активность и кишечную секрецию. Большая часть исследований свидетельствует о негативном влиянии ацетата и положительном влиянии бутирата на целостность кишечного барьера и выраженность воспаления в подслизистом слое. Хотя есть и противоположные данные.

По-видимому, количественное соотношение различных КЖК в каждом случае определяется составом кишечной микрофлоры.

Продукты, богатые FODMAPs, у многих пациентов с СРК вызывают ухудшение самочувствия—нарастание боли, вздутия и нарушений стула. Сюда относятся продукты богатые:

- фруктозой (яблоки, груши, арбузы, мед, фруктовые соки, сушеные фрукты);
- лактозой (молоко, творог, мягкие сыры);
- фруктанами и галактанами (пшеница, рожь, чеснок, лук, артишоки, спаржа, инулин, соя, бобовые, разные виды капусты);

— спиртами (косточковые плоды, авокадо, грибы, цветная капуста, различные продукты и напитки с подсластителями).

Вероятно, плохая переносимость FODMAPs обусловлена индивидуальной ферментопатией и особенностями строения мембранных переносчиков. Например, при пониженной способности к всасыванию фруктозы особенно плохо переносятся спелые сладкие плоды, при пониженной активности фермента, гидролизующего фруктозо-фруктозное соединение, плохо переносятся зерновые и овощи, содержащие фруктаны, в других случаях—галактаны, содержащиеся в бобовых, и т. д.

Подчас употребление такой пищи выступает как единственная причина болезненных ощущений и при соблюдении диеты состояние нормализуется. Положительный эффект диеты с пониженным содержанием FODMAPs хорошо исследован и доказан в рандомизированных исследованиях и мета-анализе [7]. В числе продуктов с пониженным содержанием FODMAPs—цитрусовые, ягоды, бананы, виноград, нектарины, дыня, киви, безлактозные молочные продукты, рисовое молоко, твердые сыры, рис, кукуруза, картофель, тыква, салат, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, помидоры, баклажаны, сахар, глюкоза.

Для установления плохо переносимого типа сахарада рекомендуется поочередное исключение сахаридов каждого вида на одну—две недели с ведением пищевого дневника.

FODMAPs вызывают симптоматику СРК не только за счет ферментации сахаридов в толстой кишке, но и вследствие изменений состава кишечной микрофлоры и функции энтероэндокринных клеток [8, 9], поддерживают популяцию *Clostridium* кластера XIVa, продуцирующего бутират, и обитающей в слизи *Akkermansia muciniphila*, уменьшая в то же время содержание *Ruminococcus*.

При СРК наблюдаются изменения плотности и функциональной активности энтероэндокринных клеток, которые тесно взаимодействуют с афферентными и эфферентными нервами и регулируют чувствительность, моторику, секрецию, выраженность местного воспаления, а также оказывают влияние на аппетит. Переход на диету с пониженным содержанием FODMAPs благоприятно сказывается на состоянии энтероэндокринной системы желудка и кишечника [9].

Значение пищевых волокон

Ранее было выдвинуто предположение, что низкий уровень потребления пищевых волокон может служить причиной развития СРК. В мета-анализе 12 исследований установлено, что повышение содержания волокон в рационе не способствует облегчению симптоматики СРК [10]. Однако

прием водорастворимых волокон улучшает самочувствие пациентов [11].

Роль глютена

В последние годы активно обсуждается возможное существование самостоятельного заболевания, обозначаемого как «непереносимость глютена без целиакии». Определяется оно как развитие желудочно-кишечных и внекишечных проявлений по типу СРК-подобных симптомов, разрешающихся на фоне аглютеновой диеты и рецидивирующих при переходе на обычное питание. При этом должны быть исключены аллергия к пшенице и целиакия.

Как нозологическая единица данное состояние еще не оформилось. Во многом это связано с тем, что непереносимость глютена обосновывается главным образом субъективным мнением самих пациентов и положительным влиянием диеты с исключением пшеницы, ржи и ячменя. Никаких строгих объективных диагностических критериев пока не выработано. Распространенность «непереносимости глютена без целиакии» оценивается в 0,5–6%.

Показано, что альфа-глиадин (фрагмент глютена) способен повышать проницаемость кишечного барьера и проникать в послслизистый слой, где вызывает воспаление низких градаций [12]. Характер симптомов, как кишечных, так и внекишечных, в случаях «непереносимости глютена без целиакии» и при СРК весьма сходен. Эффективность аглютеновой диеты в устранении симптоматики, типичной для СРК, поначалу была продемонстрирована в отдельных работах и даже в двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [13–15]. Спорным моментом этих работ оставалось то, что результат можно было объяснить не столько исключением глютена, сколько ограничением поступления фруктанов, которыми богата пшеница: 65% пациентов, у которых отмечается плохая переносимость пшеницы, также плохо переносят другие продукты, богатые FODMAPs. В последующих работах в качестве «триггера» обострения применялся уже чистый глютен, при этом усиления симптомов после периода аглютеновой диеты отмечено не было, хотя у части больных проявлялись симптомы психической депрессии [16, 17].

Кроме глютена, пшеница содержит комплекс белков-регуляторов метаболизма, полисахариды и липиды. Кандидатами на плохую переносимость организмом человека являются белки, обладающие свойствами блокировать амилазу и трипсин [18, 19].

При «непереносимости глютена без целиакии» часто (до 50% случаев в сравнении с 12–15% у здоровых лиц) выявляются антитела к глиадину IgG/IgA и HLA DQ2 и DQ8 [15]. Антитела к тканевой транслглютаминазе и деамидированным фраг-

ментам глиадина не обнаруживаются. Учитывая достаточно высокую распространенность у населения антител к глиадину и HLA DQ2/DQ8, можно предположить, что пациенты с чувствительностью к глютену на самом деле страдают СРК.

Возможность воздействия на «вкусовые рецепторы» желудочно-кишечного тракта

Существенное место в возникновении симптомов СРК занимает расстройство гастроколитического рефлекса. Последний выражается в усилении перистальтики дистальных отделов тонкой кишки и проксимального и дистального отделов толстой кишки в ответ на прием пищи. У здорового человека эти сокращения ритмичные, тогда как при СРК — хаотичные, что лежит в основе постпрандиальной диареи, вздутия и урчания. В реализации гастроколитического рефлекса и регуляции перистальтики в целом важнейшую роль играют хеморецепторы энтероэндокринных клеток, которые условно обозначают как «вкусовые рецепторы слизистой». По строению и внутриклеточным молекулярным каскадам эти рецепторы схожи с истинными вкусовыми рецепторами языка, однако их стимуляция сопровождается не появлением вкусового ощущения, а высвобождением нейромедиаторов или кишечных гормонов. Так, под влиянием сладкой пищи на T₁R-рецепторы энтероэндокринной клетки происходит выброс глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), под воздействием горечей пищи на T₂R-рецепторы — выброс нейромедиаторов. Разработка способов лечебного воздействия на хеморецепторы, например с помощью продуктов функционального питания, представляется весьма перспективной.

Пробиотические продукты функционального питания

Кишечная микрофлора играет важную роль в регуляции перистальтики, секреции, висцеральной чувствительности и проницаемости кишечного барьера [20, 21]. Микроорганизмы вырабатывают сигнальные молекулы — пептиды, амины и спирты, воздействующие на нервные окончания и энтероэндокринные клетки. В ходе исследований состава кишечной микрофлоры при разных типах СРК пока получены не совсем однозначные данные, что во многом объясняется методическими различиями. Как правило, основной состав микробиоты остается достаточно стабильным, по крайней мере на протяжении довольно продолжительных периодов жизни, и зависит от стиля питания; его кратковременные изменения вызывают небольшие колебания микробного состава.

Работы последних лет свидетельствуют, что кишечная микробиота способна оказывать влияние на области головного мозга, контролирующие эмоции, висцеральную и соматическую чувствительность, стрессовые реакции [22]. При СРК

пробиотики улучшают переносимость пищи, богатой FODMAPs [23].

Повседневное употребление пищевых продуктов, оказывающих положительное влияние на симптоматику СРК и других заболеваний, могло бы стать альтернативой лекарственной терапии и улучшать качество жизни пациентов. С этой целью создаются функциональные продукты питания, которые обладают приятным вкусом, предназначены для частого употребления, укрепляют здоровье человека.

Функциональное питание, содержащее полезные бактерии, нередко создают в форме кисломолочных продуктов, что способствует лучшему сохранению микроорганизмов. К функциональным продуктам предъявляют серьезные требования, касающиеся их эффективности и безопасности, которые должны быть подтверждены в клинических исследованиях. С учетом предъявляемых требований таких продуктов немного, и один из самых популярных в мире представлен брендом Активиа.

Функциональные кисломолочные продукты Активиа содержат пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* sp. lactis DN-173010, который способствует ускорению пассажа кишечного содержимого, уменьшению вздутия и дискомфортных ощущений в животе. Содержание бактерий пробиотического штамма составляет 10^8 КОЕ/г, они достаточно устойчивы к действию соляной кислоты и желчи. У практически здоровых людей функциональные продукты Активиа при употреблении в течение 2–4 недель способствуют регрессии минимальных дискомфортных ощущений в животе.

Учитывая способность *Bifidobacterium animalis* sp. lactis DN-173010 уменьшать время кишечного транзита, в особенности при его значительном замедлении [24], и повышать содержание бифидобактерий в кале, проведено несколько рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, в которых убедительно показана эффективность Активиа при СРК с преобладанием запора в отношении повышения частоты стула и общего уменьшения выраженности симптомов заболевания. В качестве контрольного продукта применяли подкисленное молоко, безлактозное молоко, йогурт с убитыми бактериями.

В работе А. Agrawal и соавт. на фоне приема Активиа в течение 4 недель зарегистрированы тенденция к уменьшению вздутия (оценивалось с помощью плетизмографии) и достоверное снижение времени кишечного транзита (оценивалось с применением рентгеноконтрастных меток) [25].

В многоцентровом контролируемом исследовании отмечено уменьшение дискомфорта в животе, вздутия и повышение частоты стула по истечении 3 недель именно при приеме Активиа. Эффект был отчетливо выражен у пациентов с исходной частотой стула менее 3 раз в неделю [26].

Заключение

Старые истины лечебного питания сегодня переживают новое рождение. Индивидуально подобранная диета занимает важнейшее место в лечении СРК и, безусловно, во многих случаях способна снизить потребность в лекарственной терапии.

Список литературы

1. El-Salhy M., Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J* 2015; 14:36.
2. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5151-63.
3. Boettcher E., Crowe S.E. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:728-36.
4. Manabe N., et al. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome - from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45(1):15-23.
5. Patman G. IBS: Mast cells cause nerves to sprout in patients with IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(4):189.
6. Joneja J.M. Histamine intolerance, diamine oxidase activity, and probiotics. Интернет-страница <http://www.allergynutrition.com/wp-content/uploads/2014/05/Histamine-DAO-and-Probiotics-Revised.pdf>. 20 мая 2015 г.
7. Marsh A., et al. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2015 May 17 [Epub ahead of print].
8. Halmos E.P., et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64:93-100.
9. Mazzawi T., et al. Normalization of large intestinal endocrine cells following dietary management in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Nutr.* in press 2015.
10. Francis C.Y., Whorwell P.J. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344:39-40.
11. Bijkerk C.J., et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:245-51.
12. Sapone A., et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9:23.
13. Campanella J., et al. Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1311-4.
14. Vazquez-Roque M.I., et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144:903-11.
15. Carroccio A., et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1898-906.
16. Nijeboer P., et al. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22:435-40.
17. Biesiekierski J.R., et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after

- dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145:320-8.
18. *Gibson P.R.*, et al. Other Dietary Confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis* 2015; 33(2):269-76.
19. *Biesiekierski J.R.*, *Iven J.* Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(2):160-5.
20. *Полуэктова Е.А.*, *Кучумова С.Ю.*, *Шептулин А.А.*, *Ивашкин В.Т.* Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(1):57-65.
20. *Poluektova Ye.A.*, *Kuchumova S.Yu.*, *Sheptulin A.A.*, *Ivashkin V.T.* Treatment of irritable bowel syndrome from standpoints of modern concept of pathogenesis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23 (1):57-65.
21. *Полуэктова Е.А.*, *Кучумова С.Ю.*, *Шифрин О.С.*, *Шептулин А.А.*, *Ивашкин В.Т.* Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(6):89-97.
21. *Poluektova Ye.A.*, *Kuchumova S.Yu.*, *Shifrin O.S.*, *Sheptulin A.A.*, *Ivashkin V.T.* Pathogenic role of intestinal microflora changes at irritable bowel syndrome and potential of their treatment. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(6):89-97.
22. *Diaz Heijtz R.*, *Wang S.*, *Anuar F.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(7):3047-52.
23. *El-Salhy M.*, et al. Effects of a health program comprising reassurance, diet management, probiotic administration and regular exercise on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Insights*. 2010; 2:21-6.
24. *Marteau P.*, et al. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:587-93.
25. *Agrawal A.*, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(1):104-14.
26. *Guyonnet D.*, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(3):475-86.

Эффективность применения растительного препарата STW 5 в многоцелевой терапии функциональной диспепсии

А.А. Шептулин, В.О. Кайбышева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Efficacy of the herbal preparation STW 5 in multi-target therapy of functional dyspepsia

A.A. Sheptulin, V.O. Kaybysheva

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть механизмы действия и результаты клинического применения растительного препарата STW 5 (Иберогаст®) при лечении больных функциональной диспепсией (ФД).

Основные положения. Иберогаст® представляет собой комбинированный препарат, компонентами которого служат экстракты 9 лекарственных растений. Механизм действия включает в себя влияние на моторику желудка и кишечника, висцеральную чувствительность, а также противовоспалительный и цитопротективный эффекты. Контролируемые клинические исследования подтвердили высокую эффективность Иберогаста® при лечении больных ФД (в том числе в педиатрической практике), а также хорошую переносимость препарата.

Заключение. Результаты применения Иберогаста® позволяют считать его эффективным средством в многоцелевой терапии ФД.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, STW 5 (Иберогаст®).

The aim of review. To discuss mechanisms of action and results of clinical application of plant-derived drug STW 5 (Iberogast®) for treatment of *functional dyspepsia* (FD).

Key points. Iberogast® is the combined agent containing extracts of 9 medicinal plants. Mechanism of action includes effect on motility of the stomach and intestine, visceral sensitivity along with anti-inflammatory and cytoprotective effects. Controlled clinical trials have confirmed high efficacy of Iberogast® at treatment of FD (including pediatric practice) as well as good tolerability of the drug.

Conclusion. Results of Iberogast® application allow to consider its as effective agent in multi-target therapy of FD.

Key words: functional dyspepsia, STW 5 (Iberogast®).

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com
Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: valeriakai@mail.ru
Kaybysheva Valeriya O. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: valeriakai@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Актуальность проблемы *функциональной диспепсии* (ФД) обусловливается широкой распространенностью данного заболевания среди населения, не вполне правильным пониманием практикующими врачами его этиологии и патогенеза, частой подменой диагноза ФД диагнозом «хронический гастрит» и, как следствие, недостаточной эффективностью лечения таких пациентов.

Как известно, ФД—это клинический диагноз, который предполагает прежде всего наличие у больного комплекса жалоб на боли и ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения или переполнения в этой области после еды, которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта*—ЖКТ (Римские критерии III, 2006 г.) этот диагноз ставится в тех случаях, когда у больных с перечисленными выше диспептическими жалобами, продолжающимися в течение, как минимум, 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) в процессе обследования не удается выявить органической патологии (язвенной болезни, хронического панкреатита) или обнаруживаются эндоскопические и гистологические признаки хронического гастрита [33].

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют два основных варианта течения ФД: синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром.

О *синдроме боли в эпигастрии* принято говорить, когда у больного не реже 1 раза в неделю отмечаются чувство жжения или болевые ощущения в эпигастриальной области разной интенсивности (от слабых до умеренных). Боли чаще всего связаны с приемом пищи, не локализуются в других отделах живота (кроме эпигастрия), не облегчаются после дефекации и не связаны с заболеваниями желчного пузыря, желчевыводящих путей или сфинктера Одди.

Постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название—дискинетический вариант) предполагает наличие по меньшей мере 3 раза в неделю жалоб на чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при приеме обычного объема пищи [33].

Нередки ситуации, когда у одного и того же пациента могут одновременно наблюдаться симптомы разных вариантов ФД, а также сочетание различных ее вариантов с клиническими проявлениями *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК).

Важно отметить, что хотя хронические воспалительные изменения слизистой оболочки желудка и обнаруживаются у большинства больных

ФД, сами по себе они не вызывают диспептических жалоб. Их появление объясняется сегодня нарушениями секреции соляной кислоты, изменениями гастродуоденальной моторики, повышением висцеральной чувствительности [1].

Роль кислотно-пептического фактора в возникновении симптомов ФД доказывается работами, свидетельствующими о том, что почти у половины пациентов с синдромом эпигастриальной боли средний уровень внутрижелудочного рН ниже, чем в контрольной группе, и значения последнего приближаются к таковым у лиц, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Кроме того, у больных с синдромом эпигастриальной боли описаны нарушения ощелачивающей функции антрального отдела желудка [2]. Не удивительно, что у таких больных наблюдается высокая эффективность антисекреторных препаратов. Возникновение у пациентов с ФД боли в эпигастрии при нормальной кислотопродуцирующей функции объясняется повышенной чувствительностью слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте [15, 29].

У больных с постпрандиальным дистресс-синдромом даже минимальные показатели интрагастрального рН обычно в 2 раза выше соответствующих минимальных значений рН в группе пациентов с синдромом эпигастриальной боли, что может косвенно указывать на снижение у них секреции соляной кислоты и/или наличие дуоденогастральных рефлюксов [2]. Основной вклад в развитие клинических симптомов у этих больных вносят изменения моторной функции, такие как нарушение способности фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи (расстройства аккомодации), снижение сократительной активности антрального отдела, нарушение антро-дуоденальной координации (отсутствие расслабления привратника при сокращении антрального отдела) [8].

Важное место в патогенезе возникновения симптомов при ФД занимает повышенная чувствительность рецепторов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки к механическому растяжению, не вызывающему в норме болевых ощущений. Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34–65% больных ФД и коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии [16, 18].

Различия в патогенетических механизмах синдрома эпигастриальной боли и постпрандиального дистресс-синдрома диктуют разные подходы к выбору для лечения больных тех или иных лекарственных средств. При болевом варианте ФД (особенно при ночных болях), сочетании ФД с ГЭРБ или избыточной массой тела, как правило, эффективны ингибиторы протонной помпы, быстро и полно купирующие боли и чувство жжения [33]. Однако эти препараты обычно не

обладают терапевтическими свойствами при дискинетическом варианте ФД.

При постпрандиальном дистресс-синдроме предпочтение отдается препаратам, нормализующим двигательную функцию желудка.

В настоящее время для лечения ФД в качестве прокинетиков применяются антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), а также препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид, который является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. К сожалению, длительное применение прокинетиков из группы блокаторов допаминовых рецепторов, обладающих центральным допаминергическим действием (метоклопрамид), чревато серьезными побочными эффектами, такими как экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия. Кроме того, метоклопрамид и домперидон способны вызвать гиперпролактинемия, галакторею, нарушения менструального цикла, гинекомастию. В последние годы показания к применению домперидона, учитывая его потенциальное влияние на продолжительность интервала $Q-T$, были ограничены только возможностью непродолжительного (до 7 дней) назначения с целью симптоматического лечения тошноты и рвоты.

Проведенные экспериментальные исследования показали перспективность клинического применения препаратов, способных влиять на двигательную функцию желудка путем стимуляции серотониновых $5-HT_3$ - и $5-HT_4$ -чувствительных нейронов подслизистого слоя, а также мускариновых M_3 -рецепторов гладкомышечных клеток стенки ЖКТ.

Однако на сегодняшний день препараты, потенциально способные модулировать двигательную активность желудка путем влияния на серотониновые рецепторы, в частности алосетрон (антагонист $5-HT_3$ -рецепторов), цизаприд и тегасерод (агонисты $5-HT_4$ -рецепторов), на практике продемонстрировали серьезные побочные эффекты — возможность развития ишемического колита (при применении алосетрона) и нарушений сердечного ритма (цизаприд, тегасерод), что заставило исключить эти препараты из списка лекарственных средств, применяющихся при лечении ФД [9, 17].

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость поиска новых возможностей фармакотерапии ФД с учетом известных механизмов возникновения клинических симптомов (нарушения секреции соляной кислоты и моторики желудка, висцеральная гиперчувствительность). В последние годы в Германии применительно к лечению функциональной диспепсии стала активно разра-

батываться концепция многоцелевой, или мульти-таргетной (multi-target) терапии, предполагающей вместо назначения нескольких препаратов, влияющих на отдельные звенья патогенеза данного заболевания, использование одного препарата, одновременно воздействующего на несколько звеньев [3, 4, 25]. Примером такой многоцелевой терапии ФД может служить применение препарата Иберогаст®.

Иберогаст® — комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая.

Большинство указанных растений издавна известны в России своими лечебными свойствами. Однако основным действующим компонент Иберогаста® — трава иберийка горькая (*Iberis amara*) — практически не встречается на территории нашей страны и растет главным образом в Германии. Поэтому не удивительно, что именно в Германии был разработан и многогранно исследован препарат на основе иберийки горькой, успешно применяющийся в Европе для лечения функциональных заболеваний желудка и кишечника уже более 50 лет.

Эффективность составных компонентов и препарата в целом была доказана большим числом клинических и фармакологических исследований, а также многолетним опытом практического применения. Сегодня Иберогаст® является одним из наиболее изученных растительных лекарственных средств.

Иберогаст® обладает многообразным действием на функции желудочно-кишечного тракта. Так, установлено его влияние на серотониновые $5-HT_4$ - и $5-HT_3$ -рецепторы чувствительных нейронов подслизистого слоя и мускариновые M_3 -рецепторы гладкомышечных клеток ЖКТ. При этом отдельные компоненты, входящие в состав препарата, могут оказывать разнонаправленные эффекты. Например, экстракт иберийки горькой ингибирует M_3 -рецепторы, экстракты чистотела майского и ромашки аптечной селективно связываются с $5-HT_4$ -рецепторами, а экстракт корня солодки — с $5-HT_3$ -рецепторами. Кроме того, Иберогаст® ингибирует связывание налоксона с опиоидными рецепторами [32].

Опубликованные работы свидетельствуют о влиянии Иберогаста® на моторику различных отделов ЖКТ. В экспериментах на морских свинках было показано, что этот препарат вызывает дозозависимое снижение тонуса фундального отдела и тела желудка и повышение фазовой сократительной активности антрального отдела [13]. Данный вывод был подтвержден и клиническими наблюдениями [30].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние однократного приема Иберогаста® в дозе 1,1 мл на объем проксимального отдела желудка и моторику антрального отдела, пилорического канала и двенадцатиперстной кишки. Препарат достоверно увеличивал объем проксимального отдела желудка и уже через 10 мин после приема пищи приводил к повышению тонуса антрального отдела, сохранявшемуся в течение часа [26]. Это свойство Иберогаста® следует считать очень важным, учитывая ту патогенетическую роль, которую, как было отмечено выше, играют нарушение адаптивной релаксации фундального отдела и ослабление моторики антрального отдела желудка в развитии ФД.

В экспериментальных исследованиях на морских свинках Иберогаст® уменьшал сократительную активность подвздошной кишки, стимулированную ацетилхолином и гистамином. Этот эффект обуславливался действием перечной мяты, аптечной ромашки и корня солодки. Иберийка горькая, наоборот, способствовала повышению базального тонуса и усилению сокращений атоничных сегментов подвздошной кишки [5]. По мнению авторов, такое двойное действие может объяснить благотворное влияние препарата как при гипермоторных, так и при гипомоторных нарушениях двигательной функции кишечника.

В опытах на крысах было установлено, что Иберогаст® снижал у животных болевую чувствительность при растяжении тонкой кишки [20]. Данный механизм действия препарата также имеет большое значение, учитывая, что у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ часто выявляется висцеральная гиперчувствительность.

Также в экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, Иберогаст® уменьшал риск развития язвенных поражений желудка, вызванных индометацином. Этот протективный эффект был связан со снижением секреции соляной кислоты, повышением продукции слизи, увеличением выработки простагландина E_2 и уменьшением освобождения лейкотриенов в слизистой оболочке желудка [19]. В условиях *in vitro* Иберогаст® подавлял рост бактерий *Helicobacter pylori*, хотя клиническое значение этого эффекта остается пока не изученным [4].

Экспериментально установлено противовоспалительное действие Иберогаста®, которое он оказывал при воспалительных изменениях у крыс слизистой оболочки тонкой кишки, вызванных инстилляцией 2,4,6-тринитробензол-сульфоновой кислоты. Было показано, что это свойство реализуется через аденозиновые A_{2A} -рецепторы [24]. Кроме того, противовоспалительный эффект Иберогаста® может быть связан и с его антиоксидантной активностью [10, 31].

Выполнено 5 рандомизированных многоцентровых двойных-слепых контролируемых

исследований, посвященных оценке применения Иберогаста® при ФД (4 плацебоконтролируемых и одно исследование, в котором проводилось сравнение с эффективностью цизаприда). Для оценки динамики клинической картины заболевания в процессе лечения использовалась шкала GIS (gastrointestinal symptom score), включавшая 10 симптомов (боли в эпигастрии и верхней половине живота, спастические боли в животе, чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта за грудиной, изжога, кислая отрыжка); выраженность каждого симптома определялась по 5-балльной шкале Likert.

В исследование, проведенное U. von Arnim и соавт. [35], было включено 350 больных ФД, получавших в течение 8 нед либо Иберогаст® в дозе 20 капель 3 раза в день, либо плацебо. Исходная общая сумма баллов по шкале GIS в обеих группах была почти одинаковой ($11,0 \pm 3,4$ в группе получавших Иберогаст® и $11,2 \pm 4,0$ в группе плацебо). После лечения сумма баллов у пациентов, получавших Иберогаст®, снизилась в достоверно большей степени (на $6,9 \pm 4,8$ балла), чем в группе плацебо (на $5,9 \pm 4,3$ балла). Переносимость Иберогаста® была хорошей. Изменений лабораторных показателей и серьезных побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось.

Три других плацебоконтролируемых исследования [6, 7, 22] подтвердили достоверно более высокую эффективность Иберогаста® в лечении больных ФД по сравнению с плацебо. В одном из них с помощью дыхательного теста с ^{13}C -октановой кислотой оценивалось влияние препарата на скорость опорожнения желудка. Хотя выраженность диспептических симптомов при приеме Иберогаста® уменьшалась, время эвакуации желудочного содержимого при этом достоверно не изменялось. Это дало основание авторам сделать вывод о том, что терапевтический эффект препарата реализуется через комплексный механизм, а не посредством простого ускорения опорожнения желудка [6].

Выполненные на основании этих исследований три мета-анализа, включавшие соответственно 388, 637 и 275 больных, подтвердили более высокую эффективность Иберогаста® в лечении ФД по сравнению с плацебо при хорошей переносимости данного препарата и отсутствии различий в частоте побочных проявлений [11, 14, 23].

Сравнительное исследование Иберогаста® и цизаприда в лечении больных с дискинетическим вариантом ФД свидетельствовало об одинаково высокой результативности обоих препаратов, причем частота побочных реакций в группе больных, получавших цизаприд, была выше, чем у пациентов, принимавших Иберогаст® (соответственно 33 и 21%) [28].

Было выполнено также эпидемиологическое когортное многоцентровое исследование, в котором ретроспективно проводилась сравнительная оценка эффективности Иберогаста® и метоклопрамида в лечении ФД. При приеме Иберогаста® клиническое улучшение было достигнуто в достоверно большем числе случаев (соответственно у 71,6 и 62,8% пациентов). Кроме того, при применении Иберогаста® уменьшение выраженности симптомов было более значительным (за исключением тошноты и рвоты). Побочные эффекты (головокружение) отмечались только в группе больных, принимавших метоклопрамид [27].

Успех при назначении Иберогаста® достигнут и при лечении больных с СРК [21], что также позволяет рассматривать этот препарат в контексте мультитаргетной терапии, учитывая частое сочетание изучавшихся заболеваний.

Опубликованы результаты применения Иберогаста® у детей. Ретроспективное исследование, включавшее детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет (в основном от 6 до 12), показало, что эффективность лечения (в среднем в течение 11 ± 7 дней) была расценена как высокая у 96% больных и как очень высокая — у 88%.

Переносимость препарата была хорошей у 98% детей [12].

Назначение Иберогаста® детям с функциональными расстройствами ЖКТ (в том числе с ФД) в возрасте от 3 до 14 лет было эффективным в 87–89% случаев, а переносимость препарата оказалась хорошей или отличной у 95% пациентов [34].

Одним из достоинств Иберогаста® является безопасность его применения. Частота побочных эффектов составила 0,04% (главным образом усиление выраженности диспептических симптомов, аллергические реакции), причем все они не относились к числу серьезных. Не было выявлено и каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей [25].

Заключение

Таким образом, комплексный механизм действия, высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и отсутствие побочных проявлений делают целесообразным применение Иберогаста® для лечения ФД и других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(3):80-92.
2. Iвашкин V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., et al., Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(3):80-92.
3. Картавенко И.М. Морфо-функциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.
4. Kartavenko I.M. Morphofunctional assessment of duodenum at functional dyspepsia: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2008. 23 p.
5. Allescher H.D. Functional dyspepsia — a multicausal disease and its therapy. Phytomedicine 2006; 13:2-11.
6. Allescher H.D., Wagner H. STW5/Iberogast: Multi-Target Wirkung bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom. Wien Med Wochenschr 2007; 157: 301-7.
7. Ammon H.P.T., Kelber O., Okpanyi S.N. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. Phytomedicine 2006; 13:67-74.
8. Braden B., Caspary W., Börner N., et al. Clinical effects of STW 5 Iberogast are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:632-9.
9. Buchert D. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast bei Patienten mit gesicherter Non Ulkus Dyspepsie. Z Phytotherapie 1994; 15:45-6.
10. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia. Gastroenterology 2003; 124:1202-29.
11. Callahan M.J. Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds. J Clin Gastroenterol 2002; 35 (Suppl.):58-67.
12. Germann I., Hagelauer D., Kelber O., et al. Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast) and its components. Phytomedicine 2006; 13:36-44.
13. Gundermann K.-J., Godehardt E., Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized clinical trials. Adv Ther 2003; 20:1-7.
14. Gundermann K.-J., Vinson B., Hänicke S. Die funktionelle Dyspepsie bei Kindern — eine retrospective Studie mit einem Phytopharmakon. Pädiatrie 2004; 10:1-6.
15. Hohenester B., Rühl A., Kelber O., Schemann M. The herbal preparation STW5 (Iberogast) has potent and region-specific effects on gastric motility. Neurogastroenterol Motil 2004; 16:765-73.
16. Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J., et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis. Gastroenterology 2007; 132(Suppl. 2): Abstract W1204.
17. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London, 2000.
18. Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD). Am J Gastroenterol 2003; 98:63-4.
19. Kamm M.A. The complexity of drug development for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:343-51.
20. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. World J Gastroenterol 2006; 12:2672-6.
21. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., Kenawy S., et al. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. Arzneim Forsch Drug Res 2001; 51:545-53.
22. Liu C., Kreis M., Glatze J., et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004; 16:759-64.
23. Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations:

- results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:271-9.
22. *Madisch A., Melderis H., Mayr G., et al.* Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. *Z Gastroenterologie* 2001; 39:1-8.
23. *Melzer J., Rösch W., Reichling J., et al.* Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1279-87.
24. *Michael S., Abdel-Aziz H., Weiser D., et al.* Adenosine A2A receptor contributes to the anti-inflammatory effect of the fixed herbal combination STW 5 (Iberogast) in rat small intestinal preparation. *Naynun-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012; 385:411-21.
25. *Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D.* STW 5 (Iberogast) - a safe and effective standart in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163:65-72.
26. *Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A., et al.* Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1-8.
27. *Raedsch R., Hanisch J., Bock P., et al.* Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Phytopharmacons STW 5 versus Metoclopramid bei Funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen – eine retrolektive Kohortenstudie. *Z Gastroenterol* 2007; 45:1041-8.
28. *Rösch W., Winson B., Sassin I.* A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation SYW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40:401-8.
29. *Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P., et al.* Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20.
30. *Schemann M., Michel K., Zeller F., et al.* Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 2006; 13:90-9.
31. *Schempp H., Weiser D., Kelber O., Elstner E.F.* Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast) and its components. *Phytomedicine* 2006;45-50.
32. *Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N., et al.* Bimding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13:51-5.
33. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., et al.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
34. *Vinson B.R., Radke M.* The herbal preparation STW 5 for the treatment of functional gastrointestinal diseases in children aged 3-14 years - a prospective non interventional study. *Dig Dis Week Chicago* 2011; Abstract #523.
35. *Von Arnim U., Peitz U., Vinson B., et al.* STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1268-75.

Школа клинициста

Клиническая задача № 1

32-летняя женщина госпитализирована по поводу чувства онемения и покалывания в стопах, к которому присоединились неустойчивость походки, слабость в руках, диплопия и одышка. Вся симптоматика развернулась через 11 дней после перенесенной вирусной инфекции. При госпитализации выявлены синусовая тахикардия, слабость в проксимальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей билатерально, арефлексия и выраженная потеря чувства вибрации и чувства позиции в пальцах рук и стоп. Больная не в состоянии самостоятельно ходить.

Вопрос. Выберите оптимальное средство для лечения.

- A. Преднизолон
- B. Пиридостигмин
- C. Обмен плазмы
- D. Метилпреднизолон внутривенно

Клиническая задача № 2

72-летняя женщина, находившаяся в доме для престарелых, госпитализирована в клинику по поводу уросепсиса с предшествующей 2-дневной лихорадкой, которая не была купирована эмпирически назначенным цефтриаксоном (1 г внутримышечно ежедневно). У пациентки установлен мочевого катетер. Месяц назад она перенесла инфекцию, в связи с чем проводился короткий курс терапии ципрофлоксацином. Культура мочи не исследовалась.

При обследовании наблюдалась увеличившаяся спутанность сознания. Температура тела 40 °C, пульс 152 в минуту, регулярный, частота дыхания 38 в минуту, АД 80/50 мм рт. ст. Отмечается боль в левой половине живота. Очаговые неврологические симптомы не определяются.

В крови выявлен лейкоцитоз — 20 000 в 1 мл³ со сдвигом влево (нейтрофилы сегментоядерные 80%, палочкоядерные 5%). В моче: 4+ лейкоциты и бактерии; положительная реакция эстеразы лейкоцитов. Культура мочи: 100 000 колоний/мл *Klebsiella* sp., результат теста на чувствительность ожидается.

Вопрос. Какой из антибиотиков для внутривенного введения наиболее приемлем для пациентки?

- A. Имипенем
- B. Цефтазидим
- C. Ампициллин-сульбактам
- D. Триметоприм-сульфаметоксазол
- E. Моксифлоксацин

Обсуждение клинической задачи № 1

Наблюдавшаяся у пациентки симптоматика в наибольшей степени соответствует синдрому Гийена–Барре. Этот синдром представляет собой иммуноопосредованную демиелинизирующую полинейропатию, характеризующуюся проксимальной и дистальной слабостью конечностей, поражением дистальных сенсорных (чувствительных) проводников, дисфункцией автономной (вегетативной) нервной системы, вовлеченностью краниальных нервов и респираторной недостаточностью (25% пациентов).

Лечение проводится путем внутривенного введения иммуноглобулинов или применением плазмафереза, которые демонстрируют одинаковую эффективность.

Плазмафереза следует избегать у лиц с лабильным артериальным давлением или наличием инфекции. Внутривенное введение иммуноглобулинов не показано в случаях почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности и IgA-дефицита. Оба терапевтических подхода экономически дороги, обладают потенциальными смертельными осложнениями и резервируются для пациентов с неспособностью к самостоятельному передвижению, для лиц с дыхательной недостаточностью, с быстро нарастающей мышечной слабостью.

Оральный прием стероидов или внутривенное введение метилпреднизолона не приносят существенного клинического улучшения у больных с синдромом Гийена–Барре. Пиридостигмин оказывает симптоматический эффект у пациентов с *myasthenia gravis*, это заболевание также протекает с мышечной слабостью, диплопией и одышкой, однако не ассоциировано с сенсорными нарушениями.

Правильный ответ: С

Заключение. Синдром Гийена–Барре характеризуется проксимальной и дистальной слабостью, симптомами вовлечения автономной нервной системы и дыхательной недостаточностью.

Лечение при развитии синдрома Гийена–Барре внутривенным введением иммуноглобулина или с помощью плазмафереза показано пациентам с неспособностью самостоятельно перемещаться, лицам с дыхательной недостаточностью или больным с быстро прогрессирующей слабостью.

Обсуждение клинической задачи № 2

Колонизация инфекцией с расширенным спектром β -лактамаз (ESBL; *extended-spectrum β -lactamase*) эндемична в домах для престарелых (до 40% резидентов колонизированы этими штаммами).

Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) — наиболее эффективные эмпирические агенты для лечения инфекции ESBL-продуцирующими грамотрицательными бактериями, такими как *Klebsiella* sp.

Изоляты *Klebsiella* резистентны к цефтриаксону, а также к другим цефалоспорином вследствие наличия ESBL. Плазмида, содержащая ESBL-ген, обладает и другими детерминантами резистентности, поэтому большинство ESBL-продуцирующих штаммов резистентны также к аминогликозидам и сульфасоединениям.

Около половины штаммов резистентны к фторхинолонам, в связи с чем введение цефтазидима, ампициллина-сульбактама, триметоприм-сульфаметоксазола или моксифлоксацина будет неэффективным. Помимо этого, недавнее введение пациентке фторхинолона также повышает риск наличия резистентного микроорганизма.

Наконец, моксифлоксацин не достигает в моче адекватного терапевтического уровня.

Правильный ответ: А

Заключение. Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) — наиболее приемлемые эмпирические агенты для лечения грамотрицательной микрофлоры, продуцирующей ESBL.

Опечатка.

В № 3 2015 г. на с. 56 (левая колонка, последний абзац, 8-я строка снизу) вместо «присоединяется L-Glu» читать «присоединяется L-Gly»