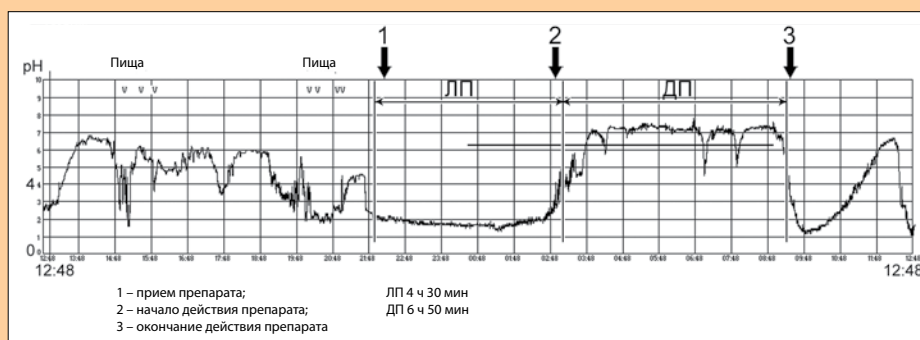




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



рН-грамма: характеристика действия антисекреторного лекарственного препарата. Пояснения на С.55-68

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

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

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Исполнительный директор проекта

Пискунов Г.Г. Москва, Россия
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Баранская Е.К. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга

Буверов А.О. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный
медицинский университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

Лемешко З.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Логин А.Ф. Москва, Россия
Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Полужтова Е.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шифрин О.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Production Manager

Piskunov G.G. Moscow, Russia
Ltd. House Publishing «M-Vesti»

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Baranskaya Ye.K. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Buyeverov A.O. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirovsky

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Lemeshko Z.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Loginov A.F. Moscow, Russia
National Medical and Surgical Center
named after N.I. Pirogov

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malferteiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke
University

Mammayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovsky Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Poluektova Ye.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenko V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

От редактора номера	4
Лекции и обзоры	
<i>А.Е. Каратеев, Е.В. Мороз, А.В. Цурган, Н.В. Гонтаренко</i>	
Нужно ли проводить эрадикацию <i>Helicobacter pylori</i> у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами?	5
Оригинальные исследования	
<i>Т.В. Поливанова, В.А. Вишнев</i>	
Распространенность CagA-штамма <i>H. pylori</i> и ассоциированного с ним гастрита у школьников Тывы разных возрастных групп	18
<i>Н.Н. Дехнич, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов, А.В. Алимов, А.В. Лукьянова, О.А. Нагаева, А.С. Стешин, П.Г. Брук</i>	
Чувствительность штаммов <i>Helicobacter pylori</i> к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг.	24
<i>Е.А. Бубнова, О.Ю. Фоменко, И.Л. Халиф, В.В. Павленко</i>	
Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника	32
Клинические рекомендации	
<i>В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, С.Г. Бурков, А.В. Калинин, А.В. Ткачев</i>	
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни	40
Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов	
<i>А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, В.Т. Ивашкин</i>	
Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка	55
Гепатология	
<i>М.В. Маевская, Е.Н. Бессонова, П.О. Богомолов, Н.И. Гейвандова, К.В. Жданов, В.Г. Морозов, В.Д. Пасечников, И.Ю. Хоменко, А.В. Ягода, В.Т. Ивашкин</i>	
Пегилированный интерферон альфа-2b «ПегАльтевир» в лечении хронического гепатита С (Результаты рандомизированного клинического исследования)	69
Клинический разбор	
<i>М.С. Жаркова, М.В. Маевская, Т.П. Некрасова, Р.В. Масленников, В.Т. Ивашкин</i>	
Гепатоспленомегалия и выраженная гиперхолестеринемия у пациентки 18 лет	84
Новости колопроктологии	
<i>И.Л. Халиф, М.В. Шапина</i>	
Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника	92
<i>Г.Г. Садыгова</i>	
Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты	101
<i>А.В. Никитин, Л.В. Васильева, А.А. Матюхин</i>	
Неинвазивные маркёры активности воспалительных заболеваний кишечника	106
<i>О.Б. Щукина, Э.А. Кондрашина, А.М. Харитидис, Е.Г. Вепрева, А.Г. Харитонов, А.Ю. Барановский</i>	
Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона	112
От фундаментальной науки к клинической практике	
<i>А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин</i>	
Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома	120
Школа клинициста	
Клинические задачи	124
Информация	
<i>В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Д.С. Бордин, М.Ф. Осипенко, Э.Я. Селезнева, Ю.О. Шульпекова, С.Р. Абдулхаков, О.П. Алексеева, И.Г. Бакулин, Л.Г. Вологжанина, В.Б. Гриневич, Н.В. Бакулина, Т.А. Колесова, Н.В. Корочанская, И.В. Путинцева, А.С. Сарсенбаева, Н.С. Язенок</i>	
Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем желчного пузыря»	127
Перечень статей, опубликованных в 2016 г.	135
Список авторов	139

Editorial	4
Lectures and reviews	
<i>A.Ye. Karateyev, Ye.V. Moroz, A.V. Tsurgan, N.V. Gontarenko</i> Is <i>Helicobacter pylori</i> eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers?	5
Original investigation	
<i>T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov</i> Prevalence of CagA-positive <i>Helicobacter pylori</i> strain and <i>H. pylori</i> -associated gastritis activity in Tuva schoolchildren of different age groups.....	18
<i>N.N. Dekhnich, N.V. Ivanchik, R.S. Kozlov, A.V. Alimov, A.V. Lukyanova, O.A. Nagayeva, A.S. Steshits, P.G. Bruk</i> Antimicrobial susceptibility of <i>Helicobacter pylori</i> isolates in Smolensk in 2015–2016.....	24
<i>Ye.A. Bubnova, O.Yu. Fomenko, I.L. Khalif, V.V. Pavlenko</i> Patterns of colonic dysmotility and visceral hypersensitivity at various clinical variants of irritable bowel syndrome.....	32
Clinical guidelines	
<i>V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, I.V. Mayev, Ye.K. Baranskaya, A.S. Trukhmanov, T.L. Lapina, S.G. Burkov, A.V. Kalinin, A.V. Tkachev</i> Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association	40
National college of gastroenterologists, hepatologists	
<i>A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova, V.T. Ivashkin</i> Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing	55
Hepatology	
<i>M.V. Mayevskaya, Ye.N. Bessonova, P.O. Bogomolov, N.I. Geyvandova, K.V. Zhdanov, V.G. Morozov, V.D. Pasechnikov, I.Yu. Khomenko, A.V. Yagoda, V.T. Ivashkin</i> Pegylated interferon alpha 2b «Pegaltevir» chronic hepatitis C treatment (randomized clinical trial)	69
Clinical analysis	
<i>M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, T.P. Nekrasova, R.V. Maslennikov, V.T. Ivashkin</i> Hepatosplenomegaly and severe hypercholesterolemia in 18-year-old female patient.....	84
News of coloproctology	
<i>I.L. Khalif, M.V. Shapina</i> Vedolizumab for inflammatory bowel diseases	92
<i>G.G. Sadygova</i> Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis	101
<i>A.V. Nikitin, L.V. Vasilyeva, A.A. Matyukhin</i> Noninvasive markers of inflammatory bowel disease activity	106
<i>O.B. Schukina, E.A. Kondrashina, A.M. Kharitidis, Ye.G. Veprava, A.G. Kharitonov, A.Yu. Baranovsky</i> The effect of maintenance therapy on Crohn's disease clinical outcomes.....	112
From bench to bedside	
<i>A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin</i> Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiome point of view.....	120
Tutorial for clinician	
The clinical problem	124
Information	
<i>V.T. Ivashkin, A.V. Okhlobystin, D.S. Bordin, M.F. Osipenko, E.Ya. Seleznyova, Yu.O. Shulpekova, S.R. Abdulkhakov, O.P. Alexseyeva, I.G. Bakulin, L.G. Vologzhanina, V.B. Grinevich, N.V. Bakulina, T.A. Kolesova, N.V. Korochanskaya, I.V. Putintseva, A.S. Sarsenbayeva, N. S. Yazenok</i> Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge»	127
List of articles, published in 2016.....	135
List of authors	139

Глубокоуважаемые коллеги!

Заключительный номер журнала уходящего года содержит, как обычно, большое количество познавательной клинической информации. Открывает номер очень подробный дискуссионный обзор А. Е. Каротеева и соавторов о целесообразности проведения антигеликобактерной



терапии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и низких доз аспирина. Работа, несомненно, привлекает внимание широкого круга

читателей в связи с актуальностью и широкомасштабностью проблемы. Авторы отстаивают свою точку зрения с привлечением большого обзора научных исследований по этому вопросу.

В продолжение темы геликобактериоза в журнале представлены два оригинальных исследования. Первое — о распространенности среди этнических групп школьников Республики Тыва наиболее агрессивного *CagA*-штамма этой инфекции и его связи с прогрессированием активного гастрита. Исследование Н. Н. Дехнич с группой соавторов — продолжение традиционной серии определения чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробной терапии в г. Смоленске, позволяющего сделать обоснованный выбор схемы терапии. Удачно дополняют эту тему новые клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни, составленные группой экспертов во главе с В. Т. Ивашкиным; они послужат руководством к ведению таких пациентов для широкого круга врачей с учетом социальной значимости проблемы, распространенности как самого заболевания, так и особенно его осложнений.

Несмотря на частые публикации, тема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не теряет своей актуальности. Авторы статьи по этой проблеме показали путь точной диагностики, возможности подбора индивидуальной терапии с оценкой ее эффективности на основе применения 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии.

Гепатит С по-прежнему остается в фокусе внимания клиницистов. Представлены результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению пегилированного интерферона альфа-2b в лечении болезни. Доказана гипотеза об идентичной эффективно-

сти и сопоставимой безопасности отечественного препарата «ПегАльтевир» препарату сравнения «ПегИнтрон». Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что у российских пациентов появилась новая обоснованная, экономически доступная альтернатива лечения.

Трудности диагностики и терапии редкого заболевания показаны в прекрасно представленном клиническом разборе молодой пациентки с гепатоспленомегалией. Диагностический поиск проведен в лучших традициях детективного жанра с поиском «улик» и анализом полученных результатов. Разбор клинического случая доставит удовольствие и пользу как начинающим, так и опытным специалистам.

В номере широко освещена тема воспалительных заболеваний кишечника: описаны наиболее частые внекишечные клинические проявления, показан выбор тактики и стратегии долгосрочной терапии болезни Крона в зависимости от ее формы и степени тяжести. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен ростом заболеваемости, многообразием клинических проявлений, трудностями диагностики и лечения. Определенный прорыв в лечении больных достигнут с применением нового биологического препарата «Энтивиро» (ведолизумаб). Представлен литературный обзор с обсуждением механизма действия ведолизумаба, результатов проведенных клинических исследований, свидетельствующих о хорошей эффективности, безопасности, возможности его применения как в терапии первой линии, так и при рефрактерных формах язвенного колита и болезни Крона. Препарат зарегистрирован в России в этом году, мы надеемся на возможность его применения у этой трудной категории пациентов.

Исследователям, планирующим проведение экспериментальных и клинических работ по изучению патогенеза синдрома раздраженного кишечника, полезно и интересно ознакомиться с рубрикой «От фундаментальной науки к клинической практике».

В разделе «Информация» представлены материалы обсуждения экспертами проблемы диагностики и лечения больных со сладжем желчного пузыря, которые будут познавательны для широкой врачебной аудитории.

Как всегда, свои знания и умение логического мышления Вы можете проверить в школе клинициста.

Желаем Вам интересного и познавательного чтения!

Редактор номера, профессор кафедры внутренних болезней им. В. Г. Возгралика ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ О. П. Алексеева

Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами?

А.Е. Каратеев¹, Е.В. Мороз², А.В. Цурган¹, Н.В. Гонтаренко¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, Российская Федерация

² ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», г. Москва, Российская Федерация

Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers?

A.Ye. Karateyev¹, Ye.V. Moroz², A.V. Tsurgan¹, N. V. Gontarenko¹

¹ Federal state government-financed scientific institution «Nasonova research institute of rheumatology», Moscow, the Russian Federation

² Federal state government institution «Burdenko main military clinical hospital», Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить данные о целесообразности проведения эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Основные положения. Согласно положениям Маастрихтского консенсуса 2012 г., инфекция *H. pylori* и прием НПВП — основные и независимые этиологические факторы пептической язвы и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако точных данных о взаимном влиянии *H. pylori* и НПВП на развитие патологии ЖКТ нет. Этот вопрос имеет принципиальное значение, поскольку большая часть больных (в России — более 50%), нуждающихся в приеме

Aim of review. To present rational on expediency of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication for erosions and ulcers that develop on the background of *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) therapy.

Summary. According to the data of Maastricht consensus (2012), *H. pylori* infection and NSAIDs are the two major independent etiological factors of peptic ulcer development and upper gastro-intestinal bleeding. However the effect of *H. pylori* and NSAIDs on gastrointestinal diseases remains uncertain. This is a crucial question as the most of patients (in the Russian population over 50%), that require NSAIDs and *low doses of aspirin* (LDA) are infected by *H. pylori*. According to series of studies, *H. pylori* is significantly more common in patients with NSAID-related gastropathy. *H. pylori*

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Мороз Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Цурган Анастасия Васильевна — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Контактная информация: tsurgan89@mail.ru; 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А

Tsurgan Anastasia V. — Nasonova research institute of rheumatology. Contact information: tsurgan89@mail.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34A.

Гонтаренко Наталья Васильевна — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Поступила: 31.03.2016/Received: 31.03.2016

НПВП и низких доз аспирина (НДА), инфицированы *H. pylori*. Согласно результатам серии исследований, *H. pylori* достоверно чаще выявляют у больных с НПВП-гастропатией. Эрадикация *H. pylori* способна снизить риск развития патологии ЖКТ, если ее проводят до назначения НПВП. В то же время тяжелые осложнения заболеваний ЖКТ часто возникают и в отсутствие этой инфекции, при этом эрадикация *H. pylori* у больных с НПВП-индуцированными язвами и кровотечениями не обеспечивает существенного снижения риска возникновения рецидивов этой патологии при продолжении приема НПВП. При анализе результатов серии масштабных исследований, проведенных с целью оценки безопасности НПВП, не отмечено существенного различия в частоте развития «эндоскопических» язв в группах, включавших больных, инфицированных *H. pylori*, и в группах, в которые входили только неинфицированные больные. На основании имеющихся данных можно сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к проведению антигеликобактерной терапии у лиц, нуждающихся в приеме НПВП и НДА.

Заключение. Тестирование на *H. pylori* и эрадикация могут быть показаны при развитии тяжелых осложнений (язва, кровотечение), однако их не следует использовать в рутинной практике при лечении пациентов, у которых риск возникновения осложнений невысок. В любом случае эрадикация *H. pylori* не отменяет необходимости применения других методов профилактики НПВП-гастропатии: использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 и назначения ИПП с профилактической целью.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, низкие дозы аспирина, НПВП-гастропатия, язва, кровотечение, профилактика, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

eradication is capable to decrease the risk of gastrointestinal diseases if carried out prior to NSAIDs prescription. At the same time, severe complicated forms of gastrointestinal diseases are common in *H. pylori*-negative patients, and *H. pylori* eradication in patients with NSAID-associated ulcers or ulcer bleeding does not provide essential decrease in recurrence rate at ongoing NSAID intake. In the analysis of large-scale NSAID safety studies no significant difference in endoscopic ulcer rate in the groups of *H. pylori*-infected and *H. pylori*-negative patients were detected. Available data allow to conclude that anti-*H. pylori* therapy requires differential approach in patients with indications for NSAID and LDA treatment.

Conclusion. Diagnostics of *H. pylori* infection and eradication is indicated at development of severe complications (ulcer, bleeding), however they should not be used in routine practice at treatment in patients with low risk of complications. Anyway, *H. pylori* eradication does not eliminate necessity of other methods for NSAID gastropathy prophylaxis: application of COX-2 selective inhibitors and PPI preventive prescription.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, low doses of aspirin, NSAID gastropathy, ulcer, bleeding, prophylaxis, *Helicobacter pylori*, eradication.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):5-17
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17

For citation: Karateyev A.Ye., Moroz Ye.V., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Is *Helicobacter pylori* eradication required for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated erosions and ulcers? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 6(26):5-17 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-5-17

Любое врачебное назначение должно быть хорошо обосновано. Назначая пациенту тот или иной препарат либо метод лечения, врач должен четко понимать, какой результат он рассчитывает получить. Это может быть непосредственная польза для больного — предотвращение прогрессирования болезни, в идеальном случае полное излечение или значимое уменьшение выраженности симптомов, коррекция нарушения функции и повышение качества жизни. Нередко рекомендованное врачом лечение не дает быстрого эффекта, но направлено на перспективу, его цель — предотвращение опасных осложнений патологического процесса (например, контроль бессимптомного повышения артериального давления, остеопороза, гипергликемии и т.д.) или

нежелательных реакций лекарственной терапии. Однако иногда предписания врача определяются соображениями, далекими от логики и знаний. Это назначения, обусловленные необходимостью *формального соблюдения* определенных стандартов лечения, а иногда традиций, характерных для конкретной медицинской школы или даже отдельной клиники. Польза от такого лечения может быть сомнительной, а риск возможных осложнений в случае применения сильнодействующих средств — неоправданным.

В настоящем обзоре предлагается обсудить один из сложных вопросов медицинской практики — целесообразность проведения антигеликобактерной терапии для лечения и профилактики поражения верхних отделов *желудочно-кишеч-*

ного тракта (ЖКТ), обусловленного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Известно, что в настоящее время использование НПВП и низких доз аспирина (НДА) рассматривают как важнейший этиологический фактор развития патологии пищеварительной системы. Вследствие повсеместного применения НПВП, наиболее популярного класса анальгетиков, и аспирина — самого дешевого и достаточно эффективного лекарственного средства для профилактики сосудистых тромбозов, проблема лекарственного поражения ЖКТ стала поистине глобальной [1–3].

В развитых странах на фоне снижения частоты развития язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), осложнения, вызванные НПВП и НДА, уверенно выходят на первый план среди причин развития угрожающей жизни патологии ЖКТ, прежде всего кровотечений [4, 5]. В качестве примера можно привести результаты недавно проведенного исследования «Prometeo», в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности кровотечений из ЖКТ (не связанных с варикозным расширением вен) у 1413 больных. Аспирин или другие НПВП были использованы при лечении более чем половины больных — 52,4%, при этом подавляющее большинство эпизодов кровотечения было связано с язвами желудка (29,6%) или двенадцатиперстной кишки (ДПК; 36,2%), реже — с эрозиями (10,9%). При кровотечении из ЖКТ гемотрансфузия потребовалась 43,9% больным, оперативное вмешательство — 14,3%, кровотечение вызвало геморрагический шок у 9,3% больных и стало причиной смерти 4% больных [6].

Интересные данные были получены японскими учеными, которые сравнили две группы пациентов, перенесших кровотечение из ЖКТ в 2002–2007 гг. ($n=363$) и 2008–2013 гг. ($n=356$). Они отметили различие в этиологии этого опасного осложнения. Если 10 лет назад инфекцию *H. pylori* диагностировали значительно чаще, чем в более поздний период, — у 71,6 и 57,9% пациентов соответственно ($p < 0,001$), то в отношении приема НПВП ситуация оказалась обратной: их принимали 39,9 и 48,6% пациентов соответственно ($p=0,02$) [7].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что при лечении НПВП риск возникновения тяжелых осложнений заболеваний ЖКТ увеличивается в 4–8 раз. Кровотечения и перфорации возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и становятся причиной их смерти в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые поражения органов ЖКТ занимают важное место в структуре причин смерти больных с заболеваниями суставов и позвоночника [1, 4, 5]. По данным датских ученых,

умирает каждый 10-й больной с кровотечением и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ, возникшими на фоне терапии НПВП [8, 9].

Согласно результатам *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ), в которых изучали безопасность НПВП или профилактическую эффективность «гастропротекторов», язвы желудка и/или ДПК выявлены у 15–40% больных, регулярно принимающих *неселективные* НПВП (н-НПВП) [1]. В исследовании, проведенном в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (1996–2006 гг.), язвы желудка и/или ДПК диагностированы у 763 (12,5%) из 6103 больных с различными ревматическими заболеваниями, получавших НПВП [10].

Развитие патологии верхних отделов ЖКТ на фоне терапии НПВП определяется в первую очередь системным действием этих препаратов, связанным с блокадой фермента *циклооксигеназы* (ЦОГ)-1 и снижением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Это приводит к существенному снижению защитного потенциала слизистой оболочки ЖКТ и способствует ее повреждению естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Кроме того, негативное влияние НПВП может быть обусловлено снижением агрегации тромбоцитов и ухудшением капиллярного кровотока в слизистой оболочке, блокадой ферментных систем митохондрий эпителиальных клеток и уменьшением синтеза *оксида азота* (NO), усилением клеточного апоптоза, повышением желудочной секреции и замедлением процессов репарации, связанным с подавлением активности фермента ЦОГ-2. Последний механизм вызывает особый интерес, поскольку может объяснять повышение риска развития кровотечений из ЖКТ при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 — коксибов [1].

Роль *H. pylori* в развитии «банальной» (нелекарственной) пептической язвы желудка и ДПК, а также ее опасных осложнений — кровотечения и перфорации — не вызывает сомнений. Четко доказана связь между инфекцией *H. pylori* и такими заболеваниями ЖКТ, как хронический гастрит, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома. При наличии этой патологии абсолютно показаны проведение тестирования на *H. pylori* и в случае положительного результата — эрадикация этого микроорганизма как основной и весьма эффективный метод этиотропной терапии [11–13].

Также обсуждается связь этой инфекции с широким спектром других болезней человека, к которым относят колоректальный рак, железодефицитную анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, заболевания кожи (розацеа, хроническое пруриго, уртикарные высыпания, псориаз), патологию беременности, болезни глаз, нейрогенеративные заболевания, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь лег-

ких, кардиоваскулярные заболевания, в том числе атеросклероз, аутоиммунные нарушения. Правда, необходимость проведения антигеликобактерной терапии при этих болезнях пока не определена [13].

Следует отметить, что *H. pylori* — самый распространенный возбудитель бактериальной инфекции в современной популяции. Считается, что этим микроорганизмом инфицированы более половины жителей Земли. Распространенность *H. pylori* в разных странах существенно различается: она не превышает 20–30% в США и Западной Европе и достигает 90% в некоторых государствах африканского континента [11–13].

Российская популяция относится к этническим группам с высокой обсемененностью *H. pylori*. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в конце 90-х годов прошлого века, этот микроорганизм выявлен у 50–85% обследованных лиц, проживающих в различных регионах нашей страны [14]. В недавно проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о чрезвычайно высокой инфицированности взрослых жителей Москвы — до 88% [15].

Очевидно, что существенная часть пациентов, получающих НПВП или НДА (а возможно, то и другое вместе), будут инфицированы *H. pylori*. Нужно учесть, что большинство «потребителей» этих лекарств — люди старшего возраста, а в старших возрастных группах инфицированность *H. pylori* отчетливо повышается, даже в развитых странах. В этой ситуации абсолютно закономерно возникает вопрос: увеличивается ли риск развития опасных заболеваний ЖКТ при совместном присутствии этих факторов [16, 17]?

На первый взгляд, ответ очевиден: НПВП и *H. pylori* должны оказывать синергетический эффект в развитии повреждения слизистой оболочки. Такой позиции придерживаются многие мировые эксперты, опираясь на серьезную доказательную базу [18–20]. Так, в 2002 г. J. Huang и соавт. [21] представили результаты мета-анализа 16 РКИ ($n=1625$), в которых была изучена частота развития неосложненных и осложненных язв у пациентов, принимавших НПВП. Суммарно язвы были выявлены у 341 (41,7%) из 817 инфицированных *H. pylori* и у 209 (25,9%) из 808 не инфицированных [отношение шансов (ОШ) 2,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68–2,67]. Согласно проведенным расчетам, инфекция *H. pylori* и прием НПВП увеличивают риск развития кровотечений из ЖКТ по отдельности в 1,79 и 4,85 раза, а в сочетании — в 6,13 раз.

Показательны результаты исследования, проведенного С. Sostres и соавт. [22], которые изучили причины развития язвенного кровотечения у 666 пациентов. Контрольную группу составили

также 666 человек соответствующего пола и возраста. *H. pylori* выявлен у 74,3 и 54,8% обследованных (ОШ 2,6; 95%ДИ 2,0–3,3), НПВП принимали 34,5 и 13,4% (ОШ 4,0; 95%ДИ 3,0–5,4), НДА — 15,8 и 12% (ОШ 1,9; 95%ДИ 1,3–2,7). Если одновременно констатировали наличие *H. pylori* и прием НПВП, риск кровотечения значительно возрастал (ОШ 8,0; 95% ДИ 5,0–12,8), однако у больных, получавших НДА, повышения риска не отмечено (ОШ 3,5; 95%ДИ 2,0–6,1).

Однако эти данные необходимо критически осмыслить; следует помнить, что результаты исследований по типу случай—контроль свидетельствуют лишь об ассоциации явлений, но не об их причинно-следственной связи. По сути, приведенные выше исследования показали, что *H. pylori* достоверно чаще выявляют у лиц с осложненными и неосложненными язвами, возникшими на фоне приема НПВП или НДА, но на это различие могли повлиять и другие факторы, определяющие более высокую инфицированность *H. pylori*, например большая частота язвенного анамнеза или преобладание лиц старшего возраста (эти факторы очень существенно повышают риск осложнений) среди пациентов с язвами и кровотечением из ЖКТ в сравнении с контрольной группой.

Важно отметить, что далеко не во всех исследованиях по типу случай—контроль удалось подтвердить взаимосвязь НПВП-ассоциированного кровотечения и наличия *H. pylori*. Этот факт демонстрирует работа G. Papatheodoridis и соавт. [23], которые провели мета-анализ 21 исследования, включавшего 10 146 пациентов. Наличие *H. pylori* ассоциировалось с более высокой частотой развития язв у больных, принимавших НПВП (ОШ 1,81). Однако в отношении кровотечений из ЖКТ, которые были изучены в 17 исследованиях ($n=4084$), ситуация выглядела не столь однозначной. Так, в 9 исследованиях, в которых проводили сравнение инфицированности *H. pylori* больных с кровотечением из ЖКТ и пациентов без выявленной патологии ЖКТ (контрольная группа), этот микроорганизм чаще обнаруживали у первых (ОШ 2,56). В других 8 исследованиях сравнивали наличие *H. pylori* у больных с кровотечениями из ЖКТ и неосложненными язвами: и в этом случае инфицированность была ниже у больных с осложненными язвами (ОШ 0,4).

В качестве иллюстрации можно привести работу S. Santolaria и соавт. [24] с характерным названием: «*Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users» («*H. pylori* — протективный фактор для кровотечений из язв желудка, но не ДПК у использующих НПВП»). Ученые оценили наличие *H. pylori* и факт приема НПВП у 185 больных с кровоте-

чением из ЖКТ и 185 лиц без данной патологии, составивших контрольную группу; наличие этих факторов было оценено также у 75 больных с неосложненными язвами и 75 пациентов, не имевших язв (контрольная группа). Согласно полученным данным, *H. pylori* и НПВП оказались независимыми факторами, влияющими на риск развития кровотечения, однако наличие *H. pylori* у больных с язвами желудка ассоциировалось с достоверным снижением риска возникновения этого осложнения (ОШ 0,19; 95%ДИ 0,04–0,88). Такой закономерности не наблюдалось в отношении язв ДПК, тем не менее наличие *H. pylori* не ассоциировалось со значимым повышением риска развития кровотечения из этого отдела ЖКТ.

В исследовании, выполненном J. Kuyvenhoven и соавт. [25], был проведен анализ частоты выявления *H. pylori*, приема НПВП и наличия I группы крови у 227 пациентов с кровотечением из язвы желудка или ДПК в сравнении с распространенностью этих факторов в соответствующей популяции (Голландия). Использование НПВП четко ассоциировалось с риском развития кровотечения (ОШ 8,4) в отличие от наличия *H. pylori* и I группы крови (ОШ 1,5 и 1,2 соответственно). При этом не было выявлено негативного взаимовлияния этих факторов на развитие кровотечений из ЖКТ.

Важно отметить, что результаты всех приведенных исследований свидетельствуют о независимом влиянии *H. pylori* и НПВП на возможность развития пептической язвы и кровотечения. Это значит, что НПВП-индуцированные осложнения могут развиваться и в случае отсутствия этого микроорганизма.

Действительно, взаимовлияние *H. pylori* и НПВП на слизистую оболочку желудка не может быть представлено банальным синергизмом двух негативных факторов. Конечно, и этот микроорганизм, и лекарственные препараты способны вызывать прямое повреждение эпителиальных клеток [26, 27], но развитие язвы и кровотечения из ЖКТ определяется не контактным действием этих факторов, а системными механизмами. Так, на ранних стадиях инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori*, когда воспаление наблюдается преимущественно в антральном отделе, отмечаются умеренная гипергастринемия и значительное повышение желудочной секреции. Вследствие высокой кислотности желудочного сока и сопровождающих антральный гастрит нарушений моторики возможно пептическое повреждение слизистой оболочки ДПК и пилорической области [26, 28, 29]. Этому процессу могут способствовать негативные эффекты НПВП и НДА, приводящие к снижению устойчивости и репаративного потенциала эпителиоцитов. Кроме того, *простагландины*

(ПГ) являются одним из важных факторов, регулирующих (снижающих) желудочную секрецию. Очевидно, что подавление ЦОГ-1- и ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ под влиянием НПВП будет способствовать развитию гиперпродукции соляной кислоты.

Однако возможна и другая ситуация. Антральный гастрит, как любая воспалительная реакция, сопровождается экспрессией ЦОГ-2 и усилением локального синтеза ПГЕ2. Влияние *H. pylori* в качестве индуктора образования ЦОГ-2, так же как и NO и сосудистого эндотелиального фактора роста, хорошо изучено как важнейший механизм подавления апоптоза и развития мета- и диспластических изменений слизистой оболочки при хроническом гастрите [30, 31]. Ярким подтверждением этого стали результаты масштабного исследования, недавно проведенного Y. Zhang и соавт. [32]. Ученые оценили влияние *H. pylori* на экспрессию ЦОГ-2 и уровень ПГЕ2 в слизистой оболочке желудка (иммуногистохимический и иммунологический анализы) у 1401 пациента китайской популяции. У инфицированных лиц и экспрессия ЦОГ-2, и концентрация ПГЕ2 в слизистой оболочке повышались, при этом гиперэкспрессия ЦОГ-2 и *H. pylori* четко ассоциировалась с более высокой частотой поражения слизистой оболочки: ОШ для атрофического гастрита составило 9,31 (95%ДИ 4,13–20,95). Проведение антигеликобактерной терапии приводило к снижению активности ЦОГ-2 и уровня ПГЕ2.

Однако экспрессия ЦОГ-2 и усиление синтеза ПГЕ2 — эффекты, противоположные действию НПВП, поскольку именно снижение уровня цитопротективных ПГ лежит в основе развития НПВП-гастропатии, т.е. инфекция *H. pylori* может способствовать уменьшению риска НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки [33].

В то же время не следует забывать о противовоспалительном потенциале НПВП, который может способствовать уменьшению выраженности негативных последствий *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Ранее было отмечено, что *H. pylori* и сам по себе может повреждать эпителиоциты: важную роль в этом играет уреазная активность бактерии, способствующая созданию на поверхности клеток желудка высокой концентрации ионов аммония, а также комплекса протеолитических ферментов, синтезируемых этим микроорганизмом. Однако в наибольшей степени повреждение слизистой оболочки определяется иммуновоспалительным «ответом» макроорганизма на инфекцию, прежде всего активацией макрофагов и нейтрофилов [26]. Именно на этом уровне НПВП могут выступать в роли терапевтического агента, уменьшая выраженность воспалительной реакции и связанных с гастритом нарушений моторики и желудочной секреции.

Следует отметить, что при длительном использовании НПВП сами по себе могут вызывать особую форму воспаления слизистой оболочки («химический гастрит»), которая характеризуется фовеолярной гиперплазией, увеличением количества гладкомышечных волокон, усиленной васкуляризацией и отеком собственной пластинки слизистой оболочки. Однако классическая морфологическая картина НПВП-индуцированного гастрита выявляется только в отсутствие *H. pylori*. Хроническое воспаление, вызванное этим микроорганизмом, полностью маскирует гистологические признаки «химического гастрита» [27]. Это убедительно демонстрирует работа D. Boltin и соавт. [34], изучивших клинические и морфологические особенности язв, вызванных *H. pylori* ($n=30$), НПВП в отсутствие *H. pylori* ($n=24$), НПВП при наличии *H. pylori* ($n=18$) и возникших без влияния этих патогенных факторов («идиопатические язвы», $n=20$). Так, суммарный счет воспалительных изменений по Сиднейской системе был достоверно выше у пациентов, инфицированных *H. pylori*: $6,20 \pm 2,48$, $2,60 \pm 2,19$, $6,40 \pm 3,13$ и $2,20 \pm 1,64$ соответственно.

Следует признать, что суммарное действие НПВП и *H. pylori* на слизистую оболочку ЖКТ сложное и неоднозначное и зависит от многих обстоятельств. К последним можно отнести вирулентность штамма *H. pylori*, активность и стадию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, исходный уровень желудочной секреции, степень «ульцерогенности» и выраженность противовоспалительного эффекта конкретного НПВП.

Роль эрадикации *H. pylori* в первичной и вторичной профилактике НПВП-индуцированных язв

Доказать причинно-следственную связь между определенным фактором и соответствующим событием можно, устранив этот фактор: если развитие события действительно зависит от влияния этого фактора, то в его отсутствие оно не произойдет. Что касается оценки роли *H. pylori* в развитии НПВП-индуцированных осложнений, установить эту закономерность представляется достаточно просто: если при наличии этого микроорганизма значительно увеличивается риск развития лекарственной патологии, то после его эффективной эрадикации частота развития язв и кровотечений на фоне приема НПВП должна существенно уменьшиться.

Следует отметить интересный факт. Согласно результатам хорошо организованных РКИ, эрадикация *H. pylori* приводит к значительному снижению риска развития НПВП-гастропатии, но только в том случае, если ее проводят до назначения этих препаратов. Если же больные уже получают НПВП, то антигеликобактерная

терапия дает как минимум спорный профилактический эффект [35, 36].

Этот вопрос был изучен в классическом исследовании, проведенном учеными из Гонконга F. Chan и соавт. [37], результаты которого до настоящего времени являются одним из наиболее важных доказательств влияния *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии. Согласно плану исследования, 90 больных, инфицированных *H. pylori* и не принимавших НПВП, составили две группы. В 1-й была проведена эрадикация (висмута субцитрат 120 мг, тетрациклин 500 мг и метронидазол 400 мг 4 раза в день в течение 7 дней), во 2-й ее не проводили (плацебо в течение 7 дней). Затем всем больным был назначен н-НПВП напроксен в дозе 750 мг/сут. Через 8 нед язвы возникли у 7 и 26% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Эта работа представляется вполне доказательной. Тем не менее ее подвергли серьезной критике, в частности за использование в схеме антигеликобактерной терапии препарата коллоидного висмута, обладающего гастропротективными свойствами, что могло повлиять на полученные результаты, учитывая кратковременность исследования. Нельзя исключить, что при использовании иных режимов антигеликобактерной терапии результаты могли оказаться не столь блестящими [38].

Проведены два мета-анализа, в которых была дана оценка эффективности антигеликобактерной терапии в профилактике НПВП-гастропатии. Первый был представлен в 2005 г. M. Vergara и соавт. [39], оценивших результаты 5 РКИ ($n=939$). В целом результаты этой работы подтверждают целесообразность эрадикации *H. pylori*: согласно полученным данным, язвы желудка на фоне приема НПВП образовались суммарно у 7,4% пациентов, прошедших эрадикацию, и у 13,3% в группах контроля (ОШ 0,43; 95%ДИ 0,20–0,93). Важно отметить, что эрадикация обеспечила снижение частоты возникновения не только язв, но и опасных кровотечений: их число составило 0 и 4 (ОШ 0,13; 95%ДИ 0,02–0,92). Однако анализ эффективности антигеликобактерной терапии показал четкие различия в подгруппах пациентов: тех, которые до включения в исследование не принимали НПВП («НПВП-наивные»), и тех, которые уже получали эти препараты. У первых отмечено значительное снижение риска развития НПВП-гастропатии (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49), однако у вторых не получено положительного результата (ОШ 0,95; 95%ДИ 0,53–1,72).

В 2012 г. C. Tang и соавт. [40] продолжили работу M. Vergara. При изучении результатов 7 РКИ получены схожие данные: у больных после эрадикации частота образования язв составила 6,4%, у тех, кому ее не проводили, — 11,8% (ОШ 0,50; 95%ДИ 0,36–0,74). Такие различия

отмечены между «НПВП-наивными» больными и пациентами, длительно принимавшими эти лекарства: у первых эрадикация была однозначно эффективна (ОШ 0,26; 95%ДИ 0,14–0,49), у вторых — нет (ОШ 0,74; 95%ДИ 0,46–1,20).

Низкая эффективность антигеликобактерной терапии при вторичной профилактике НПВП-индуцированных язв была установлена в исследовании, проведенном H. de Leest и соавт. [41], которые наблюдали группу из 347 *H. pylori*-позитивных больных, длительно принимавших НПВП. Половине из них была проведена эрадикация, половине, составившей контрольную группу, назначено плацебо. Особенностью этой работы стало использование гастропротективных средств при наличии высокого риска: эти препараты суммарно получали 48% больных. Через 3 мес число больных, у которых возникли язвы желудка и/или ДПК, в основной и контрольной группах было практически одинаковым — 4 и 5% соответственно.

Отсутствие эффекта от эрадикации *H. pylori* при вторичной профилактике рецидивов НПВП-гастропатии установлено в классическом исследовании HELP-NSAID. В ходе этой работы половине из 285 больных с НПВП-индуцированными язвами и диспепсией была проведена эрадикация (стандартная тройная терапия), половине — нет. Терапия НПВП была продолжена, и через 6 мес частота возникновения рецидивов НПВП-гастропатии в двух исследуемых группах практически не различалась — 44 и 47% соответственно [42].

Аналогичные данные были получены в меньшем по масштабу российском исследовании, в котором 66 больным с НПВП-индуцированными язвами или множественными эрозиями, инфицированным *H. pylori*, провели противоязвенное лечение: в 1-й группе — классическая тройная антигеликобактерная терапия (омепразол 20 мг + кларитромицин 0,5 г + амоксициллин 1,0 г 2 раза в день в течение 7 дней), затем омепразол 40 мг/сут до 4 нед, во 2-й группе — монотерапия омепразолом 40 мг/сут. Через 4 нед рубцевание язв и эпителизация эрозий были достигнуты у 88 и 95% больных соответственно. В дальнейшем больные продолжали принимать НПВП в течение 6 мес. На этом фоне частота возникновения рецидивов в 1-й и 2-й группах не различалась — 50 и 48,3% соответственно [43].

Важно отметить, что применение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) существенно превосходит эрадикацию *H. pylori* по профилактическому действию. Доказательством этого стали результаты исследования, проведенного F. Chan и соавт. [44], которые сравнили частоту возникновения рецидивов язв у 150 *H. pylori*-позитивных больных с язвенным анамнезом, длительно принимавших НПВП. Половине больных из этой группы

после заживления язв была проведена эрадикация, и затем они продолжили прием НПВП без назначения ИПП; вторая половина больных после заживления язв непрерывно принимали НПВП в комбинации с ИПП. Через 6 мес частота возникновения рецидивов НПВП-индуцированных язв у больных после эрадикации составила 18,8%, в то время как у больных, получавших ИПП, — лишь 4,4%.

Иная ситуация возникает при поражении ЖКТ, обусловленном приемом НДА. Эффективность эрадикации *H. pylori* в предупреждении рецидивов кровотечений из ЖКТ в этом случае определена достаточно четко, что продемонстрировало, в частности, исследование, недавно проведенное F. Chan и соавт. [45]. В этой работе сравнивали три группы больных. В 1-й группе ($n=249$) и 2-й группе ($n=118$) в анамнезе больных было отмечено язвенное кровотечение, однако в 1-й группе у всех больных был выявлен *H. pylori* и проведена эрадикация, а во 2-й группе этот микроорганизм не обнаружен. Третья группа ($n=537$) была контрольной и включала больных, не имевших в анамнезе язв и кровотечения. Пациенты всех трех групп регулярно принимали НДА (более 160 мг/сут). В итоге число рецидивов кровотечения в 1-й и 3-й группах не различалось — 0,97 и 0,66 на 100 пациентов/лет, что свидетельствует о выраженном профилактическом эффекте эрадикации. В то же время во 2-й группе (исходно *H. pylori*-негативные пациенты) число рецидивов оказалось значимо больше — 5,22 на 100 пациентов/лет.

Краткий обзор исследований, в которых оценивали эффективность эрадикации *H. pylori* в первичной и вторичной профилактике НПВП-гастропатии, представлен в таблице.

Принципиальное положение относительно роли антигеликобактерной терапии в профилактике НПВП-гастропатии четко обозначено в Маастрихтском консенсусе (2012 г.): «... Проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, уже получающих НПВП. Эти больные, кроме эрадикационной терапии, нуждаются в длительном применении ИПП» [46].

Нужно остановиться еще на одном важном моменте: если *H. pylori* усиливает повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ, то частота возникновения НПВП-индуцированных язв и эрозий у пациентов, инфицированных этим микроорганизмом, должна быть намного выше, чем у неинфицированных. В этом плане любопытно сопоставить результаты исследований, в которых изучали частоту развития НПВП-индуцированных язв у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов.

Эрадикация *H. pylori* как метод профилактики заболеваний ЖКТ,
обусловленных приемом НПВП и НДА: краткая характеристика клинических исследований

Авторы	Характеристика исследования	Продолжительность	Конечные точки	Результат	Комментарий
F. Chan и соавт. [37]	90 <i>H. pylori</i> -положительных больных, не принимавших НПВП. Две группы: в 1-й группе проведена эрадикация (висмута субцитрат 120 мг, тетрациклин 500 мг и метронидазол 400 мг 4 раза в день 7 дней), во 2-й ее не проводили (плацебо в течение 7 дней), затем назначен напроксен 750 мг/сут	8 нед	Число язв, выявленных при ЭГДС	7% vs. 26% (p<0,001)	Использование гастропротектора (висмута субцитрат) при кратковременном приеме НПВП могло повлиять на результат
F. Chan и соавт. [44]	400 <i>H. pylori</i> -положительных больных с осложненными язвами, 150 принимали НПВП, 250 — НДА. После излечения созданы две группы: в 1-й проводили эрадикацию <i>H. pylori</i> , во 2-й — омепразол 20 мг/сут (эрадикацию не проводили)	6 мес	Число рецидивов кровотечения из ЖКТ	19% vs. 4% на НПВП (p<0.001), 2% vs. 1% на НДА	Недостоверность различий в частоте возникновения кровотечений из ЖКТ среди принимающих аспирин определяется небольшим числом наблюдений
F. Chan и соавт. [45]	Первая группа: 249 <i>H. pylori</i> -положительных больных с кровотечением из ЖКТ в анамнезе; 2-я группа: 118 <i>H. pylori</i> -негативных больных с кровотечением из ЖКТ в анамнезе, 3-я группа (контрольная): 537 больных без кровотечения в анамнезе. Эрадикация <i>H. pylori</i> в 1-й группе. В дальнейшем все больные принимали НДА	12 мес	Число кровотечений из ЖКТ	0,97 vs 0,66 vs 5,22 на 100 пациентов/лет (p<0,001)	Не совсем корректное сравнение больных после эрадикации и исходно не инфицированных <i>H. pylori</i>
J. Labenz и соавт. [35]	660 больных, не принимавших НПВП и инфицированных <i>H. pylori</i> . Четыре группы: в 1-й группе проведена эрадикация (омепразол 20 мг, кларитромицин 1 г, амоксициллин 2 г 7 дней); во 2-й аналогичный курс, но прием омепразола продолжался 4 нед; в 3-й только омепразол (эрадикацию не проводили); в 4-й плацебо. Затем всем пациентам был назначен диклофенак 100 мг/сут	4 нед	Число язв при ЭГДС	1,2% vs. 1,2% vs. 0 vs. 5,8% (p<0,05)	Кратковременное наблюдение
K. Lai и соавт. [36]	140 больных, длительно принимавших НПВП и инфицированных <i>H. pylori</i> . Две группы: в 1-й проведена эрадикация (метронидазол 300 мг + кларитромицин 250 мг + амоксициллин 500 мг 4 раза в день 2 нед), во 2-й ее не проводили (плацебо 2 нед), затем прием НПВП продолжен	12 нед	Число язв, выявленных при ЭГДС	9% vs. 8% (НДА)	Режим эрадикации не включал анти-секреторных или гастропротективных агентов
H. de Leest и соавт. [41]	347 <i>H. pylori</i> -положительных больных, длительно принимавших НПВП. В 1-й группе проводили эрадикацию, во 2-й — нет; все больные продолжают прием НПВП	3 мес	Число язв, выявленных при ЭГДС	4% vs 5% (НДА)	Открытое исследование; 48% больных получали гастропротективные препараты

Продолжение таблицы на с. 13

Продолжение таблицы

HELP-NSAID, фаза 2 [42]	Больные, успешно пролеченные по поводу НПВП-индуцированных язв в 1-й фазе РКИ (см.), продолжившие прием НПВП. Группы: 1-я — прошедшие эрадикацию, 2-я — без эрадикации	6 мес	Число рецидивов язв по данным ЭГДС	44% vs. 47% (НДА)	Исходная неоднородность группы: у меньшей части больных имелись собственно язвы
А.Е. Каратеев и соавт. фаза 2) [43]	Больные, успешно пролеченные по поводу НПВП-индуцированных язв в 1-й фазе РКИ (см.), продолжившие прием НПВП; 1-я группа — прошедшие эрадикацию, 2-я — без эрадикации	4 нед	Число рецидивов язв и множественных эрозий	50% vs. 48,3% (НДА)	Исходно все больные длительно принимали НПВП

Примечание. ЭГДС — эндоскопическая гастродуоденоскопия.

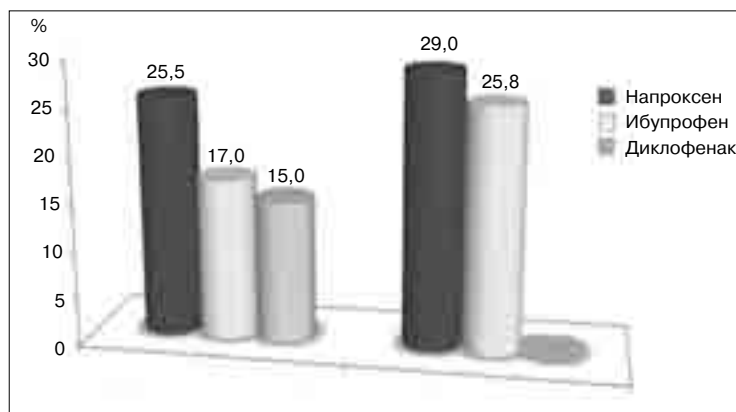
Обширный материал для такого анализа дают данные, полученные в ряде масштабных исследований, в которых проводили сравнение безопасности «традиционных» НПВП, коксибов и НПВП в сочетании с гастропротекторами. Так, в конце XX — начале XXI века было проведено несколько РКИ, в которых исследуемые группы были смешанными, состоявшими из *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных больных. В двух РКИ ($n=1149$ и $n=430$) продолжительностью 12 и 24 нед проводили сравнение эффективности целекоксиба в разных дозах, напроксена, диклофенака и плацебо. *H. pylori* был выявлен у 23–47% участников (в зависимости от группы). Согласно полученным данным, частота возникновения язв желудка/ДПК диаметром 3 мм и более на фоне приема целекоксиба составила 4–6%, напроксена — 26%, диклофенака — 15%, плацебо — 4% соответственно. Хотя язвы чаще выявляли у *H. pylori*-позитивных больных, это различие не было статистически достоверным в сравнении с *H. pylori*-негативными больными [47, 48]. В двух других схожих по построению 12-недельных РКИ ($n=742$ и $n=680$) сравнивали эффективность эторикоксиба (120 мг/сут), напроксена (1000 мг/сут), ибупрофена (2400 мг/сут) и плацебо. У участников этих РКИ инфицированность *H. pylori* была отчетливо выше — более 50%. На фоне приема эторикоксиба язвы возникли у 7,4 и 8,1%, напроксена — у 25,3%, ибупрофена — у 17,0%, плацебо — у 1,4% и 1,9% больных соответственно [49]. Таким образом, в смешанных (по инфицированности *H. pylori*) группах больных частота возникновения эндоскопических язв на фоне приема неселективных НПВП составляла от 15 до 26%.

Далее рассмотрим результаты более «свежих» работ, в которых исследуемые группы были представлены только *H. pylori*-негативными больными (позитивный тест на *H. pylori* был критерием исключения). Недавно были представлены данные двух однотипных 24-недельных РКИ ($n=854$), в которых сравнивали влияние на ЖКТ фиксированной комбинации напроксена (500 мг) и эзо-

мепразола (20 мг) и только напроксена. Согласно полученным данным, частота возникновения язв желудка/ДПК на фоне приема комбинированного препарата составила 4,6 и 8,1%. У больных, получавших только напроксен, язвы выявляли в несколько раз чаще — у 28,2 и 30,0% соответственно [50].

По схожему плану были построены и 24-недельные РКИ REDUCE-1 и REDUCE-2 ($n=1382$), в которых изучали безопасность комбинированного средства, содержащего 800 мг ибупрофена и 22,4 мг фамотидина. Активным контролем был ибупрофен (800 мг), причем оба лекарства — комбинацию НПВП и гастропротектора и только НПВП — больные принимали 3 раза в день, т.е. суточная доза ибупрофена составляла 2400 мг. Все больные были *H. pylori*-негативными. В итоге язвы желудка/ДПК развились у 13,6% больных на фоне приема комбинированного препарата и у 25,8% больных, получавших только ибупрофен [51]. Как свидетельствуют результаты этих работ, частота возникновения «эндоскопических» язв у *H. pylori*-негативных пациентов, получавших неселективные НПВП, была даже несколько выше, чем в смешанных группах (см. рисунок).

Одна из последних работ, в которой изучали взаимное влияние НПВП и *H. pylori* на развитие патологии ЖКТ, — открытое рандомизированное исследование GI-REASONS. В нем проведена сравнительная оценка безопасности целекоксиба (200 мг/сут) и различных неселективных НПВП (мелоксикама, напроксена, диклофенака и др.) при лечении 8067 больных остеоартрозом. Особенности планирования исследования стали учет инфицированности *H. pylori* (он был выявлен у 33,6% участников), разрешение использовать гастропротекторы (ИПП и H_2 -блокаторы получали 22,4 и 23,8% больных) и исключение из исследования пациентов, принимавших НДА. Определяли частоту возникновения клинически выраженных кровотечений из ЖКТ и язв, а также эпизодов снижения уровня гемоглобина (>2 г/дл), которые можно было рассматривать как следствие поражения



Частота развития НПВП-индуцированных язв при использовании «традиционных» НПВП: сравнение данных исследований со смешанными (*H. pylori*-положительные и *H. pylori*-негативные больные) группами и группами, включавшие только *H. pylori*-негативных пациентов (данные 8 РКИ) [47–51].

Frequency of development of NSAID-associated ulcers at application of «traditional» NSAIDs: comparison of investigation data with mixed (*H. pylori*-positive and negative) groups and selected *H. pylori*-negative groups of patients (data of 8 RCT) [47–51].

ЖКТ. Согласно полученным данным, указанные осложнения достоверно реже отмечались в группе цекоксиба, чем в контрольной группе, — 1,3 и 2,4% соответственно ($p < 0,001$). Наличие *H. pylori* ассоциировалось с более высокой частотой развития осложнений в группе цекоксиба — 1,8% в сравнении с 1,1% у неинфицированных больных. Однако наличие этого микроорганизма не влияло на частоту развития патологии ЖКТ у лиц, получавших неселективные НПВП, — 2,5 и 2,4% соответственно [52].

Как видно из представленных данных, до настоящего времени клиническое значение эрадикации *H. pylori* как самостоятельного метода профилактики НПВП-гастропатии оценивается неоднозначно. Следует напомнить, что в начале века некоторые эксперты высказывали серьезные сомнения относительно эффективности антигеликобактерной терапии при этой патологии. Здесь будет уместно привести цитату из статьи С. Hawkey и соавт.: «In practical terms, *H. pylori* eradication is probably desirable in patients who are able to stop taking NSAIDs entirely but may be useless or harmful in those who have to continue, particularly if they have had GUs» («На практике эрадикация *H. pylori*, вероятно, желательна у пациентов, которые в состоянии полностью прекратить прием НПВП, но может оказаться бесполезной или вредной у тех, кто должен продолжать прием, особенно если у них были язвы желудка») [33].

Тем не менее, по нашему мнению, если у пациента на фоне приема НПВП были выявлены язва или множественные эрозии либо развилось кровотечение из ЖКТ, тестирование на

наличие *H. pylori* и (при положительном тесте) проведение курса эрадикации вполне целесообразны. Конечно, непосредственного позитивного результата от антигеликобактерной терапии в этом случае ожидать не приходится. Тактика ведения этих больных останется прежней: они будут нуждаться в длительном приеме ИПП, совпадающем по времени с периодом применения НПВП. Тем не менее проводить эрадикацию *H. pylori* будет правильно из-за двух соображений. Во-первых, никогда достоверно не известно, имеем ли мы дело с «истинной» НПВП-гастропатией, т. е. повреждением слизистой оболочки, вызванным этими препаратами, или связанным с приемом НПВП обострением «банальной» язвы, ассоциированной с хроническим гастритом, обусловленным *H. pylori*. В последнем случае эрадикация однозначно показана. Во-вторых, даже если пациент длительно принимает НПВП, это не означает, что он будет продолжать лечение этими

препаратами до конца жизни. Во многих ситуациях НПВП используют как симптоматическое обезболивающее средство, и в случае эффективности лечения основного заболевания их прием может быть прерван или вовсе прекращен. В этом случае следует прекратить также принимать ИПП, а эрадикация *H. pylori* существенно снизит вероятность рецидивов эрозивно-язвенных изменений, обусловленных иными причинами, прежде всего хроническим активным гастритом.

Такой же подход следует использовать и в случае необходимости длительного приема НДА и, вероятно, других антитромботических средств. Однако тестировать всех больных, нуждающихся в приеме НПВП или НДА, на наличие *H. pylori*, конечно, не следует. Рекомендация проводить эрадикацию *H. pylori* до назначения НПВП («первичная профилактика») представляется сугубо академической и не имеющей отношения к реальной клинической практике [53, 54]. Трудно представить себе ситуацию, когда врач, консультируя пациента с выраженной скелетно-мышечной болью, вместо назначения обезболивающего препарата предложит пройти тестирование на *H. pylori* и последующий курс (минимально 7-дневный) антигеликобактерной терапии и лишь затем выпишет эффективный анальгетик. Нужно помнить, что стандартные схемы антигеликобактерной терапии, с учетом повышающейся резистентности к антибиотикам, не всегда обеспечивают эффективную эрадикацию, но при этом нередко сопровождаются нежелательными реакциями [55–57]. Следует также учесть экономический аспект проблемы: пациенты с ревматическими заболеваниями, нуждающиеся в при-

еме НПВП, составляют более 10% современной популяции. Можно предположить, что как минимум каждый второй из них инфицирован *H. pylori*. Проведение «правильной» эрадикации у такого огромного числа пациентов едва ли можно считать реально выполнимой задачей, поэтому «целевой группой» для антигеликобактерной терапии должны быть лишь пациенты, у которых высок риск развития НПВП-гастропатии, прежде

всего имевшие в анамнезе осложненные или неосложненные язвы желудка либо ДПК. При умеренном и низком риске развития НПВП-гастропатии для предупреждения осложнений лекарственной терапии нужно использовать стандартные методы: динамический контроль, применение более безопасных НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2) или назначение ИПП с профилактической целью.

Прозрачность. Обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна обзора и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Disclosures. The review was presented without any sponsorship. Authors bear complete responsibility for submission of the manuscript for publication.

Declaration on financial and other conflicts of interests. All authors took part in development of the concept and design of the review and manuscript preparation. The final version of the manuscript was approved by all authors. Authors did not receive the royalties for the article.

Список литературы/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015; 1:4-24. [Karateyev A.Ye., Nasonov Ye.L., Yakhno N.N. Rational administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in clinical practice: clinical guidelines. Sovremennaya revmatologiya 2015; 1:4-24].
2. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23(1):43-50.
3. Scarpignato C., Lanis A., Blandizzi C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Medicine 2015; 13:55. DOI: 10.1186/s12916-015-0285-8.
4. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. J Clin Gastroenterol 2016 Jan;50(1):5-10. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000432.
5. Lanis A. Hemorrhagic gastrointestinal. Gastroenterol Hepatol 2015 Sep;38 (Suppl 1):56-63. DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30020-0.
6. Del Piano M., Bianco M.A., Cipolletta L. et al. The «Prometeo» study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. J Clin Gastroenterol 2013 Apr;47(4):e33-7. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182617dec.
7. Nagasue T., Nakamura S., Kochi S. et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. Digestion 2015;91(1):37-41. DOI: 10.1159/000368810. Epub 2015 Jan 20.
8. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24(10):1431-8.
9. Thomsen R., Riis A., Munk E. et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. Am J Gastroenterol 2006;101(12):2704-10.
10. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Тер арх 2008; 5:62-6. [Karateyev A.Ye., Nasonova V.A. Development and relapsing of stomach and duodenal ulcers in patients receiving nonsteroid anti-inflammatory drugs. Ter arkh 2008; 5:62-6].
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клин мед 2013; 8:4-12. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. et al. Clinical impact of infection of *Helicobacter pylori*. Klin med 2013; 8:4-12].
12. Pilotto A., Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. World J Gastroenterol 2014 Jun 7; 20(21):6364-73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6364.
13. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. World J Gastroenterol 2014 Sep 28; 20(36):12781-808. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781.
14. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Эпидемиология *Helicobacter pylori*. Практическая медицина 2006; 4(18):2-3. [Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. *Helicobacter pylori*: epidemiology. Prakticheskaya meditsina 2006; 4(18):2-3].
15. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 2:25-30. [German S.V., Zyкова I.Ye., Modestova A.V., Ermakov N.V. Prevalence of *H. pylori* infection in Moscow population. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 2:25-30].
16. Hunt R.H., Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. Aliment Pharmacol Ther 2004 Feb;19 (Suppl 1):9-16.
17. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. Am J Gastroenterol 1996; 91:2080-86.
18. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 6:15-9. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. *H. pylori* eradication therapy at non-

- steroidal anti-inflammatory drugs treatment. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 6:15-9].
19. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. Peptic ulcer disease. Lancet 2009 Oct 24;374(9699):1449-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7. Epub 2009 Aug 13.
 20. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. World J Gastroenterol 2014; 20(28):9439-50 DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9439>
 21. Huang J., Sridhar S., Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359:14-22.
 22. Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R. et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. Am J Gastroenterol 2015 May;110(5):684-9. DOI: 10.1038/ajg.2015.98. Epub 2015 Apr 21.
 23. Papathéodoridis G.V., Sougioultzis S., Archimandritis A.J. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 Feb;4(2):130-42.
 24. Santolària S., Lanas A., Benito R. et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:1511-8.
 25. Kuyvenhoven J.P., Veenendaal R.A., Vandenbroucke J.P. Peptic ulcer bleeding: interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection, and the ABO blood group system. Scand J Gastroenterol 1999; 34:1082-6.
 26. Keilberg D., Ottemann K.M. How *Helicobacter pylori* senses, targets, and interacts with the gastric epithelium. Environ Microbiol 2016 Jan 15. DOI: 10.1111/1462-2920.13222.
 27. Frezza M., Gorji N., Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and hemorrhagic events. J Clin Pathol 2001; 54:521-5.
 28. Waldum H.L., Hauso Ø., Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion – clinical perspectives. Acta Physiol (Oxf) 2014 Feb;210(2):239-56. DOI: 10.1111/apha.12208. Epub 2013 Dec 27.
 29. Schubert M.L. Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol 2014 Nov;30(6):578-82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000125.
 30. Sierra J.C., Hobbs S., Chaturvedi R. et al. Induction of COX-2 expression by *Helicobacter pylori* is mediated by activation of epidermal growth factor receptor in gastric epithelial cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013 Jul 15;305(2): G196-203. DOI: 10.1152/ajpgi.00495.2012. Epub 2013 May 16.
 31. Zhang Y., Pan K.F., Zhang L. et al. *Helicobacter pylori*, cyclooxygenase-2 and evolution of gastric lesions: results from an intervention trial in China. Carcinogenesis 2015 Dec;36(12):1572-9. DOI: 10.1093/carcin/bgv147. Epub 2015 Oct 7.
 32. Shao Y., Sun K., Xu W. et al. *Helicobacter pylori* infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol 2014 Sep 28;20(36):12860-73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12860
 33. Hawkey C., Naesdal J., Wilson I. et al. Relative contribution of mucosal injury and *Helicobacter pylori* in the development of gastroduodenal lesion in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2002; 51:336-43.
 34. Boltin D., Halpern M., Levi Z. et al. Gastric mucin expression in *Helicobacter pylori*-related, nonsteroidal anti-inflammatory drug-related and idiopathic ulcers. World J Gastroenterol 2012 Sep 7;18(33):4597-603. DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4597.
 35. Labenz J., Blum A., Bolten W. et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. Gut 2002; 51:329-35.
 36. Lai K., Lau C., Ip W. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2000; 17:799-805.
 37. Chan F., Sung J., Chung S. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer. Lancet 1997; 350:975-9
 38. Hawkey C.J., Yeomans N.D., Gillon K. *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and peptic ulcers. Lancet 1998 Jan 3;351(9095):61; author reply 61-2.
 39. Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(12):1411-8 [PMID:15948807 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x]
 40. Tang C.L., Ye F., Liu W., Pan X.L., Qian J., Zhang G.X. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Helicobacter 2012; 17:286-96 [PMID: 22759329 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x].
 41. de Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Helicobacter 2007 Oct;12(5):477-85.
 42. Hawkey C., Tulassay Z., Szczepanski L. et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* Eradication for Lesion Prevention. Lancet 1998 Sep 26;352(9133):1016-21.
 43. Карамеев А.Е., Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г., Насонова В.А. Эффективность антигеликобактерной терапии при НПВП-индуцированной гастропатии. Клин мед 2003; 4:37-41. [Karateyev A. Ye., Murav'yev Yu.V., Radenska-Lopovok S.G., Nasonova V.A. Efficacy of anti-*H.pylori* therapy at NSAID-induced gastropathy. Klin med 2003; 4:37-41].
 44. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001; 344:967-3 [PMID: 11274623 DOI: 10.1056/NEJM200103293441304]
 45. Chan F.K., Ching J.Y., Suen B.Y. et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. Gastroenterology 2013 Mar;144(3):528-35. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.038. Epub 2013 Jan 16.
 46. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646-64. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302084.
 47. Simon L., Weaver A., Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. JAMA 1999; 282:1921-8.
 48. Emery P., Zeidler H., Kvien T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. Lancet 1999; 354:2106-11.
 49. Hunt R., Harper S., Callegari P. et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:201-10. DOI: 10.1046/j.0269-2813.2003.01407.x.
 50. Goldstein J., Hochberg M., Fort J. et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN400 (naproxen plus

- esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32(3):401-13.
51. Laine L., Kivitz A., Belo A. et al. Double-Blind Randomized Trials of Single-Tablet Ibuprofen/High-Dose Famotidine vs. Ibuprofen Alone for Reduction of Gastric and Duodenal Ulcers. Am J Gastroenterol 2012; 107:379-86.
52. Cryer B., Li C., Simon L. et al. GI-REASONS: A Novel 6-Month, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint (PROBE) Trial. Am J Gastroenterol 2012; 108(3):392-400.
53. Venerito M., Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers. Helicobacter 2010 Aug; 15(4):239-50. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00762.x.
54. Lim Y.J., Hong S.J. *Helicobacter pylori* infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. Korean J Gastroenterol 2014 Aug;64(2):70-5.
55. Ghotaslou R., Leylabadlo H.E., Asl Y.M. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. World J Methodol 2015 Sep 26;5(3):164-74. DOI: 10.5662/wjm.v5.i3.164. eCollection 2015.
56. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. Лечащий врач 2014; 2:34-40. [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical role to molecular mechanisms. Lechaschi vrach 2014; 2:34-40].
57. Маев И.В., Вьюжнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антигеликобактерной терапии. Клиническая медицина 2002; 6:7-12. [Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Petrova E.G. Adverse effects of anti-*H. pylori* therapy. Klin med 2002; 6:7-12].

Распространенность *CagA*-штамма *H. pylori* и ассоциированного с ним гастрита у школьников Тывы разных возрастных групп

Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
г. Красноярск, Российская Федерация

Prevalence of *CagA*-positive *Helicobacter pylori* strain and *H. pylori*-associated gastritis activity in Tuva schoolchildren of different age groups

T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov

Federal State government-financed Institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, Russian Federation

Цель исследования. Изучить распространенность *CagA*-штамма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и оценить активность ассоциированного с ним гастрита у школьников с синдромом диспепсии в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва. **Материал и методы.** Методом случайного отбора 218 школьников (106 пришлых, 112 коренных) из 1064 детей, проживающих в двух поселках Республики Тыва, изучена распространенность *CagA*-штамма *H. pylori*. Из числа включенных в исследование школьников у 59 тувинцев и 72 европеоидов изучена активность воспалительной реакции слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, инициированной инфекцией, в зависимости от возраста (7–11 и 12–17 лет).

Aim of investigation. To study the prevalence of *CagA*-positive *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) strain and to estimate activity of gastritis associated to this infection in schoolchildren presenting their dyspeptic complains in indigenous and extraterrestrial populations of Tuva republic.

Material and methods. In 218 randomly selected schoolchildren (106 of them were extraterrestrial, 112 – native born) of overall 1064 children living in two settlements of the Tuva republic prevalence of *CagA*-positive *H. pylori* strain was studied. Inflammatory activity of the stomach body and antrum mucosa was studied in 59 Tuvinians and 72 Caucasians included in the study, according to predefined age groups (7–11 and 12–17 years).

Поливанова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Контактная информация: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г.
E-mail: tamara-polivanova@yandex.ru

Polivanova Tamara V. — MD, PhD, chief research associate, department of adult and pediatric gastroenterology; «Scientific research institute of medical problems of the North». Contact information: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3G. E-mail: tamara-polivanova@yandex.ru

Вшивков Виталий Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Контактная информация: vitaljbas14@gmail.com; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г.

Vshivkov Vitaly A. — MD, senior research associate, clinical division of adult and pediatric gastroenterology, FGBNU «Research institute of medical problems of the North». Contact information: vitaljbas14@gmail.com; Partizana Zheleznyaka St., 3G, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Поступила: 02.04.2015 / Received: 02.04.2015

Результаты. Установлено увеличение *CagA*-серопозитивных детей в популяции коренных жителей, в большей мере за счет детей младшей возрастной группы. Увеличение инфицирования *CagA*-штаммом *H. pylori* с возрастом в конкретной этнической группе было незначимым. Воспалительный процесс в антральном отделе у *CagA*-серопозитивных детей в популяции пришлого населения характеризовался более высокой активностью независимо от возраста. В популяции коренного населения этого не отмечено. У *CagA*-серопозитивных школьников в обеих этнических популяциях активность гастрита тела желудка с возрастом повышалась.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что формирование, течение и прогрессирование гастрита, ассоциированного с *CagA*-штаммов *H. pylori*, обусловлено влиянием генетических (этнических) особенностей организма человека.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, распространенность, гастрит.

Results. Increase in the rate of *CagA*-seropositive children in local population was found to a large extent due to expense of junior children. Age-related increase in *CagA*-positive *H. pylori* infection in specific ethnic group was insignificant. Antrum mucosa information in *CagA*-seropositive children of extraterrestrial population was characterized by higher activity irrespective to age. That is not found in indigenous population. At *CagA*-seropositive schoolchildren in both ethnic populations activity of corpus gastritis increased along with age.

Conclusion. The received results demonstrate that development, course and progression of *CagA*-positive *H. pylori* associated gastritis is affected by genetic (ethnic) features of the host.

Key words: *Helicobacter pylori*, prevalence, gastritis.

Для цитирования: Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Распространенность *CagA*-штамма *H. pylori* и ассоциированного с ним гастрита у школьников Тывы разных возрастных групп. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):18-23 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-18-23

For citation: Polivanova T.V., Vshivkov V.A. Prevalence of *CagA*-positive *Helicobacter pylori* strain and *H. pylori*-associated gastritis activity in Tuva schoolchildren of different age groups. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):18-23 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-18-23

Введение

С момента открытия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) установились новые взгляды на этиопатогенез гастрита, язвенной болезни и рака желудка [2, 8]. Установлено, что в ряде стран Азии крайне высокая инфицированность населения *H. pylori* ассоциирует с повышенной распространенностью язвенной болезни и рака желудка [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и на территории азиатских республик (Тыва, Бурятия и др.) Российской Федерации. Так, в Тыве заболеваемость раком желудка превышает средние показатели по Российской Федерации практически в 2 раза, причем заболевание нередко диагностируют в молодом возрасте [3]. Ученые объясняют это территориальными различиями распространенности цитотоксичных штаммов *H. pylori*, в частности *CagA*. Согласно результатам научных исследований, в Республике Тыва в условиях высокой инфицированности населения *H. pylori* (98,8%) преобладает *CagA*-штамм инфекции, в большей мере в популяции коренных жителей — тувинцев [7]. Высокая частота *H. pylori* у взрослого населения в Тыве ассоциирует с высокой инфицированностью детей [5].

При этом одной из главных детерминант прогрессирования гастрита до метапластических изменений, помимо инвазии и цитотоксичности бактерии *H. pylori*, являющейся триггером воспа-

лительного процесса, рассматривают длительность персистенции микроорганизма на *слизистой оболочке желудка* (СОЖ) [1, 4], а следовательно, в определенной мере и возраст, в котором произошло инфицирование. Получение данных для подтверждения этого послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить распространенность *CagA*-штамма *H. pylori* и оценить активность ассоциированного с ним гастрита у школьников с синдромом диспепсии в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва.

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное поперечное клиническое исследование, в котором обследованы 1064 школьника: 506 европеоидов (пришлое население) и 558 монголоидов-тувинцев (коренное население) в возрасте от 7 до 17 лет, проживающих в поселках Сарыг-Сеп и Туран (Республика Тыва — географический центр Азии). Параллельно родители заполняли анкеты, в которых фиксировали данные о наличии у ребенка симптомов гастроэнтерологических заболеваний, в том числе *синдрома диспепсии* (СД) — основного клинического симптомокомплекса гастродуоденальной патологии. В соответствии с Римскими критериями II (2001) диагноз СД устанавливали в тех случаях, когда

дети предъявляли жалобы на систематически возникающие боли или дискомфорт в эпигастриальной области, ближе к срединной линии [11]. Кроме того, в каждой этнической популяции методом случайного отбора сформированы идентичные по половозрастному составу группы детей, у которых проведен забор крови с последующим определением IgG к *CagA*-антигену *H. pylori* в сыворотке крови путем иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Из 218 школьников было 106 пришлых, 112 коренных жителей. Из их числа 59 тувинцам и 72 европеоидам, предъявлявшим жалобы на проявления диспепсии, проведено эндоскопическое исследование верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка.

При эндоскопической диагностике гастрита использован Сиднейский подход (1990) [11]. Морфологическое исследование биоптатов СОЖ включало световую микроскопию после окраски срезов гематоксилином и эозином [11]. Степень активности гастрита оценивали по выраженности нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки [10]. Наличие *H. pylori* определяли после окраски биопсийных срезов по Гимзе количественно: до 20 бактериальных клеток в поле зрения ($\times 630$) — слабая степень обсеменения, до 50 — средняя и более 50 — высокая [11].

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской декларацией о научных исследованиях все дети и их родители были ознакомлены с целями и методами исследования и возможными осложнениями в ходе его проведения, все процедуры выполняли только после подписания ими информированного согласия на участие в исследованиях.

Статистическая обработка результатов осуществлена на персональном компьютере с применением программы Statistica 6.0. Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса при наличии признака в группе численностью менее 10 человек и двустороннего точного критерия Фишера — менее 5 и оценивалась при $p < 0,05$ [6]. В табл. 1–4 значения p приведены лишь при значимых различиях показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

IgG к *CagA*-антигену *H. pylori* в сыворотке крови выявлен у 47,2% школьников, проживающих в Республике Тыва, при этом различий в частоте его обнаружения среди обследованных в зависимости от возраста (в возрастной группе 7–11 лет — у 45,0%, 12–17 лет — у 48,1%; $p > 0,05$) не установлено.

Среди школьников — детей коренных жителей Тывы *CagA-H. pylori*-серопозитивные дети составили 54,5%, а в популяции пришлого населения — 39,6% ($p = 0,03$), что подтверждает данные, полученные в других исследованиях, свидетельствующие о различиях в распространенности штаммов *H. pylori* в региональных и этнических популяциях населения [13]. По нашему мнению, из основных факторов, определяющих особенности инфицирования *CagA*-штаммом *H. pylori* детей в разных этнических популяциях Тывы, в первую очередь следует рассматривать внутри-семейную трансмиссию инфекции в условиях ее более высокой распространенности среди взрослого коренного населения [7].

Основное инфицирование в обеих этнических популяциях школьников происходило до 12-летнего возраста. Значимого увеличения числа *CagA-H. pylori*-позитивных детей в старшей возрастной группе школьников не отмечено. Кроме того, у детей из популяции коренных жителей показатели инфицирования *CagA*-штаммом в разных возрастных группах были идентичными (55,6% в возрасте 7–11 лет и 54,1% в возрасте 12–17 лет; $p > 0,05$), у европеоидов данные показатели составили 36,4 и 41,1% соответственно ($p > 0,05$). Результат был в определенной степени неожиданным, учитывая научные данные и результаты ранее проведенных нами исследований [5], свидетельствующие о том, что в детских популяциях с увеличением возраста распространенность инфекции *H. pylori* увеличивается.

Объяснение этого мы видим только в особенностях семейной трансмиссии *CagA*-штамма микроорганизма. С одной стороны, это определяет раннее инфицирование детей, с другой — высокая вирулентность *CagA*-штамма *H. pylori*, по-видимому, является фактором, препятствующим самопроизвольной элиминации бактерии, ежегодные показатели которой составляют 8–20% [9], что более вероятно при инвазии штаммами с низкой вирулентностью. Это может являться и объяснением увеличения инфицирования коренных детей в сравнении пришлыми в младшей возрастной группе школьников (на фоне более высокой распространенности *CagA*-штамма *H. pylori* среди взрослого населения у тувинцев).

Известно, что *CagA*-штамм *H. pylori* ассоциирует с увеличением тяжелых исходов инфекции, в том числе рака желудка при длительной персистенции микроорганизма на СОЖ через стадию атрофического гастрита. При этом атрофический гастрит — нехарактерная патология в детском возрасте, но можно ожидать усиление активности гастрита (что, согласно доминирующей среди ученых точке зрения, является одним из ключевых моментов развития атрофии СОЖ), по крайней мере в старших возрастных группах, у детей,

Таблица 1

Активность антрального гастрита у *CagA-H. pylori*-серопозитивных детей

Популяция	Наличие <i>CagA</i>	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
			I степени активности	II степени активности
Тувинцы	1. <i>CagA</i> +	33	13 (39,4)	20 (60,6)
	2. <i>CagA</i> -	26	12 (46,2)	14 (53,8)
Европеоиды, проживающие в Тыве	3. <i>CagA</i> +	30	8 (26,7)	22 (73,3)
	4. <i>CagA</i> -	42	28 (66,7)	14 (33,3)
P ₃₋₄			<0,001	<0,001

Таблица 2

Активность антрального гастрита у *CagA-H. pylori*-серопозитивных детей в разных возрастных группах

Популяция	Наличие <i>Cag A</i>	Возраст детей, годы	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
				I степени активности	II–III степени активности
Тувинцы	<i>CagA</i> +	1. 7–11	9	4 (44,4)	5 (55,6)
		2. 12–17	24	9 (37,5)	15 (62,5)
	<i>CagA</i> -	3. 7–11	6	3 (50,0)	3 (50,0)
		4. 12–17	20	9 (45,0)	11 (55,0)
Европеоиды, проживающие в Тыве	<i>CagA</i> +	5. 7–11	8	3 (37,5)	5 (62,5)
		6. 12–17	22	5 (22,7)	17 (77,3)
	<i>CagA</i> -	7. 7–11	11	10 (90,9)	1 (9,1)
		8. 12–17	31	18 (58,1)	13 (41,9)
P ₅₋₇				<0,02	<0,02
P ₆₋₈				<0,02	<0,02
P ₇₋₈				<0,05	<0,05

у которых выявлен цитотоксический штамм, о чем свидетельствуют результаты исследований (табл. 1).

Однако ассоциация активности гастрита с *CagA*-штаммом имела различную выраженность у школьников из разных этнических популяций. У европеоидов, у которых был установлен *CagA*-штамм *H. pylori*, отмечено повышение активности антрального гастрита ($p < 0,001$). У тувинцев в равных условиях прослеживалась лишь незначительная тенденция к усилению активности воспалительного процесса ($p > 0,05$). Наличие этнических особенностей, заключающихся в различиях ассоциации активности антрального гастрита с инфицированием *CagA*-штаммом *H. pylori*, не зависело от возраста школьников (табл. 2). У большинства *CagA-H. pylori*-серопозитивных детей в популяции пришлого населения, как младшего, так и старшего школьного возраста, в антральном отделе диагностирован гастрит с высокой (II–III степень) активностью, которая была значительно выше, чем у *CagA-H. pylori*-серонегативных школьников ($p < 0,05$).

Различий в активности гастрита в теле желудка у школьников из популяций коренного и пришлого населения не установлено, но у *CagA-H. pylori*-серопозитивных школьников в обеих популяциях она была выше (табл. 3). Интересным представляется тот факт, что у европеоидов старшего возраста активность гастрита в теле желудка значительно ниже, чем в антральном отделе (II–III степень активности в теле желудка у 45,5% детей, в антральном отделе — у 77,3%; $p < 0,04$) (см. табл. 2; табл. 4). У школьников из популяции коренного населения различий данных показателей не отмечено, особенно это касается случаев с высокой (II–III степень) активностью гастрита.

Известно, что воспалительный процесс в СОЖ, инициированный *H. pylori*, как правило, изначально локализуется в антральном отделе желудка, а в последующем распространяется на его тело. Исходя из этого, можно предположить, какова скорость прогрессирования гастрита. Не исключено, что с увеличением возраста это приводит к повышению риска его исходов в атрофию

Таблица 3

Активность гастрита тела желудка, ассоциированного с *CagA*-штаммом *H. pylori*

Популяция	Наличие <i>CagA</i>	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
			I степени активности	II–III степени активности
Тувинцы	1. <i>CagA</i> +	33	16 (48,5)	17 (51,5)
	2. <i>CagA</i> -	26	21 (80,8)	5 (19,2)
Европеоиды, проживающие в Тыве	3. <i>CagA</i> +	30	18 (60,0)	12 (40,0)
	4. <i>CagA</i> -	42	36 (85,7)	6 (14,3)
P _{1–2}			<0,02	<0,02
P _{3–4}			<0,02	<0,02

Таблица 4

Активность гастрита тела желудка у *CagA H. pylori*-серопозитивных детей в разных возрастных группах

Популяция	Наличие <i>Cag A</i>	Возраст детей, годы	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
				I степени активности	II–III степени активности
Тувинцы	<i>CagA</i> +	1. 7–11	9	6 (66,7)	3 (33,3)
		2. 12–17	24	10 (41,7)	14 (58,3)
	<i>CagA</i> -	3. 7–11	6	4(66,7)	2 (33,3)
		4. 12–17	20	17 (85,0)	3 (15,0)
Европеоиды, проживающие в Тыве	<i>CagA</i> +	5. 7–11	8	6 (75,0)	2 (25,0)
		6. 12–17	22	12 (54,5)	10 (45,5)
	<i>CagA</i> -	7. 7–11	11	11 (100,0)	0 (0)
		8. 12–17	31	25 (80,6)	6 (19,4)
P _{2–4}				<0,01	<0,01
P _{3–7}				<0,05	<0,05
P _{6–8}				<0,05	<0,05

СОЖ у детей с *CagA*-штаммом *H. pylori* из популяции коренных жителей.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о важной роли *CagA*-штамма *H. pylori* в развитии и прогрессировании гастрита у детей в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва. Кроме того, у подавляющего большинства детей с *CagA-H. pylori*-ассоциированным гастритом в обеих популяциях уже в младшем школьном возрасте формируется высокоактивный процесс в антральном отделе желудка. При этом значимое сопряженное увеличение с возрастом активности гастрита в антраль-

ном отделе и теле желудка (в первую очередь II–III степени) у детей тувинцев может быть одним из проявлений патогенетических основ заболевания, которые определяют предрасположенность коренных жителей Тывы к развитию опухолевого процесса в СОЖ.

Полученные данные, по нашему мнению, также свидетельствуют о том, что формирование, течение и прогрессирование *CagA-H. pylori*-ассоциированного гастрита обусловлено влиянием генетических (этнических) особенностей организма человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 272 с. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnostics for gastric and intestine diseases. M.: Triada-X; 1998. 272 p].
2. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 480 с. [Gastroenterology: National manual/ Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-Media, 2011. 480 p].
3. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Ушакова И.В. Рак желудка в регионе Сибири и Дальнего Востока (1991-2005 гг.). Сибирский онкол журн 2009; 33(3):36-43 [Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Ushakova I.V. Gastric cancer incidence in Siberia and Russian Far East (1991-2005). Sibirsky onkol zhurn 2009; 33(3):36-43].
4. Поливанова Т.В., Вишников В.А., Фурцев В.И., Мишчик В.Н. Возрастные особенности течения гастрита у школьников Тывы. Вопросы детской диетологии 2013; 11(3):39-44 [Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Furtzev V.I., Mishchik V.N. Age-related specificities of the course of gastritis in schoolchildren of Tuva. Voprosy detskoy diyetologiyi 2013; 11(3):39-44].
5. Поливанова Т.В., Манчук В.Т., Вишников В.А., Гончарова М.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и ее ассоциация с клинико-морфологическими проявлениями гастродуоденальной патологии в этнических популяциях детей Республики Тывы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2013; 92(6):135-40 [Polivanova T.V., Manchuk V.T., Vshivkov V.A., Goncharova M.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with clinical morphological signs of gastroduodenal pathology in ethnic populations of the Tuva children. Pediatriya. G.N.Speranskiy journal 2013; 92(6):135-40].
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2003 [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data: Working with STATISTICA software package. M.: Mediasfera; 2003].
7. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность CagA-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири. Тер арх 2007; 2:15-8 [Tsukanov V.V., Barkalov S.V., Tonkikh Yu.L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* CagA positive strains and peptic ulcer in the Eastern Siberia population. Ther arch 2007; 2:15-8].
8. Шептулин А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 2:77-82 [Sheptulin A.A. *Helicobacter pylori* infection and stomach cancer: state-of-the-art. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 21(2):77-82].
9. Buzás G.M. *Helicobacter pylori*-2010. Orv Hetil 2010; 151(49):2003-10.
10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? *Helicobacter* 1997; 2 (Suppl. 1):17-24.
11. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45(2):1137-42.
12. Yahiro K., Wada A., Nakayama M. et al. Protein-tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a *Helicobacter pylori* VacA receptor. *J Biol Chem* 2003; 278(21):19183-9.
13. Yamaoka Y., Reddy R., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* virulence factor genotypes in children in the United States: clues about genotype and outcome relationships. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (7):2550-1.

Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015 – 2016 гг.

Н.Н. Дехнич¹, Н.В. Иванчик², Р.С. Козлов², А.В. Алимов³, А.В. Лукьянова³,
О.А. Нагаева³, А.С. Стешиц⁴, П.Г. Брук⁴

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск, Российская Федерация

³ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск, Российская Федерация

⁴ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», г. Смоленск, Российская Федерация

Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk in 2015–2016

N.N. Dekhnich¹, N.V. Ivanchik², R.S. Kozlov², A.V. Alimov³, A.V. Lukyanova³, O.A. Nagaeva³,
A.S. Steshits⁴, P.G. Bruk⁴

¹Chair of faculty therapy, Federal state educational government financed institution higher education «Smolensk State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Smolensk, the Russian Federation

²Institution of Antimicrobial Chemotherapy, Federal state educational government financed institution higher education «Smolensk State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Smolensk, the Russian Federation

³«Clinical Hospital № 1», Smolensk, the Russian Federation

⁴«Smolensk Regional Clinical Hospital», Smolensk, the Russian Federation

Дехнич Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

Dekhnich Natalya N — PhD, assistant professor, chair of faculty therapy, Federal state educational government financed institution higher education «Smolensk State Medical University». Contact information: n.dekhnich@mail.ru; 214019, Smolensk, Krupskaya street, 28.

Иванчик Натали Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: natali.ivanchik@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46а.

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: roman.kozlov@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46а.

Алимов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска. Контактная информация: alek-alimov@yandex.ru; 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.

Лукьянова Анжела Васильевна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска. Контактная информация: 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.

Нагаева Ольга Александровна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска. Контактная информация: 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40.

Стешиц Андрей Степанович — заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Контактная информация: 214019, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

Брук Павел Григорьевич — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Контактная информация: 214019, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

Поступила: 17.08.2016 / Received: 17.08.2016

Цель исследования. Определить чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), выделенных от пациентов с инфекцией, обусловленной *H. pylori*, в 2015–2016 гг. в г. Смоленске.

Материал и методы. В исследование были включены 248 взрослых пациентов, у которых получен положительный быстрый уреазный тест при выполнении эзофагогастродуоденоскопии в связи с жалобами на проявления диспепсии. Определялась чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину с использованием метода разведения в агаре.

Результаты. *H. pylori* выделен у 33% ($n=82$) пациентов (24 штамма погибли при хранении). Частота резистентности протестированных штаммов *H. pylori* к кларитромицину составила 3,5% (2/58), к амоксициллину — 3,5% (2/58), к метронидазолу — 10,3% (6/58), к левофлоксацину — 27,6% (16/58), к рифампицину — 8,6% (5/58). Штаммы *H. pylori*, резистентные к тетрациклину, не выявлены. Из 58 штаммов *H. pylori* к одному антимикробному препарату были устойчивы 29% (17/58), к двум — 12,1% (7/58). Комбинированная резистентность *H. pylori* к левофлоксацину и метронидазолу зарегистрирована у 3,5% (2/58) штаммов, к левофлоксацину и рифампицину — у 5,2% (3/58), к метронидазолу и рифампицину — у 3,5% (2/58) штаммов.

Выводы. Смоленск можно отнести к регионам с низкой резистентностью к кларитромицину, поэтому стандартную тройную терапию на основе кларитромицина рекомендуют в качестве эмпирической эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции первой линии. Целесообразность использования левофлоксацина в составе тройной терапии второй линии сомнительна в связи со сравнительно высоким уровнем резистентности *H. pylori* к препарату. От применения рифабутина в составе терапии резерва следует воздержаться ввиду относительно высокого уровня устойчивости *H. pylori* к рифамицинам.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность к антимикробным препаратам, кларитромицин, метронидазол, амоксициллин, левофлоксацин.

Aim of investigation. To determine antimicrobial susceptibility of *H. pylori* in Smolensk in 2015–2016.

Material and methods. Overall 248 adult patients with positive rapid urease test at the time of gastroscopy were included in the study. Antimicrobial susceptibility testing of *H. pylori* isolates to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin, rifampicin, tetracycline was performed by the agar dilution method.

Results. *H. pylori* was isolated in 33% ($n=82$) of patients (24 isolates were nonviable after freezing). The rates of resistance among tested isolates of *H. pylori* were: 3,5% (2/58) for clarithromycin, 3,5% (2/58) for amoxicillin, 10,3% (6/58) for metronidazole, 27,6% (16/58) for levofloxacin, 8,6% (5/58) for rifampicin. No isolates showed resistance to tetracycline. Among 58 *H. pylori* isolates 29% (17 isolates) were resistant to one antimicrobial agent, 12,1% (7 isolates) were resistant to two antimicrobial agents. Associated resistance was observed for levofloxacin and metronidazole 3,5% (2 isolates), levofloxacin and rifampicin 5,2% (3 isolates), metronidazole and rifampicin 3,5% (2 isolates).

Conclusions. Smolensk is the area of low clarithromycin resistance. So, clarithromycin-containing regimens are recommended for first-line empirical eradication therapy. Use of levofloxacin is questionable in relation to high levels of resistance *H. pylori* to levofloxacin. Use of rifabutin is questionable in relation to relatively high *H. pylori* rifampicin resistance rate.

Key words: *Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance, clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, levofloxacin.

Для цитирования: Дехнич Н. Н., Иванчик Н. В., Козлов Р. С., Алимов А. В., Лукьянова А. В., Нагаева О. А., Стешиц А. С., Брук П. Г. Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):24–31
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-24-31

For citation: Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Alimov A.V., Lukyanova A.V., Nagaeva O.A., Steshits A.S., Bruk P.G. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk in 2015–2016. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):24–31 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-24-31

Введение

Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в настоящее время широко обсуждается международным медицинским сообществом. Основной причиной неудач в лечении инфекции, вызванной *H. pylori*, является увеличение числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к основным компонентам антигеликобак-

терной терапии, прежде всего к кларитромицину. При этом частота распространения резистентных штаммов *H. pylori* варьирует в различных странах и регионах. Уровень встречаемости штаммов *H. pylori*, устойчивых к антибактериальным препаратам, определяет выбор эмпирических схем эрадикации, что подчеркивается в Маастрихтском консенсусе V. В регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%) обосо-

ванно применение стандартной тройной терапии первой линии, включающей *ингибитор протонной помпы* (ИПП), кларитромицин, амоксициллин или метронидазол. В регионах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (более 15%) в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута (ИПП–висмута трикалия дицитрат–тетрациклин–метронидазол) или без препарата висмута (ИПП–кларитромицин–амоксициллин–метронидазол/тинидазол). При этом в регионах с высокой частотой двойной устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (более 15%) квадротерапия с препаратом висмута является предпочтительной [1, 2]. Таким образом, локальные данные об антибиотикорезистентности являются основой для выбора эмпирической терапии *H. pylori*-инфекции в конкретном регионе.

Стандартный метод определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам — выявление фенотипической устойчивости *H. pylori* микробиологическим методом с исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка. Использование молекулярно-генетических методов диагностики с целью выделения мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью, возможно в случае недоступности микробиологических методов исследования. Однако существуют ограничения для применения молекулярно-генетических методов диагностики ввиду отсутствия данных о конкретных генетических механизмах формирования резистентности к некоторым антибактериальным препаратам или связи резистентности с различными механизмами и мутациями в разных генах, влияющими на фенотипическую устойчивость [3].

За последние годы в мире появилось значительное число исследовательских центров, в которых осуществляют мониторинг резистентности *H. pylori* в том или ином регионе. Опубликованные EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам) критерии оценки чувствительности *H. pylori* позволяют единообразно интерпретировать результаты микробиологических исследований, полученные исследователями в разных странах. Суммируя результаты 87 исследований, проведенных за последние 6 лет в Азии, Африке, Америке и Европе, Reza Ghotaslou и соавт. [4] в 2015 г. опубликовали данные о чувствительности 52 008 штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам. Согласно этим данным, в мире средний уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 19,74%, к метронидазолу — 47,22%, к амоксициллину — 14,67%, к тетрациклину — 11,7%, к левофлоксацину — 18,94%, к рифампицину — 6,75%.

Наиболее высокая частота выявления штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину, отмече-

на в Северной Америке (30,8%), наименее высокая — в Африке (5,46%), в европейских странах этот показатель в среднем составил 22,11%, причем в Европе наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину с 36,65% в 2009 г. до 24,38% в 2014 г., в то время как в Азии наблюдалась обратная тенденция: зафиксировано увеличение числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину, с 15,28% в 2009 г. до 32,46% в 2014 г. [4]. Самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину был выявлен в Норвегии (5,9%) и Малайзии (2,4%), а регионами с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину стали Испания (32,01%), Португалия (42,35%), Китай (46,54%) и Индия (58,8%). Резистентность *H. pylori* к метронидазолу чаще всего регистрировали в Африке (75,02%), наиболее редко — в Северной Америке (30,5%) и Европе (31,19%). Максимальное число штаммов, устойчивых к амоксициллину, было выявлено в Африке (40,87%), минимальное — в Европе (0,35%) и Южной Америке (2%). Штаммы *H. pylori*, устойчивые к тетрациклину, не обнаружены в Северной и Южной Америке, в Европе зарегистрировано лишь 1,15% резистентных штаммов, в то время как в Африке этот показатель составил 50%.

Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину в мире оказалась относительно низкой (18,94%), при этом максимальное число штаммов, устойчивых к левофлоксацину, зарегистрировано в Азии (25,28%) и Южной Америке (21,23%). В Японии уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину составил 57%, в Северной Корее — 24,5%. Самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину зарегистрирован в Европе (14,19%) и Африке (15%). Тем не менее в общем отмечена тенденция к увеличению уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину с 4,25% в 2009 г. до 17,55% в 2014 г., что обусловлено увеличением частоты использования фторхинолонов в лечении инфекций мочевыводящих путей [4]. Несмотря на то что рифабутин является резервным препаратом, отмечается увеличение числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к рифамицинам, особенно в регионах, где рифампицин часто назначают больным туберкулезом легких [5]. Согласно результатам исследования, проведенного Reza Ghotaslou и соавт. [4], самый высокий уровень резистентности *H. pylori* к рифабутину зарегистрирован в Азии (12,45%), а самый низкий — в Европе (1%).

Данные об антибиотикорезистентности *H. pylori* в России несколько ограничены. Результаты микробиологических исследований, проведенных в некоторых регионах, свидетельствуют о высокой чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам, прежде всего к кларитромицину. Так,

в Смоленске в 2009–2010 гг. частота выявления резистентности *H. pylori* к макролидам составила 7,6%, к метронидазолу — 3,8%, к левофлоксацину — 8,3%. Штаммы *H. pylori*, устойчивые к амоксициллину и тетрациклину, не выявлены [6]. В Республике Татарстан количество устойчивых к кларитромицину штаммов, выделенных от пациентов с гастритом, в 2008 и 2013 гг. составило 3,8 и 4,7% соответственно. Среди изолятов *H. pylori*, выделенных от больных с язвенной болезнью, устойчивыми к кларитромицину в 2008 и 2013 гг. были 5,3 и 8,4% соответственно, к метронидазолу — 30,3 и 24,6% [7].

В Санкт-Петербурге в 2012 г. уровень резистентности к кларитромицину составлял 7,7%, к метронидазолу — 69,2%, левофлоксацину — 42,3%, к амоксициллину — 0% [8]. По данным других исследователей, уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину в Санкт-Петербурге в 2014 г. вырос и составил 25 и 6,3% соответственно, в то время как к метронидазолу и левофлоксацину снизился до 42,5 и 27,1% [9].

Приведенные данные демонстрируют межрегиональные и динамические различия в чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам, что обуславливает необходимость проведения постоянного мониторингового контроля за чувствительностью *H. pylori* и выявления локальной картины антибиотикорезистентности возбудителя, которая оказывает влияние на выбор эмпирической терапии инфекции, вызванной *H. pylori*.

Материал и методы исследования

В настоящее проспективное исследование были включены 248 амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов с жалобами на диспепсию, у которых получены положительные результаты быстрого уреазного теста при проведении эзофагогастродуоденоскопии.

Материалом для исследования послужили гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом с использованием хелик-теста (АМА, Санкт-Петербург). В ходе эндоскопического исследования осуществляли забор двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка для бактериологического исследования.

Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещали в транспортную среду, в качестве которой использовали фосфатный буфер («Sigma», США). Период времени от забора материала до доставки его в микробиологическую лабораторию не превышал 6 ч.

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировали в пробирке эппендорф с 0,5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида с помощью стерильной микробиологической петли

в течение 1 мин. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами: колумбийским кровяным агаром (OXOID, Великобритания), в который была добавлена 5% баранья кровь, и такой же средой с селективной добавкой *H. pylori* (OXOID, Великобритания). Чашки с посевами немедленно помещали в анаэроб-контейнер, в котором с помощью прибора «Аноксомат» («Advanced Instruments», Великобритания) или коммерческих газогенерирующих пакетов «CampyGen» (OXOID, Великобритания) создавали микроаэрофильную атмосферу (O_2 11%, CO_2 9%, N_2 80%).

Посевы инкубировали в термостате при температуре 35 °C и влажности 95% до 5 сут. Учет результатов посева проводили через 3 сут. В случае отсутствия признаков роста инкубацию продолжали до 10 сут. На 3–5-е сутки *H. pylori* формировал мелкие круглые гладкие прозрачные колонии диаметром 1–3 мм.

При получении роста колоний, по морфологии схожих с *H. pylori*, проводили их идентификацию с окраской мазка по Граму, биохимическими тестами (уреазный, каталазный, оксидазный), профилированием рибосомальных белков с использованием метода MALDI-TOF Biotyper («Bruker», Германия), амплификацией нуклеиновых кислот с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «АмплиСенс® *Helicobacter pylori* — FL».

Штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном («BioMérieux», Франция), в который был добавлен 30% стерильный глицерин («Sigma», США), при температуре –70 °C.

Определение чувствительности

В соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI) исследование чувствительности *H. pylori* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом разведения в катионсбалансированном агаре Мюллера–Хинтон (OXOID, Великобритания), в который добавляли 5% баранью кровь. Для приготовления инокулюма использовали двухдневную культуру *H. pylori*, разведенную 3–5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида до достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия), с непосредственной инокуляцией чашек с последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator («Mast Diagnostics», Великобритания). Инкубацию чашек проводили в течение 72 ч в микроаэрофильных условиях при температуре +35 °C. Определяли чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину, рифампицину и тетрациклину. При тестировании использовали двойные

Таблица 1

Критерии оценки чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК, мг/л	
	чувствительный штамм ¹ , ≤	резистентный штамм ¹ , >
Амоксициллин	0,125	0,125
Кларитромицин	0,25	0,5
Левифлоксацин	1,0	1,0
Тетрациклин	1,0	1,0
Метронидазол	8,0	8,0
Рифампицин	1,0	1,0

¹ Данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью.

серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков. Для контроля адекватности разведений антимикробных препаратов был использован *S. pneumoniae* ATCC49619.

Данные были введены в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012. Агрегацию и подготовку данных производили средствами языка структурированных запросов T-SQL. Статистический анализ выполняли с помощью T-SQL и программного пакета RStudio v. 0.98.1103 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.1.3.

Результаты исследования и их обсуждение

Общие и демографические данные

В исследование были включены 248 пациентов в возрасте от 17 до 86 лет (средний возраст $52,66 \pm 16,61$ года, средний возраст мужчин $50,36 \pm 16,88$ года, женщин $54,78 \pm 16,14$ года), среди которых 119 (48%) мужчин и 129 (52%) женщин (соотношение мужчины/женщины 1:1,08).

Характеристика нозологических форм

У пациентов, включенных в исследование, имелись различные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*-инфекцией. Согласно результатам эндоскопического исследования, наиболее часто выявляемой нозологической формой был хронический поверхностный гастрит — у 57,3% ($n=142$) больных. Эрозивный гастрит был диагностирован у 26,2% ($n=65$) пациентов, гиперпластический гастрит — у 7,3% ($n=18$), атрофический гастрит — у 2,8% ($n=7$), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 2,8% ($n=7$), рефлюкс-гастрит — у 2,4% ($n=6$), геморрагический гастрит — у 0,8% ($n=2$), язвенная болезнь желудка — у 0,4% ($n=1$) пациентов.

Частота выделения *H. pylori*

Частота выделения *H. pylori* микробиологическим способом составила 33% (82 штамма), при этом рост колоний *H. pylori* отмечен у 56,1% ($n=46$) пациентов с хроническим поверхностным гастритом, у 26,8% ($n=22$) с эрозивным гастритом, у 8,5% ($n=7$) с гиперпластическим гастритом, у 3,7% ($n=3$) с атрофическим гастритом, у 3,7% ($n=3$) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у 1,2% ($n=1$) пациентов с рефлюкс-гастритом.

Результаты определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Общее число протестированных штаммов *H. pylori* для определения чувствительности к антимикробным препаратам составило 58 (24 штамма *H. pylori* погибли при хранении). Интерпретацию результатов определения чувствительности осуществляли с использованием рекомендаций EUCAST (v 6.0) [10] (табл. 1).

Из 58 протестированных штаммов *H. pylori* 24 (41%) штамма были резистентны к одному или двум антимикробным препаратам. К одному антимикробному препарату были устойчивы 29% (17/58) изолятов, к двум препаратам — 12% (7/58) штаммов. Комбинированная резистентность *H. pylori* к левофлоксацину и метронидазолу была выявлена у 3,5% (2/58) штаммов, к левофлоксацину и рифампицину — у 5,2% (3/58), к метронидазолу и рифампицину — у 3,5% (2/58) штаммов (рис. 1).

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину составила 3,5% ($n=2$) (табл. 2, 3). МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,125 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину

Согласно полученным данным, частота резистентности *H. pylori* к кларитромици-

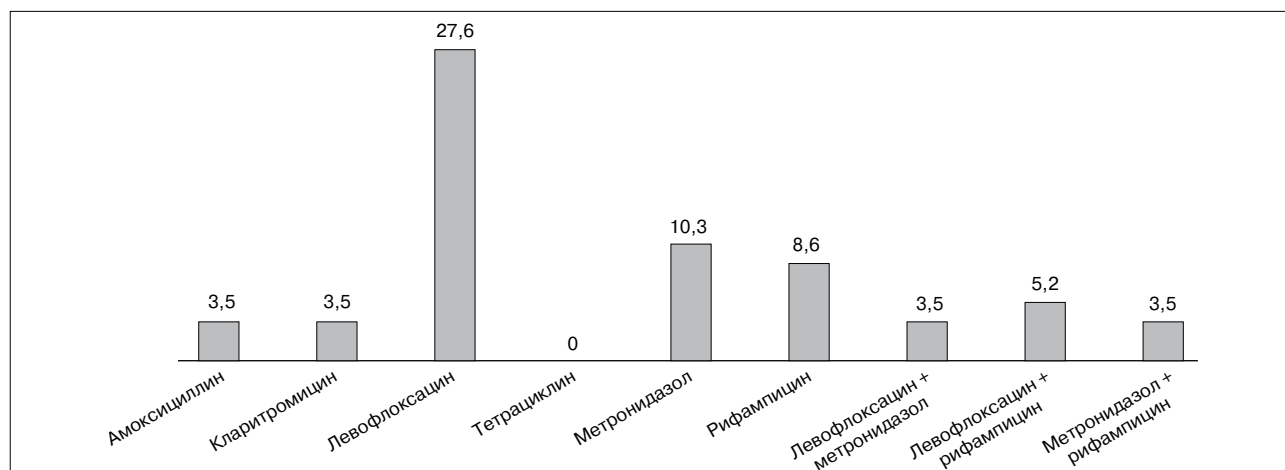


Рис. 1. Уровень антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori* в г. Смоленске в 2015–2016 гг., %
Fig. 1. Rates of antimicrobial resistance in *H. pylori* in Smolensk, 2015–2016, %

Таблица 2

Распределение МПК протестированных штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК, мг/л														
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Амоксициллин	30	16	5	5	2										
Кларитромицин	48	7		1		1			1						
Левофлоксацин			8	19	5	7	3	1	15						
Тетрациклин			25	8	15	8	2								
Метронидазол			8	6	13	6		4	10	5			4	1	1
Рифампицин	16	3	5	15	7	6	1	2	1	2					

Таблица 3

Результаты оценки чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч		УР		Р	
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Амоксициллин	0,015	0,125	56	96,5	—	—	2	3,5
Кларитромицин	0,015	0,03	56	96,5	1	1,7	1	1,7
Левофлоксацин	0,25	4	42	72,4	—	—	16	27,6
Тетрациклин	0,125	0,5	58	100	—	—	0	0
Метронидазол	0,5	64	52	89,7	—	—	6	10,3
Рифампицин	0,125	2	53	91,4	—	—	5	8,6

Примечание. Ч — чувствительные штаммы, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные.

ну составила 3,5% ($n=2$). МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,03 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину

Частота резистентности *H. pylori* к левофлоксацину составила 27,6% ($n=16$). МПК₅₀=0,25 мг/л, МПК₉₀=4 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к тетрациклину

Устойчивые к тетрациклину штаммы *H. pylori* не выявлены. МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,125 и 0,5 мг/л соответственно.

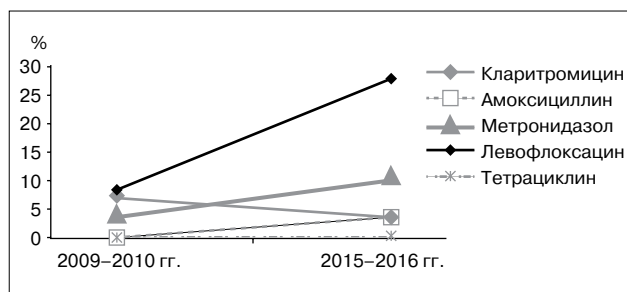


Рис. 2. Динамика антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori* в г. Смоленске за период с 2009–2010 по 2015–2016 гг.

Fig. 2. Dynamics of antimicrobial resistance of *H. pylori* in 2015–2016 vs. 2009–2010

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу составила 10,3% ($n=6$). МПК₅₀=0,5 мг/л, МПК₉₀=64 мг/л.

Резистентность *H. pylori* к рифампицину

Резистентность *H. pylori* к рифампицину выявлена у 8,6% ($n=5$) штаммов. МПК₅₀=0,125 мг/л, МПК₉₀=2 мг/л.

Таким образом, *in vitro* установлен низкий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину (3,5%), амоксициллину (3,5%) и метронидазолу (10,3%). Устойчивые к тетрациклину штаммы не выявлены. Отмечен сравнительно высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину (27,6%). Зарегистрирован относительно высокий

уровень устойчивости *H. pylori* к рифампицину (8,6%), причем все штаммы демонстрировали комбинированную резистентность к левофлоксацину или метронидазолу. Выявленная частота встречаемости штаммов, резистентных к левофлоксацину и рифампицину, превышала средний уровень устойчивости *H. pylori* к данным препаратам в мире.

При анализе динамики резистентности *H. pylori* в г. Смоленске за последние 6 лет было отмечено снижение уровня резистентности к кларитромицину с 7,6% в 2009–2010 гг. до 3,5% в 2015–2016 гг., повышение уровня резистентности к амоксициллину с 0 до 3,5% и метронидазолу с 3,8 до 10,3%, значительное повышение уровня резистентности к левофлоксацину с 8,3 до 27,6% (рис. 2). За последние 6 лет не были выявлены штаммы *H. pylori*, устойчивые к тетрациклину.

Выводы

Смоленск можно отнести к региону с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, поэтому стандартную тройную терапию на основе кларитромицина рекомендуют в качестве эмпирической эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции первой линии. Целесообразность использования левофлоксацина в составе тройной терапии второй линии сомнительна в связи со сравнительно высоким уровнем резистентности *H. pylori* к препарату. От применения рифабутин в составе терапии резерва следует воздержаться ввиду относительно высокого уровня устойчивости *H. pylori* к рифамицинам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - Maastricht V / Florence consensus report. Gut Online. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Дехнич Н.Н., Захарова Н.В., Кузьмин-Крутецкий М.И. и др. Резолюция экспертного совещания «Тактика ведения пациента с инфекцией *Helicobacter pylori*. От простого к сложному». Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16(3):176-80 [Dekhnich N.N., Zakharova N.V., Kuzmin-Krutetsky M.I. et al. Resolution of the expert meeting on «Management of infection *Helicobacter pylori*. From the simple to the complex». Clin Microbial Antimicrob Chemother 2014; 16(3):176-80].
3. Лопухов Л.В., Эйдельштейн М.В. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(3):96-106 [Lopukhov L.V., Edelstein M.V. Polymerase chain reaction in diagnostic clinical microbiology. Clin Microbial Antimicrob Chemother 2000; 2(3):96-106].
4. Reza Ghotaslou, Hamed Ebrahimzadeh Leylabadlo, Yalda Mohammadzadeh Asl Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. World J Methodol 2015; 5(3):164-74.
5. Nishizawa T., Suzuki H., Matsuzaki J., Muraoka H., Tsugawa H., Hirata K., Hibi T. *Helicobacter pylori* resistance to rifabutin in the last 7 years. Antimicrobial Agents and Chemother 2011; 55(11):5374-5.
6. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):37-42 [Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation. Ros J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2011; 21(2):37-42].
7. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Мониторинг первичной анти-

- биотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008-2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016; (2):146-51 [Pozdeev O. K., Morozova L. G., Pozdeeva A. O., Valeeva Yu. V., Gulyaev P. E. Primary antimicrobial resistance among *Helicobacter pylori* isolated in the Republic of Tatarstan in the 2008-2013. Clin Microbial Antimicrob Chemother 2016; (2):146-51].
8. Саблин О. А., Михайлов Н. В., Юрин М. В., Ильчишина Т. А., Кондрашин А. С., Кобиашвили М. Г., Михайлова И. А., Сварваль А. В., Жибрун А. Б. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспер и клин фармакол 2012; (8):18-23 [Sablin O. A., Mihaylov N. V., Yurin M. V., Ilchishina T. A., Kondrashin A. S., Kobiashvili M. G., Mihaylova I. A., Svarval A. V., Zhibrun A. B. *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics in st Petersburg. Exper Clin Pharmacol 2012; (8):18-23].
9. Симаненков В. И., Захарова Н. В., Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Савилова И. В., Ферман Р. С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Лечащий врач 2015; (4):91-5 [Simanenkova V. I., Zakharova N. V., Zhebrun A. B., Svarval A. V., Savilova I. V., Ferman R. S. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing. Lechaschy vrach 2015; (4):91-5].
10. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2016; Version 6.0. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf

Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника

Е.А. Бубнова, О.Ю. Фоменко, И.Л. Халиф, В.В. Павленко

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

Patterns of colonic dismotility and visceral hypersensitivity at various clinical variants of irritable bowel syndrome

Ye.A. Bubnova, O.Yu. Fomenko, I.L. Khalif, V.V. Pavlenko

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

Цель исследования. Оценить нарушения моторной функции толстой кишки и роль висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) у больных с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Обследованы 120 больных с диагнозом СРК. Возраст пациентов варьировал от 18 до 52 лет (средний $34 \pm 11,4$ года). Диагноз верифицирован современными инструментальными и лабораторными методами обследования (колоноскопия с биопсией, УЗИ органов брюшной полости и т. д.), а также в соответствии с Римскими критериями III. Согласно указанным критериям, все больные были разделены на группы в зависимости от преобладающих симптомов. К группе с преобладанием диареи отнесены 24 человека, с преобладанием запоров — 68, неклассифицируемая форма отмечена у 28 обследованных. У всех больных проводилось изучение фоновой и стимулированной моторики толстой кишки. Для оценки двигательной функции использовался метод манометрии толстой кишки твердотельным катетером. Для изучения ВГЧ применялся баллонно-дилатационный тест.

Aim of investigation. To evaluate motor function disorders of the large intestine and visceral hypersensitivity (VHS) role at various clinical variants of irritable bowel syndrome (IBS).

Material and methods. Overall 120 IBS patients were studied. The age of patients varied from 18 to 52 years (mean $34 \pm 11,4$ years). The diagnosis is verified by modern instrumental and laboratory diagnostic methods (colonoscopy with biopsy, abdominal ultrasonography etc.), and complied to Rome-III criteria. According to specified criteria, all patients were divided into groups according to prevailing symptoms. Twenty-four patients had constipation predominant IBS, 68 had diarrhea predominant variant of IBS, 28 had unclassified IBS variant. All patients underwent investigation of the background and stimulated colonic motility. The motor function of the colon was studied by solid-state catheter manometry method. The balloon-dilatation test was applied to studying of VHS.

Results. Investigation of the large intestinal contractility has revealed that 118 of 120 patients had various disorders of colonic motor function. Several patterns of motor activity were determined according to the fre-

Бубнова Екатерина Андреевна — врач-ординатор гастроэнтерологического отделения, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: katyab_1991@inbox.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2

Bubnova Ekaterina A. — physician, department of gastroenterology, Federal government-financed institution «GNTsK of A.N. Ryzhikh» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Ministry of Health). Contact information: katyab_1991@inbox.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya St., 2

Поступила: 25.10.2016 / Received: 25.10.2016

Результаты. В процессе изучения нарушений сократительной активности толстой кишки выявлено, что у 118 из 120 пациентов наблюдались различные нарушения моторной функции. По частоте сокращений обнаружено несколько типов моторной активности — гипокинетический, гипокинетический с редкими сегментарными сокращениями, дискоординация в сокращениях проксимального и дистального отделов, нормокинетический, гиперкинетический. Сравнительный анализ показал преобладание во всех группах больных гипокинетического типа моторной активности (57%), что свидетельствует об ослаблении фоновой моторики сигмовидной ободочной и прямой кишки при СРК.

В ходе исследования стимулированной моторики определялись также нарушения электрической активности толстой кишки.

Баллонно-дилатационный тест проводился у 65 пациентов: у 40 (62%) зарегистрированы признаки ВГЧ.

Выводы. Не выявлено базальных электрофизиологических признаков нарушения моторно-эвакуаторной функции при различных вариантах СРК. Тем не менее вероятна причинно-следственная связь между изменениями подвижности толстой кишки и симптоматикой заболевания.

У преобладающего большинства больных обнаружены признаки ВГЧ, что доказывает важное место данного фактора в формировании клинических симптомов СРК, особенно в случаях преобладания запоров.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, моторика толстой кишки, висцеральная гиперчувствительность.

quency of contractions: hypokinetic, hypokinetic with segmental contractions, proximal to distal regions contraction discoordination, normokinetic and hyperkinetic. Comparative analysis has revealed that in all patient groups hypokinetic type of motor activity prevails (57%) that indicates decrease of background motility of sigmoid, colon and rectum at IBS.

Stimulated motility examination revealed also electric activity disorders of the colon as well.

Sixty-five patients underwent balloon and dilatation test: in 40 of them (62%) signs of VHS of were found.

Conclusions. Basal electrophysiologic signs of motor and evacuatory function disorders at different IBS variants were not revealed. Nevertheless causative relationship between large intestinal motility changes and disease symptoms is possible.

Signs of VHS are found in the most of patients that proves an important role of this factor in the origin of IBS symptoms, especially – in constipation predominant variant.

Key words: irritable bowel syndrome, large intestinal motility, visceral hypersensitivity.

Для цитирования: Бубнова Е.А., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Павленко В.В. Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):32-9
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39

For citation: Bubnova Ye.A., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Pavlenko V.V. Patterns of colonic dismotility and visceral hypersensitivity at various clinical variants of irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):32-9 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное расстройство, при котором боль или неприятные ощущения (дискомфорт) в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника [18].

Актуальность проблемы определяется распространенностью СРК, значительным снижением качества жизни и производительности труда, недостаточной эффективностью схем лечения [17]. В настоящее время нет никакого биохимического, морфологического или радиологического диагностического теста для СРК, поэтому диагноз базируется главным образом на оценке клинических симптомов [26].

Несмотря на то, что СРК рассматривается как нозологическая форма, его этиология и патофизиология до сих пор не совсем известны [30].

Особое место среди патогенетических механизмов формирования заболевания отводится сенсорно-моторной дисфункции, в основе которой лежит изменение висцеральной чувствительности [1, 9, 31, 32] имеющее два аспекта.

- Восприятие боли:
 - снижение порога восприятия;
 - более интенсивные ощущения боли при нормальном пороге восприятия [6].
- Изменения двигательной активности кишечника:
 - повышенная чувствительность воспринимающего аппарата кишечника — в ответ на нормальный стимул к сокращению развивается гиперкинетическая реакция;
 - нормальная чувствительность, гиперкинетический ответ [1].

Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) имеет большое значение в формировании

моторных и сенсорных нарушений, связанных с СРК [25].

ВГЧ проявляется возникновением болевых ощущений и моторных нарушений в ответ на пороговые стимулы [5, 25, 27]. Она играет важную роль в развитии хронической боли и дискомфорта у больных с СРК и вызвана комбинацией факторов, которые включают повышенную чувствительность как от периферической, так и от *центральной нервной системы* (ЦНС) [25, 32, 35]. Ее регулирование происходит на многих уровнях — на уровне слизистой и подслизистой оболочки кишечника, уровне спинного мозга, таламуса и коры головного мозга [22].

Наличие повреждения в кишечной слизистой оболочке приводит к высвобождению как химических (K^+ , АТФ, брадикинин), так и воспалительных медиаторов — простагландин E2 (PGE2) [12]. Эти вещества могут непосредственно стимулировать афферентные окончания нейронов, но могут вызывать также высвобождение аллогенных веществ — гистамина, серотонина (5HT), фактора роста нервов (NGF) и простагландинов, что приводит к усилению стимула, который представляет собой висцеральную боль [33].

В частности, серотонин занимает существенное место в развитии ВГЧ [10, 15]. Считается, что серотонинергические пути ингибируют нервные импульсы на уровне дорсального рога нейронов. Этот эффект, в основном за счет действия ГАМК нейронов, регулирует проведение ноцицептивных стимулов к ЦНС [14]. Предполагается, что взаимодействие между серотонинергическими путями и лимбической системой очень важно для формирования висцеральной боли. Роль лимбической системы не ясна, но есть исследования, которые указывают на связь между висцеральной гиперчувствительностью при СРК и эмоциональными расстройствами, такими как депрессия и биполярные нарушения. Негативные эмоциональные состояния (страх, печаль) обусловлены аномальной висцеральной чувствительностью и болями в животе [21]. Известно, что вегетативная нервная система регулирует ВГЧ, модулирует и координирует моторику *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [19].

Важным, наряду с висцеральной гиперчувствительностью, является нарушение моторной функции толстой кишки [23, 25, 29]. Взаимодействие между этими механизмами делает функцию кишечника восприимчивой ко многим экзогенным и эндогенным факторам [29].

Нарушения двигательной активности кишечника при СРК могут быть связаны с тем, что у этих пациентов повышена чувствительность рецепторов кишечной стенки к растяжению, в результате чего боль и другие неприятные ощущения возникают у них при более низком пороге возбудимости, чем у здоровых лиц.

В настоящее время причинами измененной моторики при СРК считают расстройства в системе «головной мозг—кишечник» [9, 28], приводящие к нарушению нервной и гуморальной регуляции двигательной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению [23]. Этот процесс реализуется через нарушение обмена нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов — серотонина, норадреналина, нейротензина, мотиллина, холецистокинина и опиатов — энкефалинов, эндорфинов. Были зарегистрированы различия в отношении уровня гормонов между пациентами с СРК и здоровыми лицами [29].

Энтеральная нервная система (ENS), которая находится в подслизистой оболочке (сплетение Мейснера) и между волокнами гладкой мускулатуры (сплетение Ауэрбаха) регулирует нервно-мышечную функцию ЖКТ. Симпатическая и парасимпатическая вегетативная нервная система контролирует функцию ENS, которая связана с различными посредниками, такими как серотонин и его рецепторы [20]. Серотонин участвует в разнообразных рефлексках, которые регулируют моторную функцию [2]. Эти рефлекски интегрированы как на уровне слизистой оболочки кишечника через энтеральную нервную систему, так и на уровне спинного мозга и таламуса через парасимпатическую нервную систему. Секретируемый серотонин стимулирует афферентные окончания, ведущие к рефлексорной перистальтике ЖКТ. В желудочно-кишечном тракте рефлекс, опосредованный серотином, тесно связан с обменом ацетилхолина. Ацетилхолин также вовлечен в реализацию основных функций кишечника [8]. Другими словами, стимуляция афферентных окончаний непосредственно изменяет моторику кишечника [15].

В конечном результате при СРК возникают дискинезия (гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже — дистонический гипо- или акинез, или нарушение имеет смешанный характер). Изменение подвижности толстой кишки может приводить к таким симптомам СРК, как боль в животе и дискомфорт [23].

Дифференциальная диагностика между гипо- и гипермоторными видами дискинезии проводится в настоящее время недостаточно полно. Некоторые трудности в этом плане могут быть объяснены тем фактом, что миоэлектрическая и моторная функции толстой кишки менее предсказуемы, чем соответствующие функции в других отделах ЖКТ [23]. Поэтому повышается значимость инструментальных методов для диагностики моторных нарушений.

Цель исследования состояла в оценке нарушений моторной функции толстой кишки и опре-

делении висцеральной гиперчувствительности у больных с различными клиническими вариантами СРК.

Материал и методы исследования

В ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих были обследованы 120 больных с диагнозом СРК. Возраст пациентов варьировал от 18 до 52 лет (средний $34 \pm 11,4$ года). Среди больных преобладали женщины — 81 (67,5%).

Диагноз верифицирован современными инструментальными и лабораторными методами обследования (колоноскопия с биопсией, УЗИ органов брюшной полости и т.д.), а также в соответствии с Римскими критериями III пересмотра. Согласно этим критериям, характерный абдоминальный болевой синдром и ощущения дискомфорта в животе должны быть обусловлены двумя или более из следующих признаков:

- улучшение состояния после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы кала.

Дополнительными симптомами являются:

1) патологическая частота стула:

- меньше 3 раз в неделю,
- больше 3 раз в неделю;

2) патологическая форма кала:

- комковатый или твердый,
- жидкий или водянистый;

3) натуживание при дефекации;

4) императивные позывы или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие [5, 11, 18].

Патологическая форма кала определялась с помощью Бристольской шкалы: для идентификации запора — критерии 1 и 2, для идентификации диареи — критерии 6 и 7 [24]. Согласно указанным критериям, все больные в зависимости от преобладания в клинической картине кишечной симптоматики были разделены на группы: к I группе с преобладанием диареи отнесены 24 человека (14 женщин и 10 мужчин), ко II группе с преобладанием запоров — 68 пациентов (51 женщина и 17 мужчин), с неклассифицируемой формой (III группа) было 28 обследованных (16 женщин и 12 мужчин). Клинические симптомы нарушений моторной функции наблюдались у большинства больных. Так, у 71 пациента (59%) отмечены явления метеоризма.

У всех больных проводилось изучение фоновой и стимулированной моторики кишечника. Для оценки двигательной функции в настоящее время в клинической практике используется метод манометрии толстой кишки твердотельным катетером [7]. Измерение проводилось в гастроэнтерологическом комплексе «Solar» фирмы MMS с помощью баллонных катетеров воздушного наполнения. Подготовка больного осуществлялась вече-

ром накануне исследования с применением двух клизм по 1,5 литра чистой воды каждая с интервалом в 1 час. Утром пациент не принимал пищу. В процессе исследования предлагался стандартный пробный завтрак (200 мл теплого чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба).

Изучение моторики осуществлялось в следующем режиме: 1-й этап — исследование натощак продолжительностью 20 минут, 2-й этап — исследование после стандартного завтрака продолжительностью 40 минут, 3-й этап — дополнительные 40 минут для оценки 2-й фазы гастроколического рефлекса. Для проведения исследования пациент принимал положение на левом боку со слегка согнутыми в коленях ногами. Манометрические датчики располагали на расстоянии 5–7 см и 15 см от заднего прохода. Во время приема пищи пациент приподнимался на локте, запись моторики в это время не прекращали с целью оценки 1-й фазы гастроколического рефлекса.

Учитывая, что программа по расчету двигательной активности прямой кишки на современных диагностических комплексах не предусмотрена, оценка полученных нами результатов носила скорее описательный характер. Кратковременные наблюдения не позволяют получить полное представление о состоянии органов, более того в некоторых случаях могут сформироваться ложные представления, поэтому длительность регистрации сигнала для получения качественных записей была не менее 40 минут. Общая продолжительность исследования составляла 1,5 часа.

Для изучения ВГЧ использовался баллонно-дилатационный тест, который на данный момент является легковоспроизводимым, высокоспецифичным (95%) и высокочувствительным (70%) методом исследования [4].

Суть методики заключается во введении в прямую кишку латексного баллончика, который постепенно заполняется воздухом. Давление в баллончике определяется с помощью манометрического блока. Минимальное давление, при котором пациент ощущает болевые ощущения, соответствует болевому порогу прямой кишки.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе изучения нарушений сократительной активности толстой кишки выявлено, что у 118 из 120 пациентов наблюдались различные нарушения моторной функции. По частоте сокращений выделено несколько типов моторной активности — гипокинетический, гипокинетический с редкими сегментарными сокращениями, дискоординация в сокращениях проксимального и дистального отделов, нормокинетический, гиперкинетический.

В I группе основным типом базальной моторики был гипертонический гипокинез, который

выявлен у 46% обследованных, у 33% диагностирован гипокинез с сегментарными сокращениями, у 13% — дискоординация моторной активности, у 4% — гиперкинез и нормальный тип моторики. Во II группе также преобладал гипертонический гипокинез (62%), у 23% пациентов обнаружен гипокинез с сегментарными сокращениями, у 8% — дискоординация моторной активности, у 5% — гиперкинез, у 2% — нормальный тип моторики. В III группе регистрировался преимущественно также гипертонический гипокинез (54%), у 18% обследованных отмечены гипокинез с сегментарными сокращениями и дискоординация моторной активности, у 10% — гиперкинез (рис. 1).

При сравнительном анализе во всех группах больных зафиксировано преобладание гипокинетического типа моторной активности — 57%. Полученные результаты свидетельствуют об ослаблении фоновой моторики сигмовидной ободочной и прямой кишки при СРК.

Для гиперкинетического типа моторики характерно наличие частых, следующих одна за другой перистальтических волн на всех уровнях записи; амплитуда перистальтических волн средняя или высокая, а число сегментарных волн значительно уменьшается. Гиперкинетический тип моторной активности подразделяется на 4 степени:

- 1-я степень — «умеренный гиперкинез» — характеризуется повышением моторной активности, увеличением амплитуды волн не более чем на 30% при сохранении спектра волн моторной активности;

- 2-я степень — гиперкинез характеризуется повышением моторной активности, увеличением периода работы до 80–100% и доли перистальтических сокращений до 40–60%;

- 3-я степень — так называемый тип «раздраженной толстой кишки» — характеризуется увеличением моторной активности, дискоординацией моторной деятельности на разных уровнях кишки, изменением конфигурации волн, повышением тонуса кишечной стенки и нарушением ответных реакций на стимуляторы (пищевой, механический и др.);

- 4-я степень гиперкинеза характеризуется значительным преобладанием в спектре волн перистальтических и пропульсивных сокращений (более 60%) и распространением этих волн в зону анального канала.

При нормокинетическом типе моторики отмечается преобладание сегментарных волн, перистальтические волны возникают регулярно и прослеживаются на всех уровнях записи. При гипокинетическом типе присутствуют только сегментарные волны, возможно появление единичных перистальтических волн невысокой амплитуды, которая мало отличается от амплитуды сегментарных волн. Данный тип моторной активности подразделяется на 3 степени выраженности:

- 1-я степень — «умеренный гипокинез» — характеризуется уменьшением моторики с сохранением спектра волн моторной активности, амплитуда которых снижена не более чем на 30%;

- 2-я степень — «гиперсегментарный гипокинез» — характеризуется увеличением моторной активности, числа сегментарных сокращений (более 75%) и уменьшением амплитуды волн на 30–50%;

- 3-я степень — «гипертонический гипокинез» — характеризуется выраженным уменьшением всех показателей моторной активности с резким увеличением тонуса кишечной стенки.

При статистическом анализе по критерию χ^2 Пирсона не выявлено достоверной связи между клинической формой СРК и типом нарушения фоновой моторики (см. таблицу). Число степеней свободы равно 6. Значение критерия χ^2 Пирсона 4917. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 12592. Связь между факторным и результативным признаками отсутствует, уровень значимости $p > 0,05$.

По нашему мнению, не представляется возможным выделить специфического типа нарушения фоновой моторики для разных форм СРК.

Стимулированная моторика толстой кишки

Пищевая стимуляция является общепризнанным критерием для оценки функционального состояния ЖКТ, вызывая в условиях патологии в зависимости от ее характера изменения частотных параметров.

С помощью стандартной пищевой стимуляции изучалась реакция со стороны толстой кишки в виде гастроколического рефлекса, который состоит из двух фаз: максимум 1-й фазы наблю-

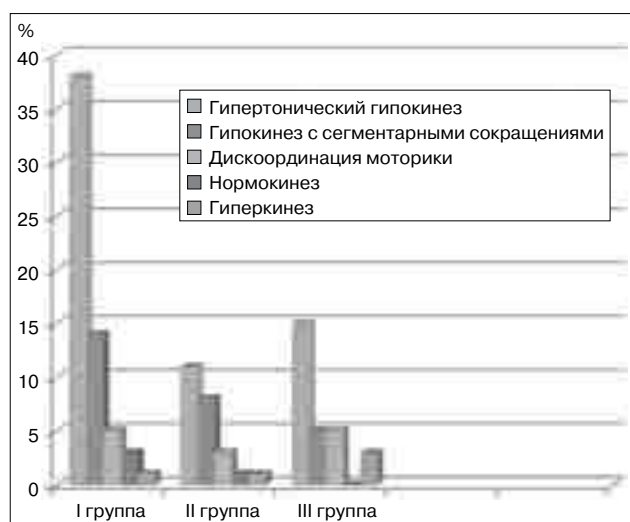


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей фоновой моторики в разных группах больных с СРК, %

Fig. 1. Comparative of evaluation of background motility in different groups of IBS patients, %

Результаты анализа полученных данных у обследованных больных ($n=118$)

Факторный признак	Результативный признак			Итого
	I группа	II группа	III группа	
Гипертонический гипокинез	10	40	15	65
Сегментарный гипокинез	7	16	5	28
Дискоординация	5	6	5	16
Гиперкинез	1	5	3	19
Всего ...	23	67	28	118

дается в среднем на 4–9-й минуте исследования, длительность составляет от 3 до 6 минут; 2-я фаза отмечается в среднем через 35 минут после начала пищевой стимуляции, длительность от 6 до 7 минут. Повышение моторной активности во 2-ю фазу более выражено, чем в 1-ю фазу рефлекс.

Выявлено несколько типов ответной реакции:

1. Хаотичные сегментарные высокоамплитудные сокращения без перистальтических пропульсивных сокращений на фоне неэффективной ответной реакции — нарушение 1-го типа;

2. Отсутствие ответной реакции на пищевую стимуляцию в обе фазы гастроколического рефлекс — нарушение 2-го типа;

3. Дискоординация моторной активности, проявляющаяся на проксимальном уровне нормальным ответом, а на дистальном уровне отсутствием ответной реакции — нарушение 3-го типа;

4. Нормальный ответ на пищевую стимуляцию в виде ритмичных перистальтических волн.

В I группе преобладал 1-й тип нарушения, который выявлялся у 48% обследованных, у 22% обнаружено нарушение 2-го типа, у 22% — 3-го типа. Во II группе в основном было нарушение 3-го типа (41%), у 31% — 1-го типа, у 27% — 2-го типа. В III группе преимущественно отмечался 1-й тип нарушения, который обнаруживался у 56% обследованных, у 20% имелось нарушение 2-го типа, у 20% — 3-го типа (рис. 2). При этом установлено, что при дискоординации фоновой моторики дискоординация также сохранялась и при пищевой стимуляции.

Обобщая результаты проведенного исследования особенностей фоновой и стимулированной моторики у обследованных больных, было показано, что для СРК характерно нарушение электрической активности толстой кишки как натошак, так и после стимуляции пищей. В связи с разнообразием и гетерогенностью моторных нарушений патогенетически оправдано многофакторное, преимущественно стимулирующее, воздействие на мышечные структуры толстой кишки.

Висцеральная гиперчувствительность

Баллонно-дилатационный тест проводился у 65 пациентов. У 40 из них (62%) зарегистрированы

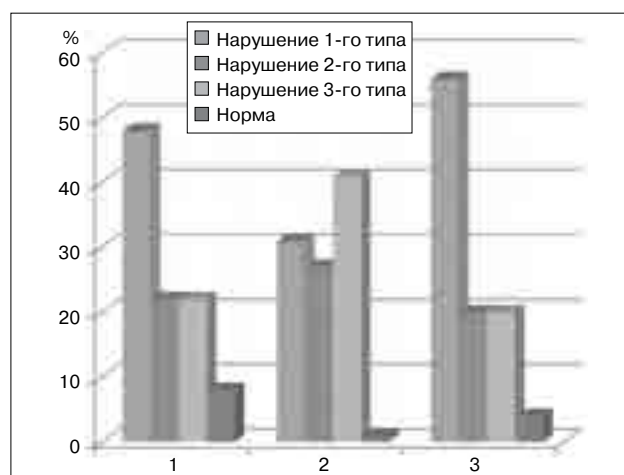


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей стимулированной моторики у больных с СРК, %

Fig. 2. Comparative estimation of stimulated motility features in IBS patients, %



Рис. 3. Распределение ВГЧ при различных видах заболевания: СРК-З — с преобладанием запора, СРК-Д — с преобладанием диареи

Fig. 3. VHS distribution at different types of disease: IBS-C — constipation predominant, IBS-D — diarrhea predominant

признаки ВГЧ: у 21 больного — с СРК-З (II группа), у 6 — с СРК-Д (I группа), у 13 — с неклассифицируемой формой (III группа) — рис. 3. Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что для СРК характерно присутствие ВГЧ. Преобладающим типом моторной активности толстой кишки у этих больных был гипокинетический, который выявлялся у 26 обследованных (65%).

Выводы

В патогенезе СРК ведущее место принадлежит нарушениям моторики толстой кишки. Фоновая моторика у большинства больных представлена гипертоническим гипокинезом. Установлено несколько типов нарушения ответной реакции на пищевую стимуляцию. Преобладающим типом является неэффективная ответная реакция на фоне сегментарных, неперистальтических сокращений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ардатская М.Д. Синдром раздраженного кишечника. Consilium medicum, 2010;60-5. [Ardatskaya M.D. Irritable bowel syndrome. Consilium medicum, 2010;60-5.]
2. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 21(2):4-13. [Barinov E.F., Sulayeva O.N. Serotonin: the role in gastrointestinal physiology and pathology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 21(2):4-13.]
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):4-16. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical aspects. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1): 4-16.]
4. Караулько И.В. Синдром раздраженного кишечника. Журн Гродненского гос мед ун-та 2011; 4(36). [Karaulko I.V. Irritable bowel syndrome. Zhurn Grodnenskogo gos med un-ta 2011; 4(36)]
5. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: Пособие для врачей. М., 2012. 52 с. [Mayev I.V., Cheremushkin S.V. Irritable bowel syndrome: manual for physicians. M., 2012. 52 p.]
6. 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. [Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Treatment of irritable bowel syndrome from the standpoint of modern concept of disease pathogenesis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(1):57-65.]
7. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(5):4-14. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical role of gastrointestinal motor function investigation: the past, the present and the future. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(5):4-14.]
8. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение ацетилхолина и возможности применения холинолитиков при синдроме раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(1):26-31. [Shulpekova Yu.O. Acetylcholine pathogenic role and cholineblockers therapeutic options at irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(1):26-31.]
9. Aziz Q., Thompson D.G. Brain-gut axis in health and disease. Gastroenterology 1998; 114:559-78.
10. Azpiroz F., Bouin M., Camilleri M., et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. Neurogastroenterol Motil 2007; 19 (Suppl. 1):62-88.
11. Bueno L., Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. Gut 2002; 51 (Suppl. 1):19-23.
12. Bueno L., Fioramonti J., Delvaux M. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. Gastroenterology 1997; 112:1714-43.
13. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2012; 367:1626-35.
14. Chen A., Dworkin S., Haug J., Gehrig J. Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. Pain 1989; 37:143-60.
15. Cooke H.J. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. Ann N Y Acad Sci 2000; 915:77-80.
16. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. Br J Pharmacol 2004; 141:1285-93.
17. Dean B.B., Aguilar D., Barghout V., Kahler K.H., Frech F., Groves D., Ofman J.J. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. Am J Manag Care 2005; 11:17-26.
18. Drossman D.A., Corraziari E., Delvaux M., Spiller R., Talley N.J., Thompson W.G. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. McLean, VA: Degnon Associates; 2006.
19. Elenkov U., Wilder R.L., Chrousos G.P. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and immune system. Pharmacol Rev 2000; 52:585-638.
20. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. Hosp Pract. 1996;34:31-42.
21. Hobson A.R., Aziz Q. Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. New Physiol Sci 2003; 18:109-14.
22. Karantanos T., Markoutsaki T., Gazouli M., Anagnou N.P., Karamanolis D.G. Current insights in to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. Gut Pathog 2010; 2:3.
23. Lee O.Y. Asian motility studies in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil 2010;16:120-30.
24. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology 2001;121:799-804.
25. Likun Zhong, Xiaohua Hou. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in China. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18(1):19-33.
26. Magdy El-Salhy. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. World J Gastroenterol 2012; 18(37):5151-63.

27. *Mayer E.A., Chang L., Lembo T.* Brain-gut interactions: implications for newer therapy. *Eur J Surg* 1998; (Suppl.) 582:50-5.
28. *Mayer E.A., Gebhart G.F.* Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107:271-93.
29. *Munakata J., Mayer E.A., Chang L., et al.* Autonomic and neuroendocrine responses to recto-sigmoid stimulation. *Gastroenterology* 1998;114:808.
30. *Posserud I., Ersryd A., Simrén M.* Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006; 12(18):2830-8.
31. *Sarna S.K.* Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. *Dig Dis Sci* 1991; 36:827-62.
32. *Spiller R., Aziz Q., Creed F., Emmanuel A., Houghton L., Hungin P., Jones R., Kumar D., Rubin G., Trudgill N., Whorwell P.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56(12):1770-98.
33. *Tracey D.J., Walker J.S.* Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? *Inflamm Res* 1995; 44:407-11.
34. *Yan Chi, Xin-Guang Liu, Hua-Hong Wang, Jun-Xia Li, Yi-Xuan Li.* Effect of the 5-HT4 receptor and serotonin transporter on visceral hypersensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(10):948-54.
35. *Yoo Jin Lee, Kyung Sik Park.* Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20(10):2456-69.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни

В.Т. Ивашкин¹, А.А. Шептулин¹, И.В. Маев², Е.К. Баранская¹,
А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹, С.Г. Бурков³, А.В. Калинин⁴, А.В. Ткачев⁵

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Политклиника № 3 Управления делами Президента Российской Федерации»,
Москва, Российская Федерация

⁴ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.В. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁵ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов, Российская Федерация

Год утверждения рекомендаций — 2016.

Целевая аудитория клинических рекомендаций: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики.

Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, A.A. Sheptulin¹, I.V. Mayev², Ye.K. Baranskaya¹, A.S. Trukhmanov¹,
T.L. Lapina¹, S.G. Burkov³, A.V. Kalinin⁴, A.V. Tkachev⁵

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

² Federal state educational government-financed institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ State government-financed healthcare institution «Polyclinic No. 3 of general affairs department of the President of the Russian Federation», Moscow, the Russian Federation

⁴ State government-financed healthcare institution «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow, the Russian Federation

⁵ Federal state government-financed institution of higher education «The Rostov state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov, the Russian Federation

The year of guidance approval — 2016.

Target audience for the clinical guidelines: gastroenterologists, physicians, general practitioners.

Цель публикации. Довести до практикующих врачей современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни (ЯБ), познакомить с применяющимися в настоящее время методами диагностики и основными подходами к лечению данной патологии.

The aim of publication. To present modern concept on etiology and pathogenesis of the *peptic ulcer* (PUD) to general practitioners, to acquaint them with modern diagnostic methods and main treatment approaches of this disease.

Summary. The PUD continues to remain one of the

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 2, bld.1

Поступила: 07.10.2016 / Received: 07.10.2016

Основные положения. ЯБ продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Несмотря на тенденцию к снижению частоты госпитализаций больных с неосложненным течением ЯБ, отмечено увеличение частоты осложненных форм заболевания, что связано главным образом с растущим приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП). Ведущая роль в этиологии ЯБ принадлежит инфекции *Helicobacter pylori*. Не ассоциированными с *H. pylori* могут быть гастродуоденальные язвы, обусловленные приемом НПВП, а также язвенные поражения, возникшие в рамках других заболеваний (симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки). Диагностика ЯБ включает в себя обязательное тестирование на *H. pylori* и проведение эрадикации инфекции в случае получения положительных результатов. Схемами антигеликобактерного лечения первой линии в настоящее время служат стандартная тройная терапия с кларитромицином и амоксициллином, а также квадротерапия с препаратами висмута. В качестве схем второй линии применяются квадротерапия с препаратами висмута и тройная терапия с левофлоксацином. Схемы терапии третьей линии подбирают после индивидуального определения чувствительности штаммов *H. pylori* к антибиотикам. Контроль антигеликобактерного лечения проводится не ранее чем через 4 недели после окончания эрадикации.

Заключение. Строгое соблюдение алгоритма обследования рассматриваемой категории больных и протокола эрадикационной терапии позволяет значительно снизить риск развития рецидивов ЯБ и ее осложнений.

Ключевые слова: язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация, ингибиторы протонной помпы.

most widespread digestive disease. Despite a tendency to decrease of hospital admission rate of patients with uncomplicated PUD, increase in complicated forms of disease rate is noted that it is related mainly to the growing intake of *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID). *Helicobacter pylori* infection has a leading role as PUD ethological factor. Non-*H. pylori*-associated gastroduodenal ulcers may be caused by NSAID intake or may develop within the other nosological entities (symptomatic stomach and duodenal ulcers). PUD diagnosis includes obligatory testing for *H. pylori* infection and carrying out eradication in the case of positive takes. At the present time the first line of antihelicobacter therapy includes standard triple clarithromycin and amoxicillin-based therapy, as well as quadrotherapy with bismuth drugs. The second line eradication therapy includes quadrotherapy with bismuth drugs and triple levofloxacin-based therapy. The third line therapy modes should be chosen after assessment of individual antibiotic sensitivity of *H. pylori* strains. The efficacy control of antihelicobacter treatment should be carried out not earlier than 4 weeks after the end of eradication.

Conclusion. Strict conformance of diagnostic algorithm for this category of patients as well as the eradication therapy protocol allows to decrease considerably the risk of recurrence of PUD and its complications.

Key words: stomach ulcer, duodenal ulcer, *Helicobacter pylori* infection, eradication, proton pump inhibitors.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):40-54 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39

For citation: Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Burkov S.G., Kalinin A.V., Tkachev A.V. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):40-54 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39

Актуальность проблемы обусловливается сохраняющейся в настоящее время высокой частотой и распространенностью *язвенной болезни* (ЯБ), ее длительным течением с возможным формированием часто рецидивирующих и трудно рубцующихся язв, риском развития серьезных осложнений, требующих во многих случаях проведения оперативных вмешательств, значительными расходами, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов.

Не всегда удовлетворительные результаты обследования и лечения являются нередко следствием ошибок, допускаемых в диагностике (в частности, инфекции *Helicobacter pylori*) и лечении больных. Большое клиническое зна-

чение имеет растущая устойчивость *H. pylori* к антибиотикам. Все это ставит на повестку дня необходимость подготовки рекомендаций, которые помогли бы врачу выбрать для каждого конкретного пациента оптимальный план диагностики и терапии.

1. Определение

Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением ЯБ служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

2. Этиология и патогенез

В 1910 г. К. Schwarz сформулировал ставший впоследствии известным тезис «без кислоты нет язвы», который отражает основной патогенетический фактор возникновения язвенных дефектов.

В дальнейшем наши знания о патогенезе ЯБ значительно расширились. Согласно современным представлениям, патогенез ЯБ в общем виде сводится к нарушению равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочно-го содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и изображается в виде «весов», предложенных Н. Shau и D.C.H. Sun [1]. На одной чаше этих весов помещены факторы агрессии, а на другой — факторы защиты. Если обе чаши весов уравновешивают друг друга, ЯБ у человека не развивается. Усиление факторов агрессии или ослабление факторов защиты приводит к нарушению этого равновесия и возникновению язвы.

Агрессивное звено язвообразования включает в себя увеличение массы обкладочных клеток (часто наследственно обусловленное), гиперпродукцию гастрина, нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочного кислотообразования, расстройство выработки пепсиногена и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка), обсеменение слизистой оболочки микроорганизмами *H. pylori*.

Ослабление защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может возникнуть в результате снижения выработки и изменения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, ухудшения кровоснабжения слизистой желудка, уменьшения содержания простагландинов в желудочной стенке, например, при приеме *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП).

Определенное место в патогенезе ЯБ занимают также гормональные факторы (половые гормоны, гормоны коры надпочечников, гастроинтестинальные пептиды), биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины), нарушения процессов перекисного окисления липидов.

Решающая этиологическая роль в развитии ЯБ отводится сегодня микроорганизмам *H. pylori*, обнаруженным в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (B. Marshall) и Дж. Уорреном (J. Warren).

Спектр неблагоприятного влияния *H. pylori* достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов, повреждающих защитный барьер слизистой оболочки (уреаза, протеазы, фосфолипазы), а также различные цитотоксины. Наиболее патогенными являются

VacA-штамм *H. pylori* — продуцирующий вакуолизирующий цитотоксин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и CagA-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген кодирует белок массой 128 кДа, который оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку.

H. pylori способствуют высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей, что вызывает развитие воспалительных процессов.

Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается формированием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет двенадцатиперстной кишки, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает появление в кишке участков желудочной метаплазии (перестройку эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые быстро заселяются *H. pylori*. В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, 0 (I) группа крови, курение, нервно-психические стрессы и др.) в участках метаплазированной слизистой формируется язвенный дефект. Ассоциированными с *H. pylori* оказывается около 80% язв двенадцатиперстной кишки и 60% язв желудка [2]. *H. pylori*-негативные язвы чаще всего бывают обусловлены приемом НПВП.

3. Эпидемиология

Несмотря на некоторое снижение частоты ЯБ к концу минувшего столетия, это заболевание, по-прежнему, остается одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Показано, что 11–14% мужчин и 8–11% женщин в течение своей жизни могут заболеть ЯБ [3]. Например, в США ежегодно выявляют 500 000 больных с впервые обнаруженной ЯБ и более 4 млн пациентов с рецидивами заболевания [2, 4]. Локализация язв в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем в желудке. Среди пациентов с дуоденальными язвами мужчины преобладают над женщинами, тогда как при язвах желудка соотношение мужчин и женщин примерно одинаково [5].

В последние годы наблюдается тенденция к снижению госпитализаций больных с неосложненными формами ЯБ как в зарубежных странах [6], так и в России. Анализ частоты и распростра-

ненности ЯБ в Российской Федерации по материалам Министерства здравоохранения РФ показывает, что за период с 2006 по 2009 г. уменьшилось как общее число пациентов с ЯБ (с 1663660 до 1522938) и число больных в пересчете на 100 000 населения (с 1446,5 до 1314,6), так и число лиц с впервые выявленной ЯБ (с 148019 до 136363 в абсолютных цифрах и с 128,7 до 117,7 в пересчете на 100 000 населения).

Эта положительная динамика, безусловно, связана с активным обследованием больных, предъявляющих жалобы на диспепсические расстройства, на наличие инфекции *H. pylori*, и с проведением последующей эрадикационной терапии.

В то же время во всем мире отмечено увеличение частоты осложнений ЯБ (кровотечений, перфораций). Так, согласно статистическим данным Минздрава Российской Федерации (2000), число больных с язвенными кровотечениями увеличилось в нашей стране с 28913 в 1990 г. до 64045 в 1999 г. [7]. Увеличение осложненных форм ЯБ обусловливается растущим применением НПВП [6]. В Великобритании от осложнений язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП, ежегодно погибает более 2000, в США — более 16500 пациентов [8].

4. Классификация

Код по МКБ X*: K25 — язва желудка; K26 — язва двенадцатиперстной кишки.

Общепринятой классификации ЯБ не существует. Прежде всего, в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*, выделяют ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с *H. pylori*. Последнюю форму иногда называют *идиопатической*. Различают также ЯБ как самостоятельное заболевание и *симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки* (лекарственные, «стрессовые», при эндокринной патологии, при других хронических заболеваниях внутренних органов), которые возникают на фоне иных заболеваний и по механизмам развития связаны с особыми этиологическими и патогенетическими факторами.

В зависимости от *локализации* выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), двенадцатиперстной кишки (луковицы, постбульбарного отдела), а также сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом язвы могут располагаться на малой или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и двенадцатиперстной кишки.

По *числу язвенных поражений* различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от *размеров язвенного дефекта* — язвы малых

(до 0,5 см в диаметре) и средних (0,6–1,9 см в диаметре) размеров, большие (2,0–3,0 см) и гигантские (свыше 3,0 см).

В диагнозе отмечаются *стадия течения* заболевания — обострение, рубцевание (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссия, а также *рубцово-язвенная деформация* желудка и двенадцатиперстной кишки.

При формулировке диагноза указываются наличие *осложнений* ЯБ (в том числе анамnestических) — кровотечений, прободений, пенетраций, рубцово-язвенного стеноза привратника, а также *характер оперативных вмешательств*, если они проводились.

5. Диагностика

5.1. Клиническое обследование

Ведущим симптомом обострения ЯБ являются боли в подложечной области, которые могут иррадиировать в левую половину грудной клетки и левую лопатку, грудной или поясничный отдел позвоночника. Боли возникают сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса—час после еды (при язвах тела желудка). При поражениях пилорического канала и луковицы двенадцатиперстной кишки обычно наблюдаются поздние боли (через 2–3 часа после еды), «голодные» боли, возникающие натощак и проходящие после приема пищи, а также ночные боли. Боли проходят после приема антисекреторных и антацидных препаратов [5].

При обострении ЯБ часто отмечаются также отрыжка кислым, тошнота, запоры. Рвота кислым желудочным содержимым, приносящая облегчение и потому вызываемая больными искусственно, всегда считалась признаком ЯБ, однако в настоящее время она встречается сравнительно редко.

Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов. При обострении заболевания нередко регистрируется похудание, поскольку, несмотря на сохраненный, а иногда даже повышенный аппетит, больные ограничивают себя в еде, опасаясь усиления болей.

В период обострения ЯБ при объективном обследовании часто удается выявить болезненность в эпигастральной области при пальпации, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки. Также может обнаруживаться локальная перкуторная болезненность в этой же области (симптом Менделя). Но эти признаки не являются строго специфичными для обострения болезни.

5.2. Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови при неосложненном течении ЯБ чаще всего остается без существенных изменений. Иногда отмечается незначительное повышение содержания гемоглобина и эритроцитов, вместе с тем может обнаруживаться и анемия, свидетельствующая о явных или скрытых кровотечениях. Лейкоцитоз и повышение СОЭ встречаются при осложненных формах болезни (например, при пенетрации язвы).

Определенное место в диагностике обострений ЯБ занимает анализ кала на скрытую кровь. При интерпретации получаемых при этом данных необходимо помнить, что положительные результаты на скрытую кровь встречаются и при многих других заболеваниях, что требует их обязательного исключения.

Важную роль в диагностике играет исследование кислотообразующей функции желудка, которое в последние годы проводится с помощью суточного мониторингирования внутрижелудочного pH. При язвах двенадцатиперстной кишки и пилорического канала обычно отмечаются повышенные показатели секреции HCl, при язвах тела и субкардиального отдела желудка — нормальные или сниженные. Обнаружение и подтверждение гистаминустойчивой ахлоргидрии практически всегда исключает диагноз ЯБ двенадцатиперстной кишки и ставит под сомнение доброкачественный характер язвы желудка.

5.3. Инструментальная диагностика

Основное значение в диагностике ЯБ имеют рентгенологический и эндоскопический методы исследования. При *рентгенологическом исследовании* выявляются прямой признак ЯБ — «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенные признаки (местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, гиперсекреция натошак, нарушения гастродуоденальной моторики).

В настоящее время к рентгенологическому исследованию с целью диагностики ЯБ прибегают не столь часто, как раньше. Его применяют в тех случаях, когда по каким-то причинам (например, наличие противопоказаний) не удастся провести эндоскопию, когда с целью дифференциальной диагностики с инфильтративно-язвенной формой рака необходимо оценить перистальтику стенки желудка, когда нужно оценить характер эвакуации из желудка.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) подтверждает наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, глубину, форму, размеры,

позволяет оценить состояние дна и краев язвы, выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки, нарушения гастродуоденальной моторики. При локализации язвы в желудке проводится биопсия с последующим гистологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения.

5.4. Диагностика инфекции *H. pylori*

Для определения дальнейшей тактики лечения исключительно большое значение имеет исследование на наличие у больного ЯБ инфекции *H. pylori*. В зависимости от целей этого исследования и условий, в которых оно выполняется, в клинической практике могут применяться различные методы диагностики *H. pylori*. Часто необходимость ее определения возникает во время проведения ЭГДС, когда врач обнаруживает у больного язву желудка или двенадцатиперстной кишки. В таких случаях чаще всего применяется *быстрый уреазный тест* (СЛО-тест), основанный на определении изменения pH среды по окраске индикатора, которое происходит вследствие выделения аммиака при расщеплении мочевины уреазой, вырабатываемой бактериями. Результаты этого исследования становятся известными уже через 1 час после получения биоптатов слизистой оболочки желудка. К недостаткам метода относится то, что его результат зависит от количества микроорганизмов в биоптате и оказывается положительным лишь в тех случаях, если оно превышает 10^4 .

Морфологический (гистологический) метод также относится к распространенным методам первичной диагностики инфекции *H. pylori* при проведении биопсии. Исследование биоптатов слизистой оболочки желудка с применением различных окрасок (акридиновый оранжевый, краситель Гимзы, серебрение по Вартину—Старри) позволяет не только с высокой степенью надежности выявить наличие инфекции, но и количественно определить степень обсеменения. При использовании эндоскопических методов диагностики берут, как минимум, 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела.

Если больному не проводится ЭГДС, то для диагностики *H. pylori* предпочтительно применять *уреазный дыхательный тест* с использованием мочевины, меченой изотопами ^{13}C или ^{14}C . Этот метод предполагает наличие масс-спектрографа для улавливания этих изотопов в выдыхаемом воздухе. В России дыхательный уреазный тест стал доступен благодаря отечественным разработкам. При этом анализ изотопического соотношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ может проводиться с помощью оригинальной диодной лазерной спектроскопии [9].

В качестве неинвазивного метода первичной диагностики инфекции можно применять также

определение антигена *H. pylori* в кале с помощью иммуноферментного анализа и *определение ДНК H. pylori* (в слизистой оболочке желудка, в кале) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Серологический метод выявления антител к *H. pylori* используется в научных исследованиях в основном с целью оценки инфицированности различных групп населения, поскольку не требует проведения эндоскопии, наличия сложных приборов, специально обученного персонала. Но его можно применять и для первичной диагностики инфекции *H. pylori* в широкой клинической практике. К недостаткам относится то, что данный метод не позволяет отличить текущую инфекцию от перенесенной (т.е. его нельзя применять для контроля эрадикации), а также он обладает более низкой чувствительностью у детей.

В то же время серологический метод имеет и ряд преимуществ — дает возможность обнаружить *H. pylori* у больных с низкой обсемененностью, может применяться при язвенных кровотечениях, на его результаты не влияют предшествующая антисекреторная терапия и прием антибиотиков. Однако достоверность результатов обеспечивается только в том случае, если применяемые методики валидизированы и определяемые антитела относятся к классу IgG [10].

Микробиологический (бактериологический) метод получения культуры *H. pylori* отличается тем, что с его помощью можно определить чувствительность микроорганизма к тому или иному антибактериальному препарату. Но при этом существует ряд трудностей, обусловленных необходимостью наличия специальных сред, проведения в условиях определенной температуры, влажности, качества атмосферного воздуха и т.д. Все это приводит к тому, что рост колоний микроорганизмов удастся получить далеко не всегда. Неудобство метода связано и с тем, что его результатов приходится ждать, как правило, не менее 10–14 дней. В настоящее время он применяется для установления индивидуальной чувствительности бактерий к антибиотикам в случаях неэффективности лечения. Определение конкретного штамма *H. pylori* (CagA, VacA и др.) не играет роли в решении вопроса об антигеликобактерном лечении. Обнаружение любого штамма *H. pylori* служит показанием к его устранению.

Для контроля эрадикации, который проводят через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять уреазный дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале.

Проблема диагностики инфекции *H. pylori* заключается в возможности получения *ложноотрицательных результатов*, связанных главным образом с тем, что исследование выполняется на фоне терапии *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) или вскоре после нее. Во избе-

жание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо прекратить за 2 недели, а антибиотиков и препаратов висмута — за 4 недели до предполагаемого контрольного исследования [10]. Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию *H. pylori* должен быть обязательно подтвержден другими методами диагностики.

5.5. Дифференциальный диагноз

Язвенную болезнь необходимо дифференцировать с симптоматическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. К ним относятся стрессовые и лекарственные язвы, язвы при эндокринной патологии и при некоторых других заболеваниях внутренних органов.

В число *стрессовых гастродуоденальных язв* входят острые, обычно множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при распространенных ожогах (язвы Курлинга), после черепно-мозговых травм и нейрохирургических операций (язвы Кушинга), после обширных полостных операций, особенно связанных с трансплантацией органов, при остром инфаркте миокарда, терминальной стадии хронической почечной и печеночной недостаточности, других критических состояниях. Стрессовые язвы нередко протекают малосимптомно, отличаются склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям (их частота достигает 40–45%) и характеризуются высоким числом летальных исходов, обусловленных часто тяжелым течением фонового заболевания.

Среди *лекарственных язв* наибольшее значение имеют острые эрозивно-язвенные поражения, связанные с приемом НПВП (НПВП-ассоциированная гастропатия), блокирующих фермент циклооксигеназу-1, отвечающий за синтез простагландинов в стенке желудка. Гастродуоденальные язвы возникают у 20–25% больных, длительно принимающих НПВП, эрозивные поражения — более чем у 50% пациентов, К факторам риска их развития относятся пожилой возраст, наличие ЯБ в анамнезе, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, высокая доза НПВП, одновременный прием антикоагулянтов.

Гастродуоденальные язвы и эрозии, обусловленные приемом НПВП, также часто имеют множественный характер, нередко протекают малосимптомно и манифестируются внезапными желудочно-кишечными кровотечениями (меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи»), риск развития которых у таких пациентов возрастает в 4–5 раз.

К язвам желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающим *на фоне эндокринных заболеваний*, относят язвы у больных с синдромом Золлингера–Эллисона и гиперпаратиреозом.

Патогенез гастродуоденальных язв при *синдроме Золлингера—Эллисона* связан с резкой гиперсекрецией соляной кислоты в результате наличия у больных гастринпродуцирующей опухоли (чаще всего в поджелудочной железе). Эти язвы обычно бывают множественными, локализуются не только в желудке и двенадцатиперстной кишке, но и в тощей кишке, а иногда и в пищеводе, протекают с выраженными болевыми ощущениями, упорной диареей. При обследовании больных отмечается резко повышенный уровень желудочного кислотовыделения (особенно в базальных условиях), определяется увеличенное содержание сывороточного гастрина (в 3–4 раза по сравнению с нормой). В распознавании синдрома Золлингера—Эллисона помогают провокационные тесты с секретинном, глюкагоном, ультразвуковое исследование и компьютерная томография поджелудочной железы.

Гастродуоденальные язвы у больных *гиперпаратиреозом* отличаются от язвенной болезни (помимо тяжелого течения с частыми рецидивами, с склонностью к кровотечениям и перфорации) наличием признаков повышенной функции паращитовидных желез (мышечная слабость, боли в костях, жажда, полиурия). Диагноз ставится на основании определения уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, признаков гиперпаратиреоидной остеодистрофии, характерных симптомов поражения почек и неврологических расстройств.

Кроме того, выделяют симптоматические язвы у больных *распространенным атеросклерозом, полицитемией, системным мастоцитозом с карциноидным синдромом*. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при *болезни Крона* (БК), которые также обычно относят к симптоматическим гастродуоденальным язвам, на самом деле представляют собой самостоятельную форму БК с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки.

При обнаружении язв в желудке необходимо обязательно проводить дифференциальный диагноз *между доброкачественными язвенными поражениями, малигнизацией язв и инфильтративно-язвенной формой рака желудка*. В пользу злокачественного поражения свидетельствуют его очень большие размеры (особенно у больных сравнительно молодого возраста), локализация язвенного дефекта на большой кривизне желудка, повышение СОЭ и гистаминустойчивая ахлоргидрия.

При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании в случаях злокачественных изъязвлений выявляют неправильную форму язвенного дефекта, его неровные и бугристые края, инфильтрацию слизистой оболочки вокруг язвы, ригидность стенки желудка в месте изъязвления. Большую помощь в оценке характера поражения

желудочной стенки в зоне изъязвления, а также состояния региональных лимфатических узлов может оказать эндоскопическая ультрасонография. Окончательное заключение выносится после гистологического исследования биоптатов язвы. С учетом возможности ложноотрицательных результатов биопсии следует проводить повторно, вплоть до полного заживления язвы, с взятием при каждом исследовании не менее 3–4 кусочков ткани.

Гастродуоденальные язвы, при которых не удается выявить инфекцию *H. pylori* или связь с приемом лекарственных препаратов (в частности, НПВП), а также отсутствует симптоматический характер язвенных поражений, носят название *идиопатических*. Факторами, predisposing к их возникновению, служат пожилой возраст больных, нарушения процессов слизеобразования в желудке, нервно-психические стрессы, мезентериальная ишемия [11].

5.6. Течение и осложнения

В неосложненных случаях ЯБ протекает обычно с чередованием периодов обострения (продолжительностью от 3–4 до 6–8 недель) и ремиссии (длительностью от нескольких недель до многих лет). Под влиянием неблагоприятных факторов (например, таких как физическое перенапряжение, прием НПВП и/или препаратов, снижающих свертываемость крови, злоупотребление алкоголем) возможно развитие осложнений. К ним относятся кровотечение, перфорация и пенетрация язвы, формирование рубцово-язвенного стеноза привратника, малигнизация язвы.

Язвенное кровотечение наблюдается у 15–20% больных ЯБ, чаще при локализации язв в желудке. Факторами риска его возникновения служат прием ацетилсалициловой кислоты и НПВП, инфекция *H. pylori* и размеры язв >1 см [6]. Язвенное кровотечение проявляется рвотой содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис) или черным дегтеобразным стулом (мелена). При массивном кровотечении и невысокой секреции соляной кислоты, а также локализации язвы в кардиальном отделе желудка в рвотных массах может отмечаться примесь неизменной крови. Иногда на первое место в клинической картине язвенного кровотечения выступают общие жалобы (слабость, потеря сознания, снижение артериального давления, тахикардия), тогда как мелена может появиться лишь спустя несколько часов.

Перфорация (прободение) язвы встречается у 5–15% больных ЯБ, чаще у мужчин. К ее развитию predisposing физическое перенапряжение, прием алкоголя, переедание. Бывают случаи, когда перфорация возникает внезапно, на фоне бессимптомного («немом») течения ЯБ. Клинически перфорация язвы манифести-

руется острейшими («кинжальными») болями в подложечной области, развитием коллаптоидного состояния. При обследовании больного обнаруживаются «доскообразное» напряжение мышц передней брюшной стенки и резкая болезненность при пальпации живота, положительный симптом Щеткина–Блюмберга. В дальнейшем, иногда после периода мнимого улучшения, прогрессирует картина разлитого перитонита.

Под *пенетрацией* понимают проникновение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани — поджелудочную железу, малый сальник, желчный пузырь и общий желчный проток. При этом возникают упорные боли, которые теряют прежнюю связь с приемом пищи, повышается температура тела, в анализах крови выявляется повышение СОЭ. Наличие пенетрации язвы подтверждается рентгенологически и эндоскопически.

Стеноз привратника формируется обычно после рубцевания язв, расположенных в пилорическом канале или начальной части двенадцатиперстной кишки. Нередко развитию данного осложнения способствует операция ушивания прободной язвы данной области. Наиболее характерными клиническими симптомами стеноза привратника являются рвота пищей, съеденной накануне, а также отрыжка с запахом «тухлых» яиц. При пальпации живота в подложечной области можно выявить «поздний шум плеска» (симптом Василенко), у худых больных становится иногда видимой перистальтика желудка. При декомпенсированном стенозе может прогрессировать истощение больных, присоединяются электролитные нарушения.

Малигнизация (озлокачествление) доброкачественной язвы желудка является не таким частым осложнением, как считалось раньше. За малигнизацию нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака. Диагностика не всегда оказывается простой. Клинически иногда удается отметить изменение характера течения ЯБ с утратой периодичности и сезонности обострений. В анализах крови обнаруживаются анемия, повышение СОЭ. Окончательное заключение ставится при гистологическом исследовании биоптатов, взятых из различных участков язвы.

5.7. Особенности течения ЯБ у отдельных групп больных

5.7.1. Особенности течения при беременности

Клиническая картина. Клинические проявления определяются локализацией язвы, общим состоянием женщины, возрастом, частотой обострений в прошлом, сопутствующим токсикозом. Нередки жалобы на чувство тяжести, пере-

полнения в подложечной области, связанные с приемом пищи, ночные, «голодные» боли, уменьшающиеся после приема антацидов, на тошноту, рвоту, приносящую облегчение, изжогу, появление (усиление) запоров [12]. При пальпации отмечается болезненность в подложечной области и/или правом верхнем квадранте живота.

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, анамнестических данных, результатов ЭГДС и ультразвукового исследования [13]. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки беременным противопоказано.

В диагностически неясных случаях, при подозрении на развитие осложнений (кровотечение, стеноз антрального отдела желудка, рак) ЭГДС в силу своей безопасности для плода может быть выполнена при любом сроке беременности. Возможно ее проведение под глубокой седацией с использованием пропофола (категория В по классификации FDA) во втором и третьем триместрах беременности [14].

Ультразвуковое исследование желудка позволяет выявить наличие гиперсекреции, дуоденогастрального рефлюкса, утолщение стенки (за счет воспалительного инфильтрата) в области язвенного дефекта; осуществить дифференциальный диагноз с желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом.

Для исключения оккультного кровотечения проводятся исследование кала на скрытую кровь, клинический анализ крови.

Дифференциальный диагноз. Разграничение обострений ЯБ затруднено, необходимо проводить дифференциальный диагноз с эрозивным гастродуоденитом, панкреатитом, заболеваниями желчевыводящих путей, острым аппендицитом и ранним токсикозом — рвотой. Стенозирующая язва антрального отдела желудка может имитировать чрезмерную рвоту. Для раннего токсикоза характерны мучительная, почти постоянная тошнота, усиливающаяся на различные запахи, слюнотечение. При этом рвота бывает независимо от еды, особенно по утрам, боль в животе, как правило, отсутствует. Кровотечение, обусловленное ЯБ, необходимо дифференцировать с эрозивным гастритом, синдромом Маллори–Вейсса, кровотечением из дуоденальных путей, раком желудка.

Течение. Беременность оказывает благоприятное влияние на течение ЯБ: у 75–80% женщин отмечается ремиссия заболевания. Однако у некоторых больных может произойти обострение. Чаще это наблюдается в первом (14,8%), третьем (10,2%) триместрах беременности, за 2–4 недели до срока родов или в раннем послеродовом периоде. Нередким осложнением ЯБ является желудочно-кишечное кровотечение (3,4%), требующее

проведения срочного эндоскопического исследования и активного лечения. Неосложненная ЯБ не оказывает отрицательного влияния на развитие плода.

Лечение. Лечение включает соблюдение общепринятых «режимных» мероприятий и диеты, прием в обычных терапевтических дозах невсасывающихся антацидов (фосфалюгеля по 1 пакетику 3 раза в день через 1 час после еды и адсорбентов в виде смекты по 1 пакетику также 3 раза в день спустя 1 час после еды). При отсутствии эффекта назначаются H_2 -блокаторы (ранитидин 150/300 мг однократно на ночь), а в случае их недостаточной эффективности и при развитии осложнений допустимо применение ИПП утром до первого приема пищи (омепразола по 20–40 мг, лансопразола по 30–60 мг, пантопразола по 40 мг, категория В по классификации FDA) [15]. При выраженных болях, обусловленных двигательными нарушениями, возможно назначение спазмолитиков (дротаверина по 40 мг 3–4 раза в день, мебеверина по 200 мг 2 раза в день за 20 минут до еды) и прокинетики (метоклопрамид по 5–10 мг 2–3 раза в сутки). Препараты висмута беременным противопоказаны. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у беременных не проводится.

5.7.2. Особенности течения у лиц пожилого и старческого возраста

В развитии гастродуоденальных язв у больных пожилого возраста, помимо инфекции *H. pylori* и кислотно-пептического фактора, могут также играть роль атеросклеротические изменения сосудов желудка, некоторые фоновые заболевания (например, хронические неспецифические заболевания легких), снижающие защитные свойства слизистой оболочки желудка, прием лекарственных средств (в первую очередь, НПВП), обладающих ulcerогенным действием.

Язвы у больных пожилого и старческого возраста локализуются преимущественно в желудке (по малой кривизне тела или в субкардиальном отделе), имеют иногда очень большие размеры, часто протекают со стертой и неопределенной клинической симптоматикой, отличаются склонностью к развитию осложнений (прежде всего желудочно-кишечных кровотечений). При обнаружении у пожилых больных язвы в желудке важное значение имеет проведение дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака желудка.

Гастродуоденальные язвы у лиц пожилого и старческого возраста характеризуются медленным рубцеванием. В процессе медикаментозной терапии следует соблюдать осторожность, учитывая более высокий риск развития побочных эффектов у пожилых больных по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

6. Лечение

Лечение ЯБ должно быть комплексным и включать не только лекарственные средства, но и широкий круг различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ulcerогенным действием, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Больные с неосложненным течением ЯБ подлежат консервативной терапии. В большинстве случаев она проводится амбулаторно. Однако при выраженных болях, высоком риске развития осложнений (например, большие и гигантские язвы), необходимости дообследования с целью верификации диагноза (в частности, при неясном характере язвенного поражения желудка), тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

6.1. Диета

Основные принципы диетического питания больных язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют актуальность и в настоящее время. Остаются в силе рекомендации частого (5–6 раз в сутки), дробного питания, механического, термического и химического щажения слизистой оболочки желудка. В большинстве случаев показано назначение диеты № 1 по М. И. Певзнеру. Прежде рекомендовавшиеся диеты 1а и 1б, как физиологически неполноценные, сегодня практически не применяются.

Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и напеченную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые.

Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т.е. способностью связывать и нейтрализовать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты). Разрешаются также макаронные изделия, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушеными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, печеные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай.

Нужно помнить и о таких простых, но в то же время важных рекомендациях, как необходимость принимать пищу в спокойной обстановке,

не спеша, сидя, тщательно прожевывать пищу. Это способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, буферные возможности которой являются достаточно выраженными.

6.2. Фармакотерапия

Многообразие различных патогенетических факторов ЯБ обусловило в свое время появление большого числа лекарственных препаратов, избирательно воздействовавших, как предполагалось первоначально, на те или иные патогенетические механизмы заболевания.

В 1990 г. D.W. Burget и соавт. [16] опубликовали данные мета-анализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если удастся поддерживать рН внутрижелудочного содержимого >3 около 18 часов в сутки. С учетом этого правила в качестве базисной противоязвенной терапии на данном этапе могут рассматриваться только антациды, H_2 -блокаторы и ингибиторы протонной помпы.

Ниже дается оценка их эффективности с позиций медицины, основанной на доказательствах: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровню В (средний) присуща умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, используется цифровая шкала уровня исследований: уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай—контроль», уровень 3 — мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

В соответствии с опубликованными данными уровень доказательности эффективности антацидов составляет 3С, H_2 -блокаторов — 1А, ИПП — 1А.

6.2.1. Антациды

Антациды способны поддерживать уровень внутрижелудочного рН >3 на протяжении 4–6 часов в течение суток, что определяет их недостаточно высокую эффективность при применении в качестве монотерапии [2]. Тем не менее, многие больные ЯБ охотно принимают антацидные препараты для купирования болей и диспепсических жалоб, учитывая быстроту их действия и доступность при безрецептурной продаже.

При систематическом применении антацидных препаратов следует помнить о возможных

побочных эффектах. К ним относятся: феномен «рикошета» — вторичное (после первоначального антацидного эффекта) повышение секреции соляной кислоты, наблюдающееся, в частности, при приеме антацидов, содержащих карбонат кальция; «молочно-щелочной синдром» (при одновременном приеме карбоната кальция и употреблении большого количества молока); нарушение всасывания некоторых лекарственных препаратов (например, антибиотиков, H_2 -блокаторов), если они применяются вместе с антацидами; повышение уровня алюминия и магния в крови у больных с нарушенной функцией почек, принимающих магний- и алюминийсодержащие антациды; нарушения стула (запор или диарея) и т.д.

6.2.2. H_2 -блокаторы

В 80-х годах прошлого столетия H_2 -блокаторы (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин) были наиболее популярными противоязвенными препаратами. Они подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H_2 -рецепторами париетальных клеток. Эти препараты поддерживают показатель внутрижелудочного рН >3 в течение суток на протяжении 8–10 часов. Многочисленные исследования показали, что применение H_2 -блокаторов в течение 4–6 недель приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80% больных с дуоденальными язвами и у 55–60% пациентов с язвой желудка [2]. После того как в клинической практике в качестве базисной антисекреторной терапии стали широко применяться ИПП, H_2 -блокаторы утратили свои позиции и в настоящее время используются редко, главным образом при невозможности применения ИПП или же в комбинации с ними для усиления антисекреторного действия.

6.2.3. Ингибиторы протонной помпы

Лишь препараты этой группы могут поддерживать требуемую продолжительность повышения рН в желудке, необходимую для заживления гастродуоденальных язв. Сегодня ИПП являются средством базисной терапии обострений ЯБ. Они назначаются с целью купирования болей и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. Многочисленные рандомизированные сравнительные исследования (включая мета-аналитические) свидетельствовали о значительно более высокой эффективности ИПП по сравнению с H_2 -блокаторами в устранении клинических симптомов и рубцевании язв [17].

Существует четкий протокол фармакотерапии ЯБ, который предусматривает назначение выбранного препарата в строго определенной дозе: омепразола — 20 мг, лансопразола — 30 мг,

пантопризола — 40 мг, рабепризола — 20 мг, эзомепризола — 20 мг. Продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с интервалами 2–4 недели. Для оценки эффективности того или иного препарата используется подсчет не средних сроков рубцевания, как это было раньше, а частоты зарубцевавшихся язв за конкретный период времени (4, 6, 8 недель и т.д.).

При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют пантопризол и рабепризол, основной метаболизм которых осуществляется без участия данной ферментной системы.

Следует подчеркнуть отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки. Длительное время считалось, что язвы двенадцатиперстной кишки требуют назначения антисекреторных препаратов, а язвы желудка — препаратов, стимулирующих процессы регенерации. Сейчас уже считается общепризнанным, что после подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение этих больных проводится точно так же, как пациентов с дуоденальными язвами. Единственное различие может быть связано со сроками терапии, которые при язвах желудка — с учетом их более значительного размера и более медленного рубцевания — часто бывают более продолжительными.

6.2.4. Меры по устранению инфекции *H. pylori*

«Ахиллесовой пятой» консервативного лечения ЯБ является высокая частота рецидивов после прекращения курсового приема антисекреторных препаратов, которая составляет в среднем 70% в течение первого года после достижения рубцевания язвы. В настоящее время краеугольным камнем противорецидивного лечения признано проведение эрадикационной антигеликобактерной терапии.

Ликвидация инфекции *H. pylori* приводит прежде всего к снижению частоты последующих рецидивов ЯБ в течение года с 70 до 4–5%, и эта частота остается столь же низкой в последующие годы [18]. Кроме того, эрадикационная терапия у больных с язвенными кровотечениями (сразу после перевода на пероральный прием лекарственных препаратов) способствует значительному снижению риска возникновения ранних рецидивов таких кровотечений. После эрадикации *H. pylori* уменьшается также частота повторного возникновения язв после хирургического лечения.

Успешное проведение эрадикации в соответствии с утвержденным протоколом впервые сделало реальным обсуждение вопроса о принципиальной излечимости ЯБ.

Схемы эрадикационной терапии обязательно включают в себя — наряду с антибиотиками — ИПП. Целесообразность назначения последних обуславливается несколькими обстоятельствами. Установлено, что *H. pylori* выживают при значениях pH 4,0–6,0 и хорошо размножаются при pH 6,0–8,0 [18]. ИПП повышают показатели внутрижелудочного pH, и это приводит к тому, что размножающиеся в таких условиях бактерии становятся более чувствительными к действию антибиотиков. Кроме того, ИПП уменьшают объем желудочного сока, в результате чего повышается концентрация антибиотиков в желудочном содержимом, они увеличивают вязкость желудочного сока и замедляют эвакуацию содержимого из желудка, вследствие чего возрастает время контакта антибиотиков и микроорганизмов. Наконец, ИПП сами обладают антигеликобактерной активностью. Перечисленные свойства делают их обязательным компонентом различных схем эрадикации. В настоящее время при проведении эрадикационной терапии предпочтение отдается эзомепризолу и рабепризолу [10].

Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* и микробиоты «Маастрихт V/Флоренция» (2016), выбор той или иной схемы эрадикации зависит от частоты резистентности штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину. Если она не превышает 15%, то в качестве схемы первой линии назначается стандартная тройная терапия [10].

Поскольку показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 10%, **схемой первой линии** является стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность указанной терапии:

1. Назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).

2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином до 14 дней. Отмечено, что только такие сроки обеспечивают сопоставимую эффективность стандартной тройной терапии с эффективностью других схем.

3. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки.

4. Присоединение к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (по 250 мг 2 раза в сутки).

5. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки). Продолжительность квадротерапии с препаратами висмута должна составлять 14 дней, при условии если в данном регионе не доказана высокая эффективность 10-дневного курса [10].

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также как основная **схема второй линии** при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой второй линии служит схема эрадикации, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

Как альтернативные варианты терапии первой линии предложены также последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута. При последовательной терапии больной получает первые 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки). В состав квадротерапии без препаратов висмута входят ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Оба альтернативных варианта применяются и в случаях устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину, однако подтверждение эффективности этих схем в России нуждается в проведении собственных исследований. В последние годы обращено внимание на низкую эффективность последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута в регионах с высокой частотой устойчивости *H. pylori* к метронидазолу, к которым в том числе относится и Россия.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [19].

6.2.5. Ребамипид

Новым препаратом, предложенным для лечения больных ЯБ, служит ребамипид, представляющий собой производное хинолинов и являю-

щийся одновременно как гастропротектором, так и энтеропротектором.

В основе механизмов действия препарата лежит индукция синтеза эндогенных простагландинов E2 и G12 в слизистой оболочке ЖКТ, что приводит к активации ее физиологической защиты. В результате улучшается кровоток в стенках ЖКТ и усиливается пролиферация эпителиальных клеток (цитопротективный эффект), происходит подавление повышенной проницаемости слизистой оболочки, выведение свободных радикалов, повышается секреция гликопротеинов желудочной слизи и реализуется противовоспалительное действие. Применение ребамипида при ЯБ позволяет ускорить сроки заживления язв и улучшить качество образующегося рубца.

Добавление ребамипида к схемам эрадикации повышает их эффективность, в частности, существенно увеличивается частота устранения *H. pylori*; за счет снижения адгезии бактерий к слизистой оболочке желудка уменьшается риск ее повторной колонизации, а следовательно, снижается вероятность развития рецидивов [20, 21].

При ЯБ ребамипид следует применять в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 2–4 недель, при необходимости продолжительность приема может быть увеличена до 8 недель. Защитные свойства препарата позволяют рекомендовать его не только для курса эрадикационной терапии, но и для последующего продолжения лечения пациентов.

Отличительной особенностью ребамипида служит его способность оказывать протективное действие в отношении слизистой оболочки как желудка, так и тонкой, и толстой кишки, и предупреждать развитие ее поражений при приеме НПВП.

Неэффективность консервативного лечения ЯБ проявляется в двух вариантах: *часто рецидивирующим течением* заболевания (с числом рецидивов более 2 раз в год) и формированием *трудно рубцующихся язв*, не заживающих в течение 12 недель непрерывного лечения. Факторами, способствующими частым рецидивам и замедленному заживлению язв, являются: персистенция инфекции *H. pylori*, прием НПВП, наличие скрыто протекающего синдрома Золлингера–Эллисона и низкая приверженность больных к лечению (курение, злоупотребление алкоголем, неправильный прием лекарственных препаратов) [18].

К наиболее типичным ошибкам при проведении эрадикационной терапии относится прежде всего отсутствие тестирования на наличие *H. pylori*, в результате чего такие пациенты получали только антисекреторную терапию. Другой частой ошибкой служит неправильное признание язвенной болезни *H. pylori*-негативной. Как показали собственные наблюдения, частота указанных язв зависит от того, сколько различных

способов диагностики инфекции было применено у больного. Так, если пациенту проводится только эндоскопический уреазный тест (на практике диагностика инфекции *H. pylori* у больных ЯБ часто ограничивается лишь этим методом), то частота *H. pylori*-негативных язв составляет 37,5%. Если у одного больного применяются параллельно два метода (например, быстрый уреазный тест + гистологическое исследование), частота *H. pylori*-негативных язв уменьшается до 12,4%, а если добавляется еще и третий метод (полимеразная цепная реакция для выявления инфекции в кале), то этот показатель снижается до 4,2%. Поэтому признанию язвенной болезни *H. pylori*-негативной должно предшествовать проведение, как минимум, двух (а еще лучше трех) различных методов диагностики *H. pylori* [22].

К распространенным ошибкам относится и использование в разработанных схемах лекарственных препаратов, не входящих в утвержденные варианты (например, H_2 -блокаторов вместо ИПП, метронидазола в тройных схемах эрадикации и др.) или их применение в недостаточных дозах. К снижению эффективности эрадикационной терапии приводит и назначение ее 7–10-дневных курсов в тех случаях, когда следовало бы использовать 14-дневные (например, при проведении повторных курсов эрадикации).

Одной из наиболее частых ошибок является отказ (по разным причинам) от проведения контроля эрадикации в установленные сроки. Поэтому когда спустя какое-то время у больного ЯБ вновь возникает рецидив заболевания и вновь выявляется инфекция *H. pylori*, это расценивается как результат повторного инфицирования *H. pylori*, хотя на самом деле речь в таких ситуациях чаще всего идет о неэффективной предшествующей эрадикации.

Таким образом, прежде чем вынести заключение о неэффективности консервативного лечения ЯБ у того или иного пациента, необходимо убедиться, что это лечение (в частности, обследование на наличие инфекции *H. pylori* и ее эрадикация) было проведено в строгом соответствии с протоколом.

Что касается показаний к хирургическому вмешательству при ЯБ, то к ним в настоящее время относятся только осложненные формы заболевания (перфорация язвы, декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз привратника, профузные желудочно-кишечные кровотечения, которые не удается остановить консервативными методами, в том числе с применением эндоскопического гемостаза). При соблюдении необходимого протокола консервативного лечения случаи его неэффективности (как рекомендация на проведение операции) могут быть сведены до минимума.

6.3. Лечение язвенных кровотечений

Обнаружение при эндоскопии признаков активного язвенного кровотечения (струйного или с медленным выделением крови) служит показанием к применению эндоскопических методов его остановки, которые в таких случаях эффективно уменьшают риск повторных кровотечений, снижают показатели летальности и число экстренных хирургических вмешательств.

Чаще всего используют различные *термоактивные способы* эндоскопической остановки кровотечения. К указанным методам относятся лазеротерапия, мультиполярная электрокоагуляция, термокоагуляция. С гемостатической целью применяют также *инъекционное введение* в область язвы различных *склерозирующих и сосудосуживающих препаратов* (растворов адреналина, полидоканола, этанола и др.). Методом выбора считаются электрокоагуляция, термокоагуляция, инъекционная склеротерапия, а также комбинированное применение термокоагуляции и инъекционной терапии.

Остановке язвенных кровотечений и снижению риска их повторного возникновения способствует применение ИПП. При этом одномоментно болюсно внутривенно вводится 80 мг эзомепразола с последующей непрерывной внутривенной инфузией этого препарата (по 8 мг в час) в течение 72 ч [23]. После перевода больного на пероральный прием препаратов осуществляется эрадикационная терапия.

7. Реабилитация

Важное место в реабилитации больных ЯБ занимает санаторно-курортное лечение. Оно проводится не ранее чем через 2–3 месяца после стихания обострения в санаториях Дорохово, Ессентуки, Железноводск и др. и включает в себя грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванны, питье щелочных минеральных вод.

8. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ЯБ предполагает устранение факторов, способствующих язвообразованию: борьбу с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), нормализацию режима труда и отдыха, а также характера питания, проведение эрадикации инфекции *H. pylori* у больных с хроническим гастритом и функциональной диспепсией, одновременное назначение ИПП при необходимости приема НПВП и антикоагулянтов (особенно лицам пожилого возраста, пациентам с ЯБ в анамнезе, больным с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и циррозом печени).

9. Критерии оценки качества медицинской помощи

Используемые методы	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Проведение ЭГДС	A (высокий)	1 (высокой силы)
Взятие биоптата из язвы при ее локализации в желудке	A (высокий)	1 (высокой силы)
Определение уровня гастрина и паратгормона в крови при часто рецидивирующем (чаще двух раз в год) течении язвенной болезни	A (высокий)	1 (высокой силы)
Диагностика инфекции <i>H. pylori</i> : дыхательный тест с меченой мочевиной или быстрый уреазный тест (CLO-тест), или определение антигена <i>H. pylori</i> в кале (в случае если диагностика не проводилась на догоспитальном этапе)	A (высокий)	1 (высокой силы)
Применение для первичной диагностики <i>H. pylori</i> только метода определения антител к <i>H. pylori</i> класса IgG, если больной в течение последних двух недель принимал ИПП	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение эрадикации <i>H. pylori</i> по схемам первой (ингибиторы протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин, квадротерапия с препаратами висмута) или второй линии (квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином)	A (высокий)	1 (высокой силы)

10. Приложение А: «Связанные документы»

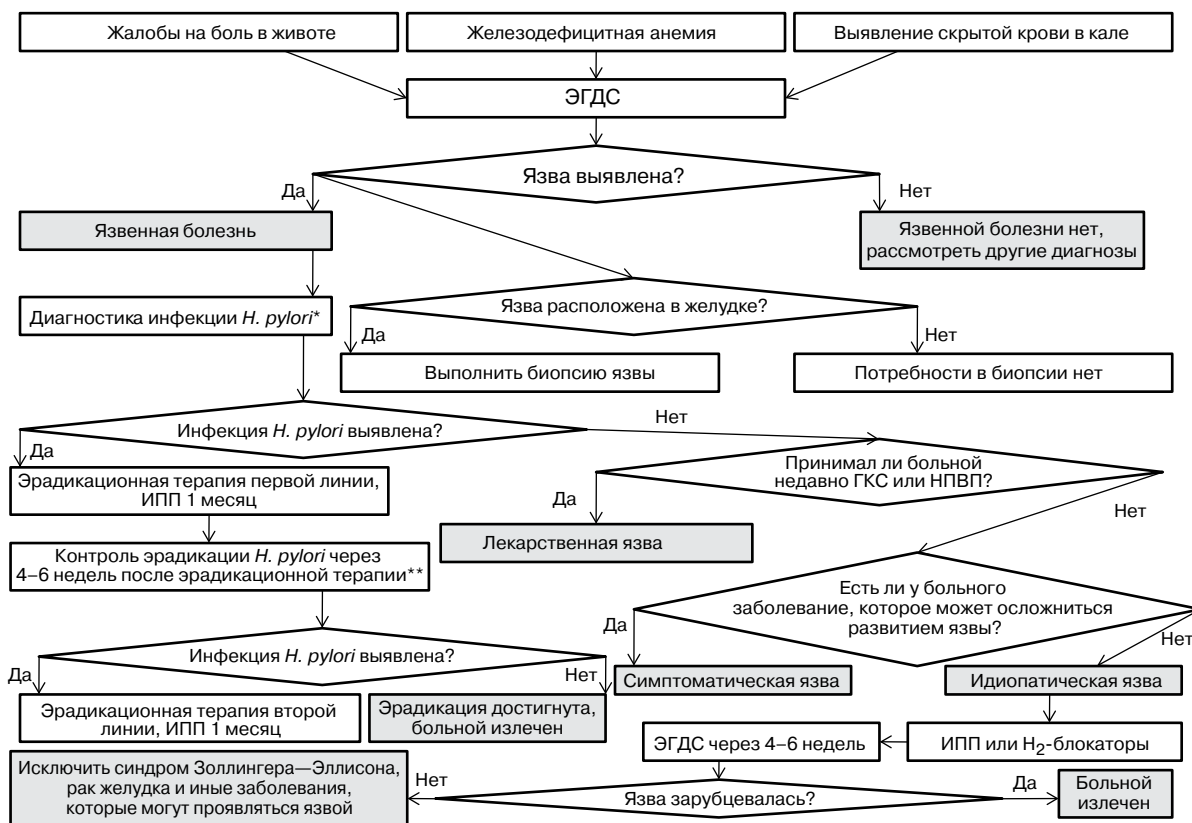
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от

02.06.2010 г. № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 773н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки».

11. Приложение Б: «Алгоритм ведения пациентов с язвенной болезнью»



* Определение антител к *H. pylori* класса IgG, или уреазный дыхательный тест, или CLO-тест, или анализ кала на антиген *H. pylori*, или исследование кала на ДНК *H. pylori* (ПЦР)

** Уреазный дыхательный тест, или CLO-тест, или анализ кала на антиген *H. pylori*, или исследование кала на ДНК *H. pylori* (ПЦР)

Список литературы / References

1. Shay H., Sun D. C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer // *Bockus H.L. Gastroenterology*. Philadelphia-London, 1968. - Vol. 1. - P. 420-65.
2. Spechler S.J. Peptic ulcer and its complications // *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 2002. - Vol. 1. - P. 747-81.
3. Göke Hrsq.B., Beglinger Ch. Gastroenterologie systematisch. Bremen-London-Boston, 2007, 2 Auflage. - S. 150-70.
4. Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic ulcer disease. *Am Family Physician* 2007; 76: 1005-12.
5. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шентулин А.А. Язвенная болезнь. - М., Медицина, 1987. - 288 с. [Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer. - M, Meditsina, 1987. - 288 p.]
6. Lau J.Y., Sung J., Hill C., et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84:102-13.
7. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г. Статистические материалы МЗ РФ, 2000. [Health of the Russian population and activity of healthcare institutions in 1999. Statistical materials ministry of healthcare of the Russian Federation, 2000.]
8. Hawkey C.J., Wight N.J. Clinician's manual on NSAIDS and gastrointestinal complications. - London: Life Science Communications, 2001.- 56 p.
9. Ивашкин В.Т., Степанов Е.В., Баранская Е.К. и др. Взаимосвязь результатов лазерного ¹³C-уреазного дыхательного теста и морфологического состояния гастродуоденальной слизистой оболочки при различных *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(3):77-85. [Ivashkin V.T., Stepanov E.V., Baranskaya E.K. et al. Interrelation of results of laser ¹³C-urease breath test and morphological condition of a gastroduodenal mucosa at various *H. pylori*-associated diseases. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2006; 16(3):77-85.]
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/ Florence Consensus report // *Gut Online* First, published on October 5, 2016 as 10.1136/gutjnl-2016-312288.
11. Chung C.S., Chiang T.H., Lee V.C. A systemic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 559-70.
12. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996, 217 с. [Burkov S.G. Digestive diseases in pregnancy. M.: KRON-PRESS, 1996, 217 p.]
13. Бурков С.Г. Стратегия диагностики и медикаментозного лечения заболеваний органов пищеварения у беременных. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2009; 7:72-8. [Burkov S.G. Strategy of diagnosis and pharmaceutical treatment of digestive diseases in pregnancy. *Eksperim klin gastroenterol* 2009; 7:72-8.]
14. Cappell M.S. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32:123-79.
15. Mahadevana U., Kaneb S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 13:283-311.
16. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345-51.
17. Moodlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. D-Konstanz, 1998. - P. 217-41.
18. Soll A.H. Peptic ulcer and its complications // *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. - Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1998. - Vol. 1. - P. 620-78.
19. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 22(1):87-9. [Helicobacter pylori infection diagnostics and treatment in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(1):87-9].
20. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(Suppl. 4):20-4.
21. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007; 42(8):690-3.
22. Хакимова Д.Р. Часторецидивирующие язвы двенадцатиперстной кишки: факторы, способствующие формированию, и тактика лечения. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Khakimova D.R. Frequently relapsing duodenal ulcers: predisposing factors and treatment approach. - MD degree thesis, author's abstract. M, 2004]
23. Евсеев М.А., Клишин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(3):55-62. [Evseyev M.A., Klishin I.M. Proton pump inhibitors antisecretory therapy efficacy at gastroduodenal ulcerative bleedings. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(3):55-62].

Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка

А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, В.Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing

A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova, V.T. Ivashkin

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

Цель. Представить методику проведения суточной рН-метрии пищевода и желудка, показания и противопоказания к исследованию, интерпретацию показателей, полученных при внутрипищеводной и интрагастральной рН-метрии.

Основные положения. Нарушение кислотообразующей функции желудка — один из факторов, способствующих развитию многих кислотозависимых заболеваний, таких как эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия (эпигастральный болевой синдром), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учитывая широкую распространенность этих заболеваний и наличие тяжёлых осложнений, необходимо внедрять в медицинскую практику современные методы диагностики. Значительные диагностические возможности рН-метрии позволяют верифицировать заболевание, осуществить индивидуальный

Aim of the article. To present the technique of 24-hour esophageal and stomach pH-metry, indications and contraindications to the study, interpretation of intra-esophageal and intragastric pH-metry parameters.

Summary. Disorders of the stomach secretory function are one of the factors promoting development of many acid-related diseases such as gastric and duodenal erosions and ulcers, functional dyspepsia (epigastric pain syndrome), gastroesophageal reflux disease. Considering prevalence of these diseases and presence of severe complications, it is necessary to implement up-to-date diagnostic procedures in medical practice. Considerable diagnostic potential of pH-metry allows verification of disease, individual estimation of the drug efficacy and treatment mode, control of response to carried out treatment, diagnostics of treatment resistance, detection of night «acid breakthrough» episodes and duodenogastric refluxes.

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

Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, г. 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, Sechenov first Moscow state medical university. Contact information: storonova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 30.06.2016/Received: 30.06.2016

подбор лекарственного препарата и режима его приёма, контролировать эффективность проводимого лечения, выявить резистентность заболевания к проводимой терапии, ночные «кислотные прорывы» и наличие дуоденогастральных рефлюксов.

Заключение. 24-часовая рН-метрия является фундаментальным методом диагностики кислотозависимых заболеваний. Определение кислотности желудочного сока и свойств рефлюктата позволяет индивидуализировать проводимую терапию, что является наиболее эффективным подходом в лечении пациентов.

Ключевые слова: рН-метрия, кислотность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, кислотозависимые заболевания.

Conclusion. 24-hour pH-metry is a fundamental diagnostic method for acid-related diseases. Measurement of gastric acidity and refluxate properties allows to individualize the carried-out therapy that is the most effective approach in treatment of patients.

Key words: pH-metry, acidity, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, acid-related diseases.

Для цитирования: Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):55-68

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68

For citation: Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):55-68 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68

Точная диагностика и эффективная терапия кислотозависимых заболеваний, широко распространённых среди пациентов гастроэнтерологического профиля, определяют их исход. Нарушение кислотообразующей функции желудка является одним из факторов патогенеза многих кислотозависимых заболеваний, таких как эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), функциональная диспепсия (эпигастральный болевой синдром). При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) вследствие патологического заброса содержимого желудка в пищевод развиваются эрозивно-язвенные поражения, метаплазия, дисплазия слизистой оболочки [4]. Часто пациенты предъявляют жалобы на такие внепищеводные проявления ГЭРБ, как кашель, боль в груди. Проведение рН-метрии совместно с кардиологическим обследованием больного позволяет в этих случаях провести дифференциальную диагностику ишемической болезни сердца (ИБС) и ГЭРБ. По данным популяционного исследования ERASE Chest Pain Trial, проведённого в Филадельфии (США), из пациентов, обратившихся за экстренной медицинской помощью в связи с болью в груди, диагноз ИБС был подтверждён только у 14–19% [3, 5, 9, 12].

В настоящее время интрагастральная и внутрипищеводная рН-метрия — один из основных методов функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка [6, 11]. рН-метрия — это процесс измерения кислотности (концентрации водородных ионов) непосредственно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) с помощью рН-зонда и соответствующего регистрирующего

прибора. Водородный показатель рН представляет собой десятичный логарифм активности водородных ионов, взятый с обратным знаком [$\text{pH} = -\lg(\text{H}^+)$]. В норме величина рН в желудке колеблется от 1,6 в его теле до 5,0 и более в антральном отделе, что достигается в процессе нейтрализации соляной кислоты ионами гидрокарбонатов, секретируемых поверхностными клетками слизистой оболочки желудка. S. Sorensen в 1909 г. предложил термин «potency of Hydrogen» (рН), т. е. водородный показатель раствора [8]. В 1949–50-х годах прошлого столетия Н. Kreitner и соавт. разработали метод определения рН внутри желудка с помощью сурьмяного и каломельного электродов [19], а в 1957 г. Е.Ю. Линар создал первый в СССР рН-зонд с электродами для внутрижелудочной рН-метрии [7]. Промышленный образец рН-зонда был изготовлен в 1969 г. под руководством академика Н.Д. Девяткова [1].

В экспериментальных исследованиях, проведенных В.Т. Ивашкиным, установлено, что минимальная величина рН в желудке составляет 0,9, а максимальная — 7,0–8,0. Натощак в различных отделах желудка кислотность неодинакова: в теле желудка здорового человека она может колебаться от 0,9 до 2,2, в дне желудка — от 0,9 до 4,6, в антральном отделе — от 1,3 до 7,4 [2].

Соляная кислота, секретируемая париетальными клетками фундальных желёз, выделяется в их полость, а затем по специальным ионным каналам поступает в полость желудка. Слой слизи, образуемый эпителиоцитами, является предэпителиальным барьером и предотвращает немедленное смешивание бикарбонатов (HCO_3^-) и ионов соляной

Таблица 1

Средние показатели кислотообразующей функции желудка

Состояние кислотообразования в теле желудка	Уровень pH	
	базальный	при стимуляции
Гиперацидность, непрерывное кислотообразование	0,9–1,5	0,9–1,2
Нормацидность, непрерывное кислотообразование	1,6–2,0	1,3–2,0
Гипацидность	2,1–5,9	2,1–5,0
Анацидность	Более 6,0	Более 5,0

кислоты, тем самым образуя градиент pH: от кислых показателей в просвете желудка до близких к нейтральным на поверхности эпителия желудка [2, 15].

В табл. 1 отражены средние показатели базальной и стимулированной кислотообразующей функции желудка, хотя до сих пор существуют разные подходы к трактовке нормальных показателей величины базальной секреции в различных отделах желудка [8, 13].

При анализе показателей pH-метрической кривой нередко возникает вопрос о причинах снижения pH ниже 0,9. Это может произойти из-за отсутствия непосредственного контакта измерительного электрода с поверхностью слизистой оболочки желудка, в том числе через жидкую прослойку (например, в газовом пузыре желудка), или при нарушении контакта электрода сравнения с кожей. Полученные при этом данные считают недостоверными. Участки суточной pH-граммы, на которых присутствуют величины pH в диапазоне от 0,3 до 0,8, необходимо исключать при математической обработке для каждого измерительного электрода pH-зонда в отдельности [14].

В настоящее время выделяют следующие виды интрагастральной pH-метрии:

- экспресс-pH-метрия (15–20 мин);
- кратковременная pH-метрия (2–3 ч);
- pH-метрия с использованием радиокапсул;
- эндоскопическая pH-метрия;
- продолжительная pH-метрия (24–48 ч).

При проведении *экспресс-pH-метрии* определяют только базальный уровень кислотности, т. е. устанавливают наличие или отсутствие соляной кислоты и регистрируют уровень pH в теле желудка. *Кратковременную pH-метрию* используют для исследования кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка в базальных условиях и после стимуляции. Основным функциональным тестом при кратковременной внутрижелудочной pH-метрии является щелочной тест Ноллера. *Интрагастральная pH-метрия с использованием свободно перемещающихся радиокапсул* не нашла широкого применения в клинической практике, так как имеет два серьёзных недостатка: капсулы очень быстро проходят через клинически значимые участки

ЖКТ (например, тело желудка), а также сложно точно определить место расположения капсулы. *Эндоскопическую pH-метрию* проводят непосредственно во время гастроскопии с помощью специального эндоскопического pH-зонда, который вводят через инструментальный канал эндоскопа. Она позволяет оценить кислотообразующую и кислотонейтрализующую функции желудка. Полученные данные необходимо сравнивать с нормой для стимулированной секреции, так как сама процедура эндоскопии является стимулятором кислотопродукции [10].

Из методов внутриваршовой pH-метрии в арсенале врача имеется система pH-мониторирования с использованием радиокапсул, крепящихся на стенку пищевода, которую используют при диагностике ГЭРБ. Однако она не нашла широкого применения в клинической практике из-за высокой стоимости исследования.

Продолжительная (суточная) pH-метрия является адекватным и информативным методом исследования кислотности. Наиболее доступный метод — интрагастральная и внутриваршковая 24-часовая pH-метрия, которую можно выполнить на приборе «Гастроскан 24» производства отечественной компании «Исток-Система» с применением зондов с тремя pH-датчиками (расположение которых друг относительно друга зависит от целей исследования) как с внутриваршковыми, так и с накожными электродами сравнения.

Показания к проведению суточной pH-метрии:

- ГЭРБ;
- язвенная болезнь желудка и ДПК;
- функциональная диспепсия, различные формы хронического гастрита;
- болезнь Золлингера–Эллисона;
- перед проведением оперативного вмешательства и после выполнения резекции желудка.

Продолжительная pH-метрия желудка позволяет:

- оценить базальную кислотообразующую* функцию желудка, в частности воздействие таких факторов, как приём пищи, курение и т. д.;
- определить суточный ритм секреции соляной кислоты в желудке;

* Кислотообразующая зона — тело желудка, базальная секреция — секреторная функция париетальных клеток в межпищеварительный период.

- оценить кислотонейтрализующую функцию желудка**;
- оценить эффективность действия различных групп препаратов на секреторную активность желудка (*ингибиторы протонной помпы* — ИПП, антациды и т. д.);
- осуществить индивидуальный подбор лекарственных средств, исходя из суточного ритма секреции соляной кислоты у конкретного больного;
- выявить резистентность к различным антисекреторным препаратам;
- определить наличие ночных «кислотных прорывов»;
- оценить функциональное состояние желудка до и после оперативных вмешательств;
- диагностировать наличие *дуоденогастральных рефлюксов* (ДГР);
- рассчитать время консумции*** желудка.

24-часовая рН-метрия пищевода позволяет выявить наличие кислых *гастроэзофагеальных рефлюксов* (ГЭР), их взаимосвязь с симптомами (изжога), зависимость их появления от приёма пищи, положения тела, физической нагрузки и т. д., оценить эффективность проводимой антисекреторной терапии, лечения антацидами, адсорбентами у пациентов с типичными проявлениями ГЭРБ. Мониторирование рН проводят также пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ (некардиальные боли в груди, бронхоспазм или приступ бронхиальной астмы, не купирующийся базисной терапией, охриплость, хронический кашель, ларингит, фарингит, гранулёмы голосовых связок), что дает возможность определить возможную взаимосвязь ГЭР и симптомов, а в ряде случаев оценить ответ на провокационные тесты. Проведение суточной рН-метрии показано с целью оценки эффективности терапевтического лечения, а также до и после фундопликации для контроля хирургического антирефлюксного лечения [16].

Эту методику не применяют в тех случаях, когда противопоказаны любые инвазивные зондовые манипуляции. Использование современных зондов позволило сократить список противопоказаний. При назначении пациенту исследования следует соблюдать ряд ограничений: диагностическая и лечебная эффективность процедуры должны быть выше опасности развития осложнений, результат диагностического исследования должен иметь практическое применение при определении тактики лечения больных.

Вопрос о целесообразности проведения исследования решают индивидуально при наличии

болезней полости носа, рта, глотки, когда существует препятствие для введения зонда, острых деструктивных эзофагитов, аневризмы аорты, упорного кашля и рвоты, выраженной коагулопатии, сердечно-сосудистых заболеваний, при которых противопоказана стимуляция блуждающего нерва, а также при тяжелом общем состоянии пациента.

В литературе не описаны случаи возникновения осложнений как следствия выполнения самой процедуры рН-метрии, но при нарушении методики подготовки пациента и введения зонда или несоблюдении техники дезинфекции зондов возможны травма и/или кровотечение из полости носа или глотки, трахеальная интубация, травма и/или перфорация пищевода, желудка, бронхоспазм, заражение обследуемого при нарушении техники обработки катетеров и др.

За 48 ч до проведения исследования, если позволяет состояние пациента, необходимо отменить препараты, изменяющие функцию пищевода, такие как нитраты, блокаторы кальциевых каналов, прокинетики, антихолинэргические, седативные препараты, а также ИПП и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, за исключением случаев контроля эффективности проводимой терапии. За 12 ч до проведения исследования пациент не должен принимать пищу, курить. Приём жидкостей запрещается за 3–4 ч до исследования.

Катетер вводят пациенту трансназально в положении сидя. Перед введением катетера в качестве местной анестезии при необходимости возможно орошение полости носа спреем лидокаина. Орошение глотки не рекомендуется, так как ее анестезия затрудняет введение зонда вследствие подавления глоточного и кашлевого рефлюксов. Для облегчения ввода катетера рекомендуется смочить его водой. В зависимости от поставленных целей исследования рН-датчики устанавливают в определённом положении относительно *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС). Так, у пациентов с ГЭРБ один из датчиков всегда устанавливают в пищеводе на 5 см выше верхнего края НПС, второй — в кардиальном отделе желудка, третий датчик, в зависимости от модификации зонда, — в антральном отделе желудка или в пищеводе на 17 см выше верхнего края НПС. До введения зонда рекомендуется выполнить исследование двигательной функции пищевода и определить уровень расположения НПС или, если манометрию не проводили, после введения зонда провести рентгенологический контроль расположения датчиков. При необходимости осуществляют коррекцию положения зонда.

Пациент должен вести дневник, в котором он регистрирует время приёма пищи, симптомы и горизонтальное положение, либо фиксирует

** Кислотонейтрализующая зона — антральный отдел желудка.

***Время консумции желудка — это то время, в течение которого показатели рН-метрической кривой возвращаются к исходным значениям (до приёма пищи)

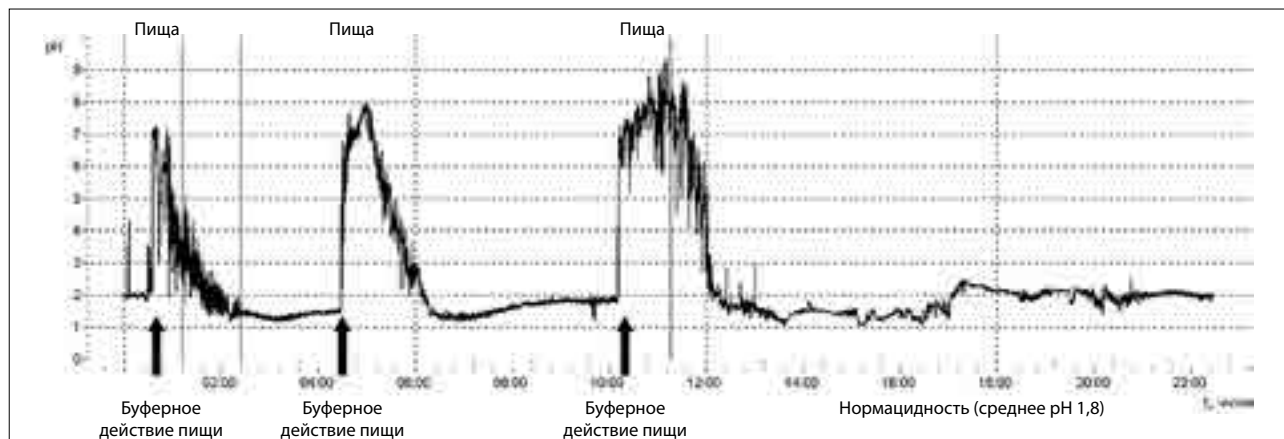


Рис. 1. 24-часовая pH-грамма тела желудка (норма) (собственные данные).

Fig. 1. 24-hour pH-metry chart of the stomach body (normal values) (original data).

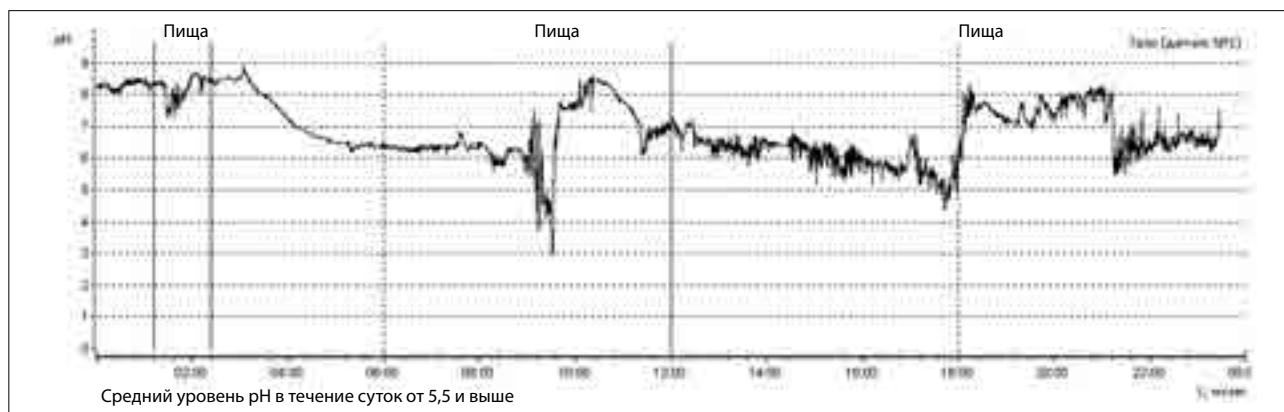


Рис. 2. pH-грамма тела желудка пациентки М., 20 лет: гипацидность желудочного сока, базальный уровень pH 5,0–5,9 (собственные данные).

Fig. 2. pH-metry chart of the stomach body of the patient M., 20 years, gastric hypoacidity, basal pH level 5,0–5,9 (original data).

эти данные с помощью кнопок на панели аппарата во время записи исследования. Запись проводят в течение суток, после чего зонд извлекают. Результаты исследования переносят в базу данных компьютера, окончательный подсчет показателей pH проводится автоматически с помощью компьютерной программы.

При визуальном анализе pH-метрической кривой можно определить уровень кислотности в желудке, буферное действие пищи, наличие или отсутствие ДГР. Следует отметить, что более корректно говорить именно о ДГР, а не о щелочном рефлюксе, так как «чистый» щелочной рефлюкс может быть только при полном прекращении секреции соляной кислоты, которое возможно после тотальной гастрэктомии. Оценивают время консумции желудка после приема пищи (это то время, которое необходимо для возврата показателей pH к исходным значениям), косвенно характеризующее моторно-эвакуаторную функцию желудка. Анализируя pH-грамму, врач также

может оценить эффективность действия лекарственных средств и определить рациональное время их приема пациентом.

На рис. 1 представлены результаты суточного мониторинга pH в теле желудка, осуществленного на отечественном компьютерном приборе «Гастроскан-24». Окончательный подсчет показателей pH врач проводит автоматически с помощью компьютерной программы. На данном графике зарегистрированы показатели, характеризующие нормальный уровень кислотности в желудке (1,6–2,5 в теле), на основании чего можно констатировать наличие у пациента нормацидности желудочного сока. Характеристикой нормального действия пищи является подъем pH-метрической кривой от первоначального значения более чем на 4,0, а продолжительность буферного действия составляет не менее 15–20 мин. Таким образом, буферное действие пищи на представленной pH-грамме также соответствует норме.

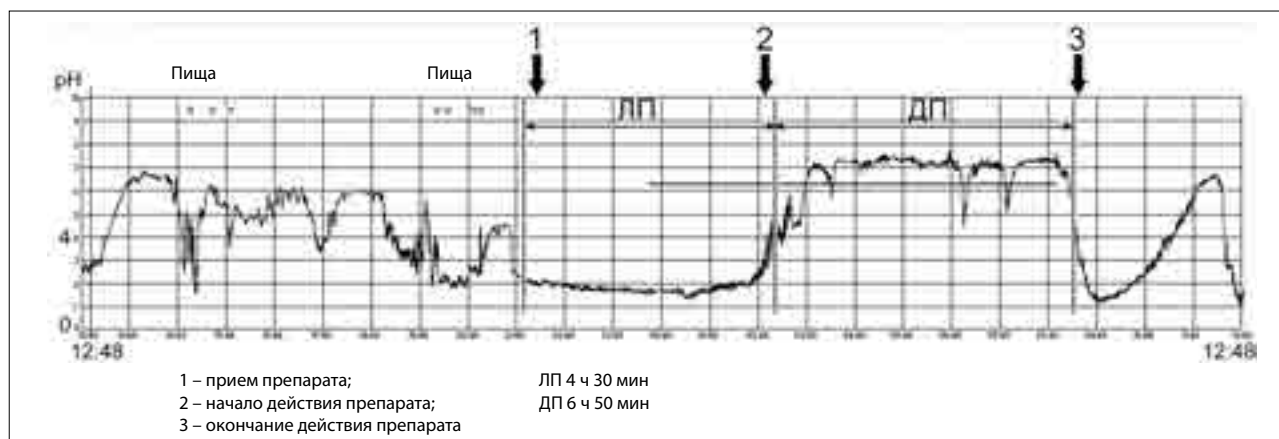


Рис. 3. pH-грамма: характеристика действия антисекреторного лекарственного препарата (собственные данные).

Fig. 3. pH-metry chart, demonstrating the effect of antisecretory pharmaceutical (original data).

Пациентам, у которых заподозрен атрофический гастрит, рекомендуется выполнить pH-метрию для определения сохранности секреторной функции желудка. На рис. 2 представлена pH-метрическая кривая пациентки М., 20 лет, которая находилась под наблюдением в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (директор клиники — академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (далее — Клиника пропедевтики внутренних болезней) по поводу атрофического гастрита, подтверждённого результатами pH-метрии желудка. По результатам pH-метрии установлено повышение pH до 5,0–5,9, что свидетельствует о гипацидности желудочного сока [11]. Больная предъявляла жалобы на тяжесть и дискомфорт в эпигастальной области и изжогу, возникающую после приёма пищи. Для осуществления индивидуального подбора необходимого лекарственного препарата пациентам с атрофическим гастритом, предъявляющим «пищеводные» жалобы, следует выполнять суточную pH-импедансометрию пищевода для исключения слабощелочных и слабокислых рефлюксов [17].

pH-метрия позволяет врачу правильно определить начало и продолжительность действия препарата, что даёт возможность осуществить *подбор препарата* и определить наиболее рациональное *время приёма лекарства*. При анализе действия антисекреторных лекарственных средств исследователь изучает время приёма лекарственного препарата, начало его действия (подъём pH-метрической кривой до 4,0 и выше), окончание действия препарата (снижение pH-метрической кривой ниже 4,0). Различают *латентный период* (ЛП) действия препарата, который на графике представлен отрезком времени от момента приёма препарата до начала его действия, и *время действия препарата* (ДП) — отрезок време-

ни от начала до окончания действия препарата (рис. 3) [10].

Заживление эрозий и язв пищевода, желудка и ДПК зависит от многих факторов, одним из которых является время, в течение которого поддерживается $pH > 4,0$. Чем больше процент времени в течение суток pH сохраняется на уровне выше 4,0, тем выше вероятность эпителизации повреждённой слизистой оболочки. Таким образом, одним из показателей эффективности антисекреторных препаратов можно считать время, в течение которого в период суточного мониторирования регистрируется $pH > 4,0$ ($t_{pH > 4,0}$). Так, для рубцевания язвы желудка и ДПК необходимо поддержание $pH > 4,0$ в течение 18–20 ч в сутки (более 75% времени исследования).

Продолжительная pH-метрия также позволяет осуществлять контроль эффективности проводимой терапии.

Клинический пример.

Пациент С., 50 лет, госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней в связи с жалобами на выраженную изжогу, которая возникала преимущественно в дневные часы, жгучие боли за грудиной. При проведении *эндоскопической гастродуоденоскопии* (ЭГДС) диагностированы эрозии в антральном отделе желудка и дистальном отделе пищевода. Пациенту выполнена pH-метрия пищевода и желудка. В пищеводе выявлено большое число кислых патологических рефлюксов, индекс DeMeester повышен, а при проведении pH-метрии желудка зарегистрирована гиперацидность в его теле и кардиальном отделе. В теле желудка $pH < 1,6$ составлял 95% времени исследования (рис. 4, 5) [10].

С помощью pH-метрии также возможно *выявить резистентность* к антисекреторным препаратам. Под резистентностью к препарату понимают сохранение pH в теле желудка ниже 4,0

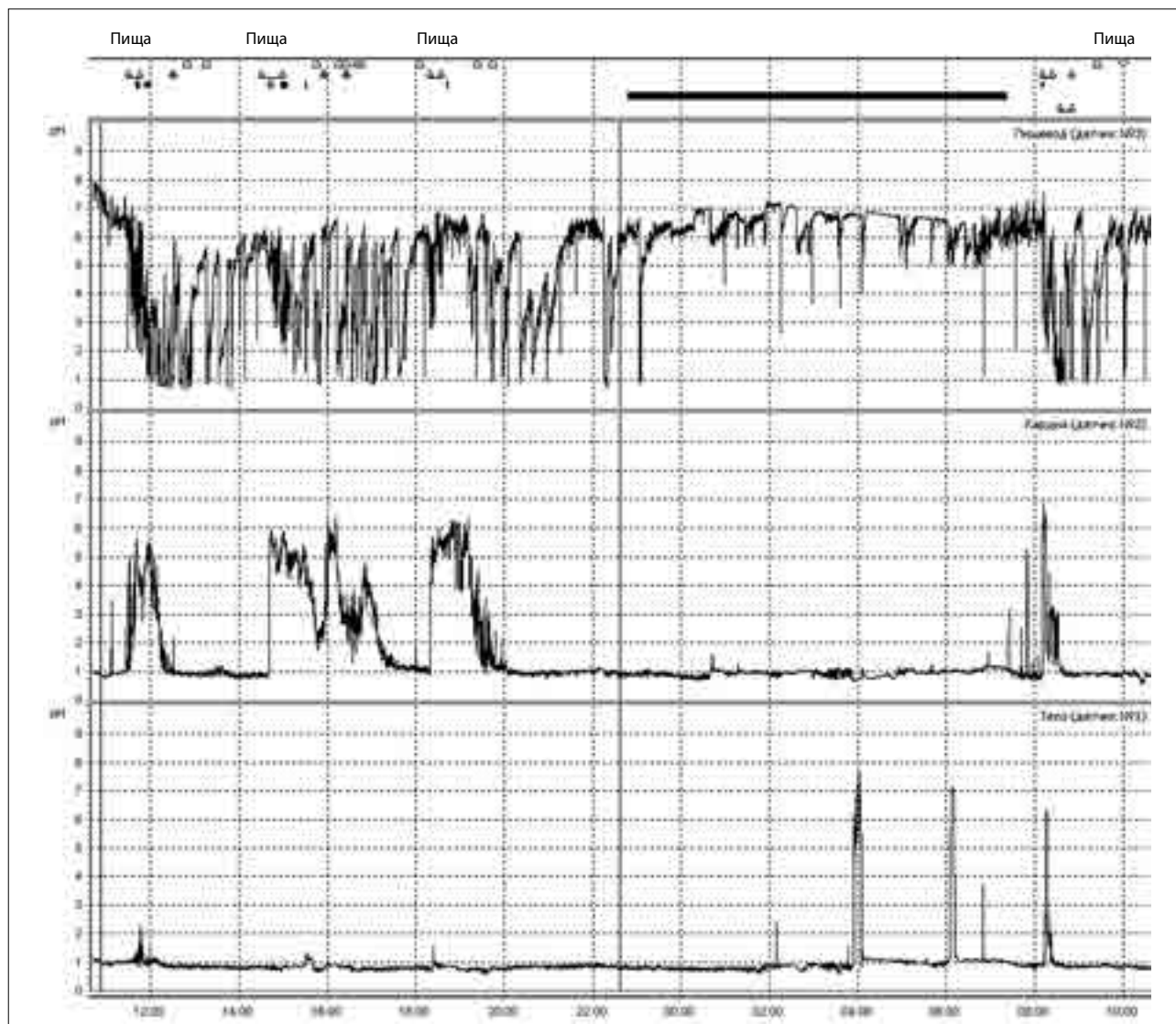


Рис. 4. pH-грамма тела желудка пациента С., 50 лет (собственные данные).

Fig. 4. pH-metry chart of the stomach body of the patient S., 50 years (original data).

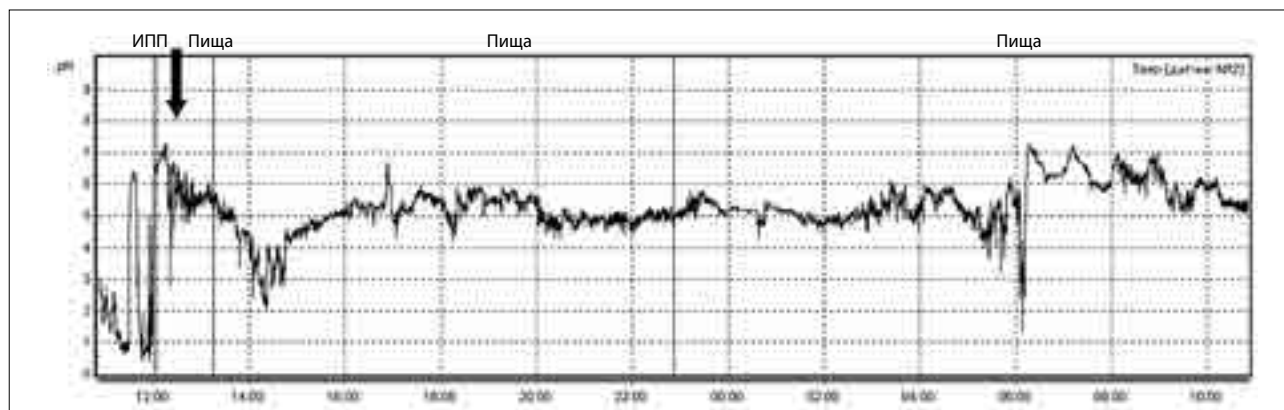


Рис. 5. pH-грамма тела желудка пациента С., 50 лет: контроль эффективности проводимого лечения (собственные данные).

Fig. 5. pH-metry chart of the stomach body of the patient S., 50 years: control of the treatment efficacy (original data).



Рис. 6. pH-грамма тела желудка пациента К., 34 лет: резистентность к блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов (собственные данные).

Fig. 6. pH-metry chart of the body of stomach of the patient K., 34 years with H_2 -histamine blockers resistance (original data).

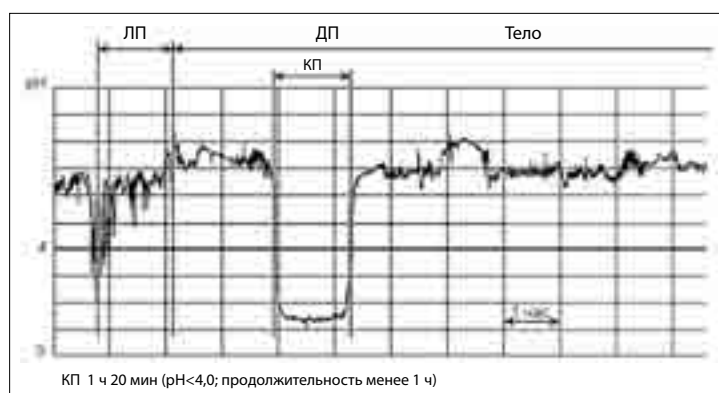


Рис. 7. pH-грамма ночного «кислотного прорыва» (КП) при приёме ИПП (собственные данные).

Fig. 7. pH-metry chart of the night «acid breakthrough» of the background of PPI treatment (original data).

в течение более 12 ч на фоне лечения препаратом в стандартных дозах.

Клинический пример.

Пациенту К., 34 лет, предъявлявшему жалобы на тяжесть и дискомфорт в эпигастриальной области, возникающие после приёма пищи и тошноту, на основании результатов ЭГДС и отрицательного кло-теста на наличие *Helicobacter pylori* врач в поликлинике поставил диагноз функциональной диспепсии (эпигастриальный болевой синдром) и назначил терапию блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов в стандартной дозе. Спустя 2 нед после начала лечения пациент не отметил положительной динамики клинических проявлений. Он обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней, где на фоне приёма антисекреторного препарата была проведена интрагастральная суточная pH-метрия. На pH-грамме зарегистрирована гиперацидность в теле желудка ($pH < 1,6$), т.е. у пациента была выявлена резистентность к препаратам данной группы (рис. 6) [10]. После назначения антисекреторного препарата другой группы (ИПП) пациент отметил выраженную положительную динамику.

pH-метрия позволяет врачу выявить ночной «кислотный прорыв», который может наблюдаться при приёме ИПП (рис. 7). «Кислотным прорывом» считают pH в желудке ниже 4,0 продолжительностью не менее 1 ч [10].

Ещё одно показание к проведению 24-часовой регистрации интрагастрального pH — выявление ДГР. Такие рефлюксы, если они сохраняются в течение длительного времени, могут привести к развитию хронического гастрита и атрофии слизистой оболочки, сопровождающихся формирова-

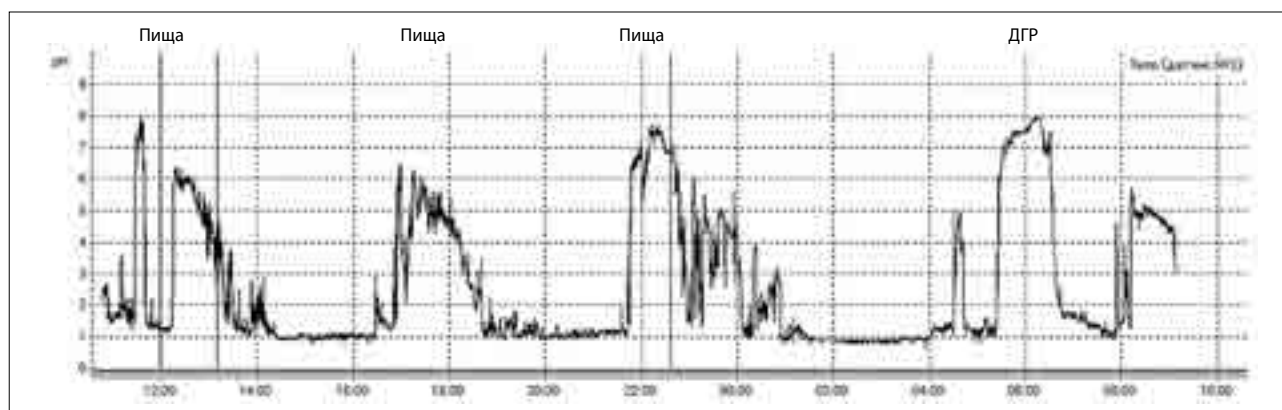


Рис. 8. pH-грамма тела желудка пациента Д., 48 лет: ДГР в ночные и утренние часы (собственные данные).

Fig. 8. pH-metry chart of the stomach body of the patient D., 48 years: DGR at night time and morning hours (original data).

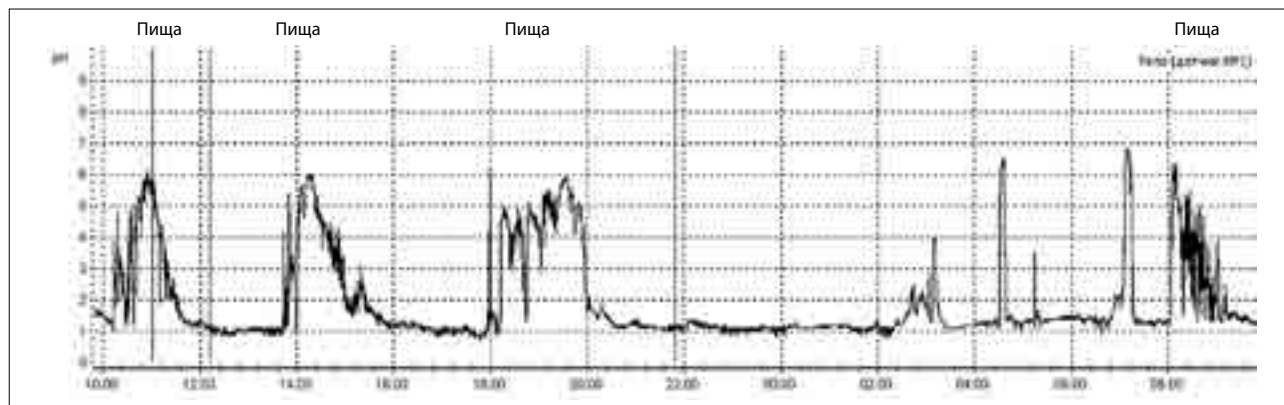


Рис. 9. pH-грамма тела желудка пациента Д., 48 лет, на фоне проводимого лечения диоктаэдрическим смектитом: минимальные проявления ДГР в утренние часы (собственные данные).

Fig. 9. pH-metry chart of the stomach body of the patient D., 48 years, receiving treatment by dioctaedric smectite (original data).

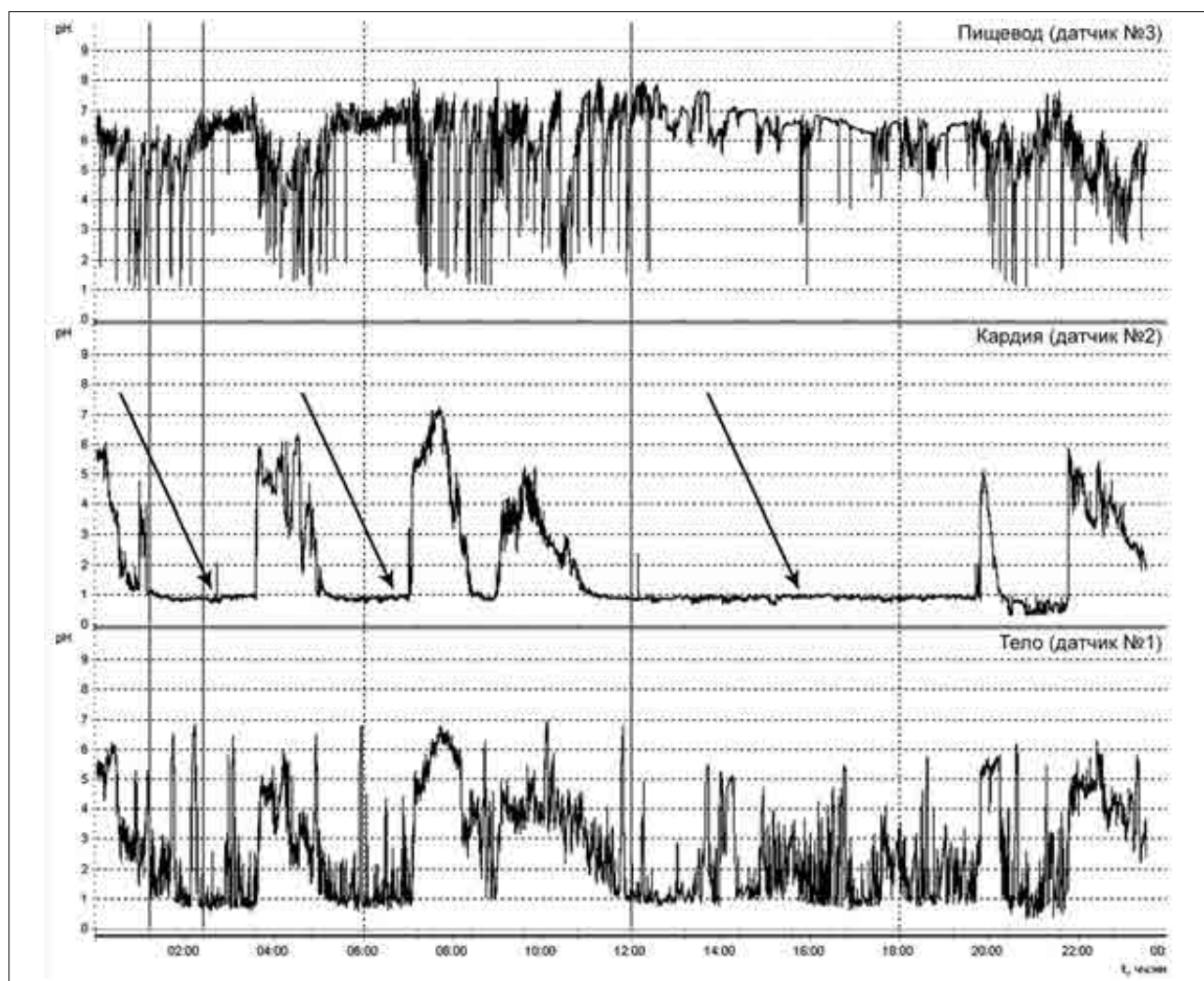


Рис. 10. pH-граммы пищевода и желудка больного Б., 51 года. Состояние после резекции $\frac{2}{3}$ желудка по Бильрот II в модификации по Ру по поводу язвенной болезни ДПК со стенозированием и циркулярной язвой, осложнённой повторными кровотечениями и пенетрацией в окружающие ткани (собственные данные).

Fig. 10. pH esophageal and stomach pH-metry chart of the patient B., 51 years. Postgastrectomy state: Billroth-II resection of the two thirds of the stomach, Roux-en-Y variant for stenosing duodenal peptic ulcer disease and circular duodenal ulcer complicated by recurrent bleeding and penetration into surrounding tissues (original data).

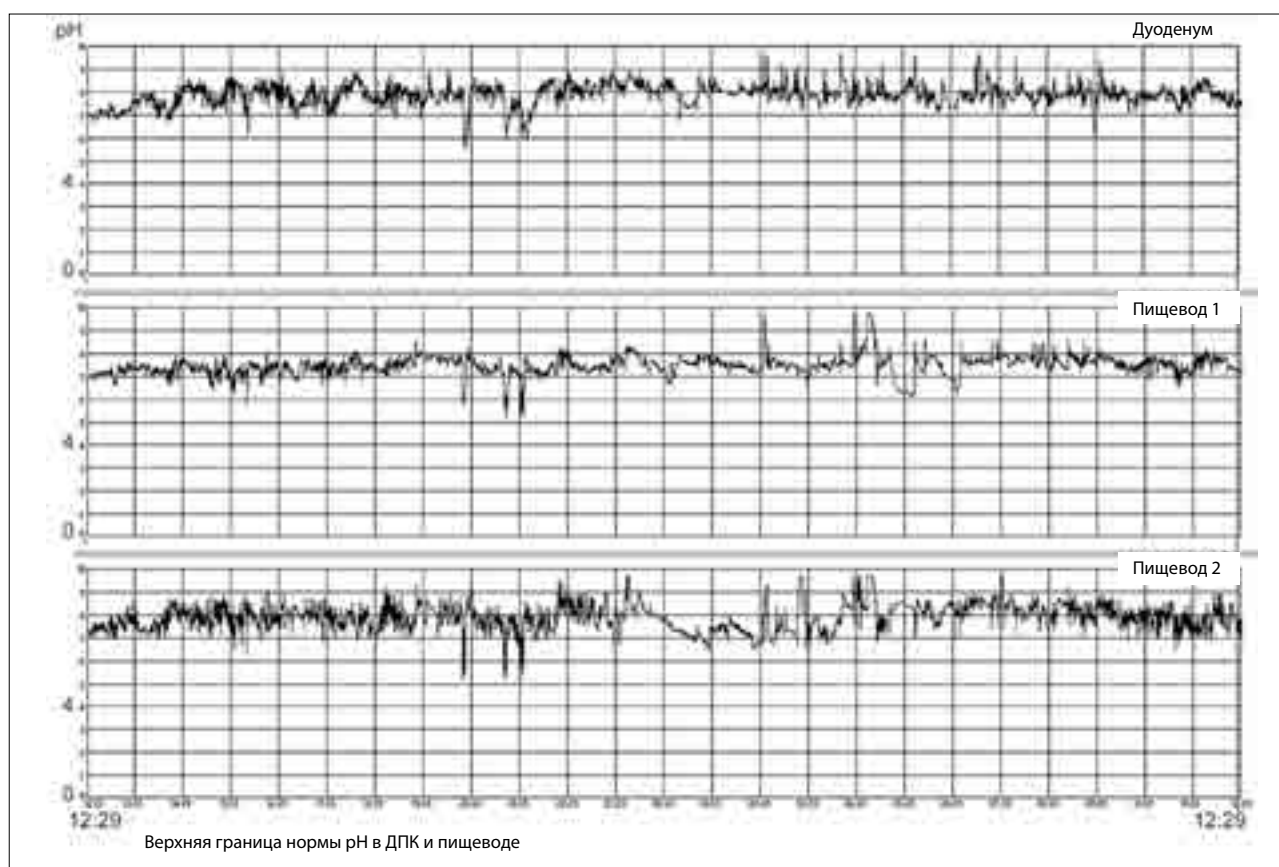


Рис. 11. рН-грамма пациентки С., 69 лет: состояние после гастрэктомии (эзофагоjejуноанастомоз) (собственные данные).

Fig. 11. pH-metry chart of the patient S., 69 years, postgastrectomy state (esophagojejunal anastomosis) (original data).

нием кишечной метаплазии, дальнейшим прогрессированием пролиферативных процессов и возможным развитием дисплазии различной степени выраженности. ДГР определяют как увеличение рН тела желудка выше 5,0 (до 8,0), не связанное с приёмом пищи. ДГР считают выраженным, если длительность всех ДГР превышает 10% времени мониторингирования рН в теле желудка. На рис. 8 представлена рН-грамма пациента Д., 48 лет, находившегося под наблюдением в Клинике пропедевтики внутренних болезней. При поступлении больной предъявлял жалобы на тяжесть и дискомфорт в эпигастриальной области, периодически возникающую изжогу. При проведении суточной рН-метрии в теле желудка выявлены гиперацидность и продолжительные выраженные ДГР, преимущественно в ночные и утренние часы [10].

На основании результатов рН-метрии пациенту был назначен курс терапии адсорбентом (диоктаэдрический смектит) по 1 пакету 3–4 раза в день после еды (через 1,5 ч) и на ночь. При контрольной рН-метрии через 2 нед выявлены минимально выраженные проявления ДГР в утренние часы (рис. 9). Непрерывный курс лечения составил 1 мес. Далее была назначена поддерживающая терапия по 1 пакету на ночь.

После резекции желудка, особенно при сохраняющихся жалобах пациента, необходимо оценить функциональное состояние культи желудка с целью решения вопроса о целесообразности назначения антисекреторной терапии.

Клинический пример [10].

Пациент Б., 51 года, находился в Клинике пропедевтики внутренних болезней с диагнозом «болезнь оперированного желудка: резекция $\frac{2}{3}$ желудка по Бильрот II в модификации по Ру по поводу язвенной болезни ДПК со стенозированием и циркулярной язвой, осложнённой повторными кровотечениями и пенетрацией в окружающие ткани и органы (желчный пузырь, гепатодуоденальную связку, головку поджелудочной железы); язва анастомоза; острые множественные язвы отводящей петли; гастрит культи желудка; ГЭРБ; эрозивный эзофагит».

При обращении в Клинику пациент предъявлял жалобы на выраженную изжогу и боли в эпигастриальной области. При проведении суточной рН-метрии пищевода (рис. 10, верхний график) выявлены частые патологические ГЭР, а данные, полученные при регистрации рН в культе желудка, свидетельствовали о сохранённой секреторной

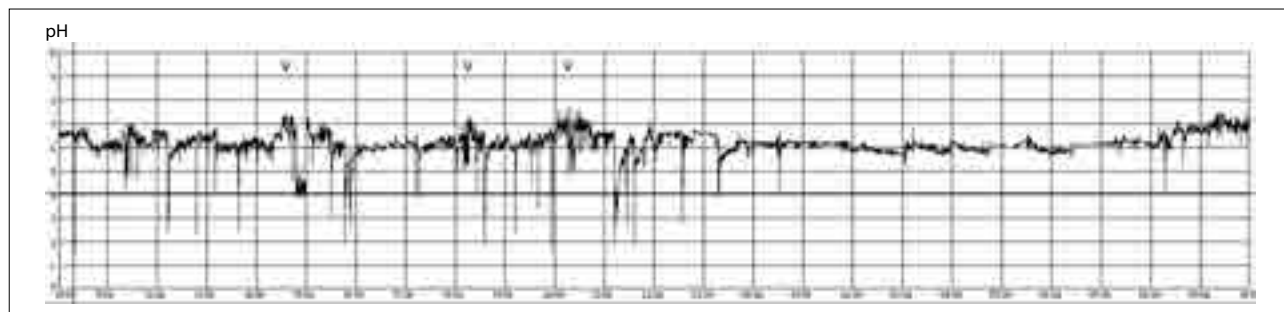


Рис. 12. pH-грамма пищевода здорового добровольца М., 34 лет (собственные данные).

Fig. 12. Esophageal pH-metry chart of the healthy volunteer M., 34 years (original data).

Таблица 2

Показатели DeMeester для пищевода (здоровый доброволец М., 34 года)

Показатель	Время с $\text{pH} \leq 4,0$, %			Число ГЭР с $\text{pH} \leq 4,0$	Число ГЭР продолжительностью ≥ 5 мин	Максимальная продолжительность ГЭР
	общее	в положении стоя	в положении лежа			
Норма	4,5	8,4	3,5	46,9	3,5	00:19:48
Пациент	1	1	0	18	0	00:03:00

активности клеток стенки желудка (стрелки на среднем графике). В области еюногастроанастомоза зарегистрированы частые эпизоды закиснения (нижний график).

Всегда ли нужна антисекреторная терапия? Отсутствие «точки приложения» для нее у пациентов с выраженной изжогой после тотальной гастрэктомии подтверждается показателями pH-граммы пищевода и тонкой кишки.

Клинический пример.

Пациентка С., 69 лет, обратилась в Клинику с жалобами на изжогу, развившуюся спустя несколько месяцев после гастрэктомии. Пациентка самостоятельно принимала антисекреторные препараты из группы ИПП. После гастрэктомии возникновение изжоги связано с желчным рефлюксом, что подтверждается данными pH-граммы: pH в среднем составляет 8,0, что соответствует pH желчи (pH желчи: пузырная 6,5–7,3, печёночная 7,3–8,0) и панкреатического сока (pH 7,5–9,0) (рис. 11) [10].

Для оценки результатов 24-часовой pH-метрии пищевода в 1985 г. L.F. Johnson и T.R. DeMeester [18] был предложен показатель, который служит критерием наличия патологического рефлюкса у пациентов с ГЭРБ (обобщённый показатель DeMeester). Следует отметить, что показатель DeMeester не рассчитывают при проведении кратковременной pH-метрии, он действителен при записи в течение не менее 23 ч. В норме показатель не превышает 14,72.

При расчёте обобщённого показателя используют следующие данные:

- общий процент времени суток, в течение которого регистрируют $\text{pH} < 4,0$;
- процент времени суток, в течение которого регистрируют $\text{pH} < 4,0$ в горизонтальном положении пациента;
- процент времени, в течение которого регистрируют $\text{pH} < 4,0$ в вертикальном положении пациента;
- общее число рефлюксов с $\text{pH} < 4,0$ за сутки;
- число рефлюксов с $\text{pH} < 4,0$ продолжительностью более 5 мин за сутки;
- длительность наиболее продолжительного рефлюкса за сутки.

Следует обращать внимание на корреляцию перечисленных выше параметров с приёмом пищи, горизонтальным положением, курением, симптомами, наблюдающимися у пациента. В норме у здорового человека могут отмечаться ГЭР (физиологические рефлюксы). Они возникают, как правило, после приёма пищи, непродолжительные, бессимптомные, не сопровождаются отрыжкой, редко регистрируются во время сна, общее время снижения pH за сутки не превышает 1 ч (или 4,5% времени исследования), а число — не более 50 за сутки.

Увеличение продолжительности периода закиснения и количества рефлюксов продолжительностью более 5 мин свидетельствует о снижении пищевода клиренса, которое может быть проявлением гипомоторной дискинезии пищевода: уровень pH ниже 4,0, кислая среда агрессивная и способствует возникновению эрозивно-язвенных поражений, метаплазии слизистой оболочки пищевода.

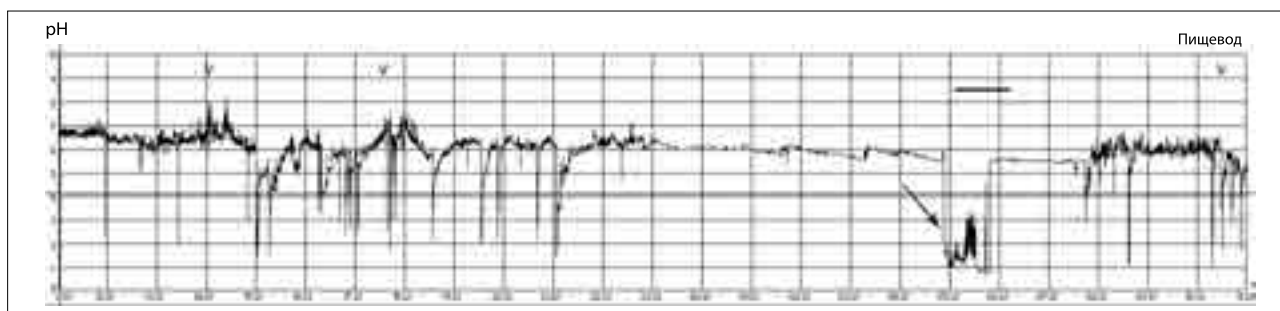


Рис. 13. pH-грамма больного К., 40 лет (до лечения). Стрелкой указан продолжительный кислый ГЭР, черная линия — боли в груди. SI (боли) положительный (собственные данные).

Fig. 13. pH-metry chart of the patient K., 40 years (prior to onset of treatment). V — meal, long acidic GER (arrow), the black line — chest pain. SI (pain) is positive (original data).

Таблица 3

Показатели DeMeester для пищевода (пациент К., 40 лет)

Показатель	Время с $\text{pH} \leq 4,0$, %			Число ГЭР с $\text{pH} \leq 4,0$	Число ГЭР продолжительностью ≥ 5 мин	Максимальная продолжительность ГЭР
	общее	в положении стоя	в положении лежа			
Норма	4,5	8,4	3,5	46,9	3,5	00:19:48
Пациент	8,3	1	10	28	1	01:03:16

Индекс DeMeester 20,91. SI = 100%, SSI = 11%, SAP = 95% (боли в груди).

График нормальной pH-граммы пищевода представлен на рис. 12, а числовые показатели pH-граммы — в табл. 2. Средний показатель pH 6,0–7,5, в дневное время после приема пищи регистрируют немногочисленные кратковременные бессимптомные кислые рефлюксы, в ночное время кислых рефлюксов нет, показатели в норме.

При выявлении связи кислых рефлюксов с симптомами рассчитывают следующие показатели:

— индекс симптома — (index symptom, SI) — процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. Связь считается установленной, если SI 50% и более;

— индекс чувствительности симптома (symptom sensitivity index, SSI) — процент рефлюксов, вызвавших симптомы данного типа, по отношению к общему числу рефлюксов, зафиксированных во время исследования. SSI рассчитывают для каждого типа симптома отдельно. Считается, что симптом чувствителен к рефлюксам, если SSI 10% и более;

— вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (symptom association probability, SAP) — характеристика, которая статистически более корректно, чем SI и SSI, устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Связь между рефлюксами и симптомами считается установленной, если SAP 95% и более [8].

Расширенный диагностический поиск требуется при обследовании пациентов с *внепищеводными проявлениями ГЭРБ*.

Клинические примеры.

Пациент К., 40 лет, обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней с жалобами на эпизодические боли в области сердца, возникающие при значительной физической нагрузке (занимается в спортзале тяжелой атлетикой) и в горизонтальном положении, не купирующиеся нитроглицерином. Обследован кардиологом, нарушений функций сердечно-сосудистой системы не выявлено. При проведении ЭГДС диагностирован катаральный рефлюкс-эзофагит. Согласно результатам исследования двигательной функции пищевода, давление покоя НПС снижено (9 мм рт. ст.), зарегистрированы преходящие расслабления НПС. Пациенту назначена суточная pH-метрия пищевода. Результаты исследования представлены на рис. 13 и в табл. 3.

Таким образом, при исследовании выявлено повышение индекса DeMeester, положительные SI, SSI и SAP между болями в груди и рефлюксом, т. е. доказано, что боли в груди вызваны кислым рефлюксом и служат внепищеводным проявлением ГЭРБ. Через 2 нед после назначения антисекреторной терапии пациент отметил улучшение самочувствия (боли отсутствовали), ему было выполнено контрольное суточное мониторирование pH (рис. 14), при котором кислые рефлюксы не зарегистрированы.

Больная Н., 50 лет, обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней с жалобами на кашель, усиливающийся в положении лежа. Обследована отоларингологом, выявлен

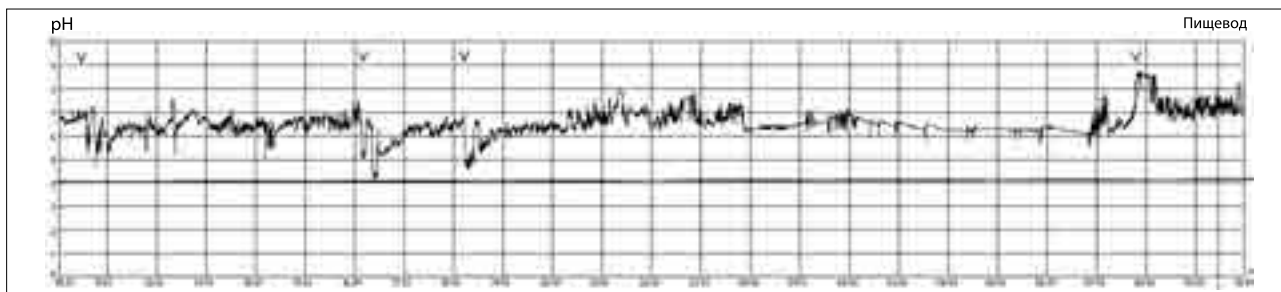


Рис. 14. pH-грамма больного К., 40 лет, на фоне антисекреторной терапии: кислые рефлюксы ($\text{pH} < 4,0$) не зарегистрированы (собственные данные).

Fig. 14. pH-metry chart of the patient K., 40 years, of the background of antisecretory therapy. No acidic refluxes ($\text{pH} < 4,0$) registered (original data).

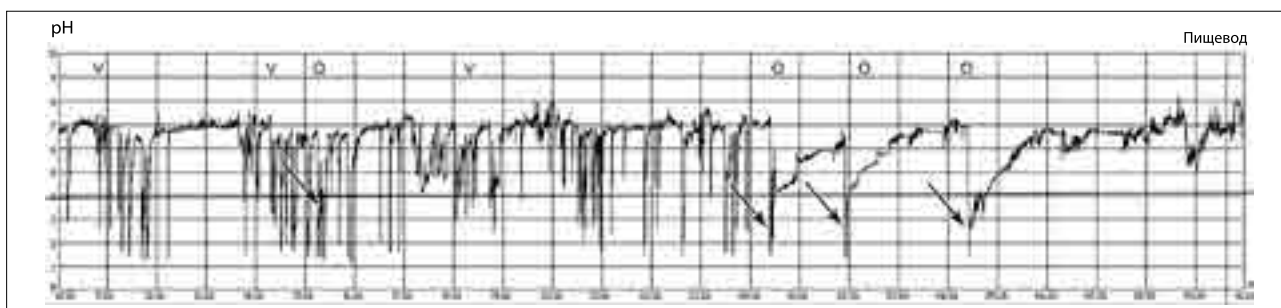


Рис. 15. pH-грамма больной Н., 50 лет: многочисленные кислые рефлюксы ($\text{pH} < 4,0$). О — кашель; стрелками указаны ГЭР (собственные данные).

Fig. 15. pH-metry chart of the patient N., 50 years: multiple acidic refluxes ($\text{pH} < 4,0$). O — coughing. Arrows indicate GER (original data).

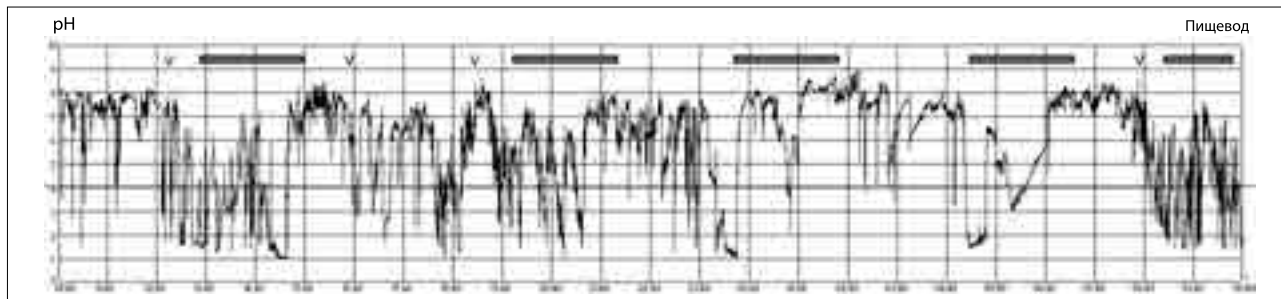


Рис. 16. pH-грамма пациента с ГЭРБ и эрозивным эзофагитом (собственные данные).

Fig. 16. pH-metry chart of the patient with GERD and erosive esophagitis (original data).

хронический фарингит, назначено местное лечение антисептиками и антибиотиками, которое не дало эффекта. При проведении pH-метрии диагностированы кислые ГЭР, сопровождающиеся кашлем (SI положительный) (рис. 15).

При проведении pH-метрии у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом обычно выявляют продолжительные кислые ГЭР, часто возникающие ре-рефлюксы, признаки замедления пищевода-ного клиренса, наиболее выраженные в горизонтальном положении (рис. 16).

Таким образом, учитывая широкую распространенность кислотозависимых заболеваний и возникновение тяжёлых осложнений, необходимо внедрять в медицинскую практику современные методы диагностики этих состояний.

Среди основных диагностических методов исследования ЖКТ pH-метрия, несомненно, является «золотым стандартом» в диагностике кислотозависимых заболеваний и ДГР. Этот метод исследования позволяет определить эффективность антисекреторных, антацидных и адсорбирующих препаратов, выявить резистентность к проводимой терапии. ДГР является причиной развития хронического гастрита и атрофии слизистой оболочки, сопровождающихся развитием кишечной метаплазии и дисплазии различной степени выраженности, прогрессированием пролиферативных процессов, поэтому врачу всегда необходимо определить состав рефлюктата, чтобы назначить пациенту соответствующее лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Батыгин В.Н., Девятков Н.Д., Линар Е.Ю. и др. Зонд для определения активности водородных ионов биологических сред. Авт свид СССР № 296346-1969 г. [Batygin V.N., Devyatkov N.D., Linar Ye.Yu. et al. A probe for hydrogen ions activity measurement in biological environments. USSR author's certificate No. 296346 - 1969.]
2. Ивашкин В.Т. Значение радиотелеметрического исследования интрагастрального и интрадуоденального pH для оценки эффективности действия антацидов и атропина у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1970. 187 с. [Ivashkin V.T. The role of radio telemetric investigation of intragastric and intraduodenal pH for an assessment of efficacy of antacids and atropine effect at patients with chronic stomach and duodenal diseases: MD degree thesis. Sciences. L.; 1970. 187 pages.]
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. М.: Триада-Х; 2000. 179 с. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Esophageal diseases. M.: Triada-X; 2000. 179 p.]
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(5):1-11. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Mayev I.V. Physiological bases of motor and gastrointestinal evacuatory function. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(5):1-11.]
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. В двух томах. М.: Шико; 2011. 608 с. и 624 с. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Barret's esophagus. In two volumes. M.: Shiko; 2011. 608 p and 624 p.]
6. 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. Клинические рекомендации. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М.; 2014. [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., Kucheryavyy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybysheva V.O. Clinical guidelines. Gastroesophageal reflux disease / Russian gastroenterological association. M.; 2014].
7. Линар Е.Ю. Автоматическая регистрация концентрации ионов водорода в желудке. Вопросы клиники и лечения злокачественных новообразований 1959;6:239-46. [Linar Ye.Yu. Automatic registration of hydrogen ion concentration in the stomach. Issues of clinical presentation and treatment of malignant neoplasms 1959; 6:239-46].
8. Ратпопорт С.И., Лахшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова. М.; 2005. 207 с. [Rappoport S.I., Lakshin A.A., Rakitin B.V., Trifonov M.M. pH-metry of the esophagus and stomach at upper gastrointestinal diseases/ ed.: academician of the Russian Academy of Medical Science Komarov F.I. M.; 2005. 207 p].
9. Сторонова О.А. Структурные и метаболические характеристики загрудинной боли эзофагогенного происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011. 24 с. [Storonova O.A. Structural and metabolic features of retrosternal pain of esophageal origin: author's abstract. MD degree thesis. M.; 2011. 24 p].
10. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной pH-метрии: Пособие для врачей / Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.; 2015. 16 с. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. Long-term intragastric pH-metry for the practical doctor: manual for physicians. / ed.: academician of the Russian Academy of Sciences, prof. Ivashkin V.T. 2nd ed. M.; 2015. 16 p].
11. Трухманов А.С. Клинические перспективы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 1:59. [Trukhmanov A.S. Clinical perspectives of diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 1:59].
12. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008. 41 с. [Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis, treatment: MD degree thesis, author's abstract. M.; 2008. 41 p].
13. Яковлев Г.А. Основы зондовой pH-метрии в гастроэнтерологии. М.: Медицина; 2009. 176 с. [Yakovlev G.A. Basics of wired pH-metry in gastroenterology. M.: Medicine; 2009. 176 pages].
14. Яковлев Г.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С. Отклонения ниже нормальных минимальных значений pH желудочного сока. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(5)(Приложение 46):107 [Yakovlev G.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S. Subnormal deviation of gastric page. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(5)(Suppl. 46):107].
15. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am J Physiol Cell Physiol 2005 Jan; 288(1):1-19.
16. AlHabib K.F., Vedal S., Champion P., FitzGerald J.M. The utility of ambulatory pH monitoring in patients presenting with chronic cough and asthma / Can J Gastroenterol 2007 Mar; 21(3):159-63.
17. Bredenoord A.J., Baron A., Smout A.J.P.M. Symptomatic gastro-oesophageal reflux in a patient with achlorhydria. Gut 2006 Jul; 55(7): 1054-5.
18. Johnson L.F., DeMeester T.R. Development of 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy / Ed. by T.R. DeMeester and D.B. Skinner. N.Y.: Raven Press; 1985. P. 561-70.
19. Kreitner H., Pantlischko M. Studies of HC1 secretion of the stomach with the pH probe. Wien Z Inn Med 1949 Nov; 30(11):443-8.

Пегилированный интерферон альфа-2b «ПегАльтевир» в лечении хронического гепатита С

(Результаты рандомизированного клинического исследования)

М.В. Маевская¹, Е.Н. Бессонова², П.О. Богомолов³, Н.И. Гейвандова⁴,
К.В. Жданов⁵, В.Г. Морозов⁶, В.Д. Пасечников⁷, И.Ю. Хоменко⁸,
А.В. Ягода⁴, В.Т. Ивашкин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Общество с ограниченной ответственностью «Клиническая больница Центросоюза», Москва, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», г. Ставрополь, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Общество с ограниченной ответственностью Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Российская Федерация

⁷ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁸Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Pegilated interferon alpha 2b «Pegaltevir» chronic hepatitis C treatment (randomized clinical trial)

M.V. Mayevskaya¹, Ye.N. Bessonova², P.O. Bogomolov³, N.I. Geyvandova⁴, K.V. Zhdanov⁵,
V.G. Morozov⁶, V.D. Pasechnikov⁷, I.Yu. Khomenko⁸, A.V. Yagoda⁴, V.T. Ivashkin¹

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

² State healthcare institution «Sverdlovsk regional hospital No. 1», Yekaterinburg, the Russian Federation

³ Tsentrosoyuz LLC Hospital, Moscow

⁴ State government-financed healthcare institution of Stavropol region «Stavropol regional clinical center of specialized medical care», Stavropol, the Russian Federation

⁵ Federal state educational government-financed institution of higher professional education Kirov military medical academy, Ministry of defense of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶ LLC Medical company «Gepatolog», Samara, the Russian Federation

⁷ State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university» of Ministry of healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation

⁸ Municipal budgetary healthcare institution «Semashko Municipal hospital No. 1», Rostov-on-Don, the Russian Federation

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 9991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Поступила: 12.09.2016 / Received: 12.09.2016

Цель исследования. В настоящее время ответ на вопрос о полном отказе от использования пегилированного интерферона в лечении *хронического гепатита С* (ХГС) остается открытым. К положительным свойствам интерферона относятся: отсутствие способности вызывать мутации вируса гепатита С и лекарственное взаимодействие, стимуляция иммунного ответа человека. Эти качества послужили основанием для создания российского пегилированного интерферона альфа-2b под названием ПегАльтевир® (ООО «ФАРМАПАРК», Россия) и проведения рандомизированного открытого клинического исследования, которое включало два этапа: изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата ПегАльтевир® при однократном введении возрастающих доз в различных группах здоровых добровольцев — I этап; изучение эффективности и безопасности препарата ПегАльтевир® в сравнении с препаратом ПегИнtron® (Schering-Plough, США) у пациентов с ХГС в составе двойной противовирусной терапии с рибавирином (Ребетол®, Schering-Plough, США) — II этап. В данной статье приводятся результаты II этапа исследования.

Материал и методы. В исследование включено 140 взрослых пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени, ранее не получавших противовирусного лечения. Больные в возрасте от 18 до 70 лет были распределены в четыре группы. Группа 1 (основная, лечение ПегАльтевиром®/Ребетолом®) — 55 пациентов, генотип 1; группа 2 (сравнения, лечение ПегИнтроном®/Ребетолом®) — 20 пациентов, генотип 1; группа 3 (основная, лечение ПегАльтевиром®/Ребетолом®) — 47 пациентов с генотипом не-1 (2 и 3); группа 4 (сравнения, лечение ПегИнтроном®/Ребетолом®) с генотипом не-1 (2 и 3). Оценка эффективности ПегАльтевир® проводилась через 4 (*быстрый вирусологический ответ*, БВО) и 12 недель лечения (*ранний вирусологический ответ*, РВО) в группах 1 и 3 в сравнении с аналогичными показателями в группах 2 и 4 (первичные критерии эффективности оценивались у всех 140 включенных в исследование больных). Ответ на момент окончания противовирусной терапии, *устойчивый вирусологический ответ* (УВО), гистологический ответ (сравнение парных биопсий печени) служили вторичными критериями эффективности и оценивались у 129 пациентов, закончивших терапию. Анализ безопасности проводился у каждого из включенных в протокол больных, которые получили хотя бы одну дозу ПегАльтевир® в сравнении с лицами, которые получили хотя бы одну дозу ПегИнтрона®, — соответственно 102 и 38 человек.

Результаты. БВО был сопоставим в группах, получавших ПегАльтевир® и ПегИнtron®, и составил 65,6 и 82,4% соответственно, $p > 0,05$. Частота БВО у пациентов с генотипом 1 составила 45,3% в группе лечения ПегАльтевиром® и 66,7% в группе лечения ПегИнтроном®, $p > 0,1$. У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — соответственно 92,5 и 100%, $p > 0,05$. РВО достоверно не отличался в изучавшихся группах — 91,6 и 97,1% соответственно для всех генотипов ($p > 0,1$). Частота РВО для пациентов с генотипом 1 в группе лечения ПегАльтевиром® составила 86,8%, в группе лечения ПегИнтроном® — 94,4% ($p > 0,1$),

Aim of investigation. Nowadays the question, whether pegylated interferon should be completely abandoned in the treatment of *chronic hepatitis C* (CHC) is still open. Beneficial interferon properties include: absence of mutagenic capacity for hepatitis C virus and drug interaction, stimulation of host immune response. These qualities formed the basis for development of the Russian pegylated interferon-alpha 2b (Pegaltevir®, LLC «FARMAPARK», Russia) and carrying out double-staged randomized open clinical trial: study of safety, tolerability and pharmacokinetics of Pegaltevir® at single injection of increasing doses in various groups of healthy volunteers — the I stage; studying of efficacy and safety of Pegaltevir® in comparison to PegIntron® (Schering-Plough, USA) at CHC as a part of double antiviral therapy with ribavirin (Rebetol®, Schering-Plough, USA) — the II stage. This article presents results of the II phase of investigation.

Material and methods. Original study included 140 adult antiviral treatment-naïve patients with CHC and compensated liver function. Patients (aged 18 to 70 years) were distributed into four groups. Group 1 (main group, Pegaltevir®/Rebetol® treatment) — 55 patients, HCV genotype 1; group 2 (comparison group, PegIntron®/Rebetol® treatment) — 20 patients, HCV genotype 1; group 3 (main group, Pegaltevir®/Rebetol® treatment) — 47 patients, non-genotype 1 (2 and 3); group 4 (comparison group, PegIntron®/Rebetol® treatment) with non-genotype 1 (2 and 3). Assessment of Pegaltevir® efficacy was carried out in 4 weeks (*rapid virologic response*, RVR) and 12 weeks of treatment (*early virologic response*, EVR) in groups 1 and 3 in comparison to corresponding scores in groups 2 and 4 (primary criteria of efficacy were estimated in all 140 patients enrolled in original study. The response rate at the moment of secession of antiviral therapy, the *sustained virologic response* (SVR), histologic response (comparison of paired liver biopsies) served as secondary efficacy criteria and were estimated in 129 patients who completed treatment. The safety analysis was carried out for each patients included in the protocol who received at least one Pegaltevir® dose in comparison to patients who received at least one dose of PegIntron®, — respectively 102 and 38 patients.

Results. RVR was comparable in the Pegaltevir® and PegIntron® groups: 65,6 and 82,4% respectively ($p > 0,05$). RVR frequency genotype one patients was 45,3% in Pegaltevir® treatment group and 66,7% in PegIntron® treatment group ($p > 0,1$). At patients with non-genotype 1 (2 and 3): 92,5 and 100% respectively ($p > 0,05$). RVO did not significantly differ in the studied groups: 91,6 and 97,1% for all genotypes respectively ($p > 0,1$). RVO rate for genotype 1 patients in Pegaltevir® group was 86,8%, in PegIntron® treatment group — 94,4% ($p > 0,1$), in non-genotype 1 patients (2 and 3) it reached 97,6 and 100% in the specified patient groups ($p > 0,1$).

Response rate at the moment of treatment secession for Pegaltevir® and PegIntron® was 87,4 and 97,1% respectively for all genotypes ($p > 0,05$). In patients with HCV genotype 1 this score Pegaltevir® treatment group reached 79,3%, in PegIntron® group — 94,4% ($p > 0,05$), in non-genotype 1 patients (2 and 3) — 97,6 and 100% respectively ($p > 0,1$). SVR rate at Pegaltevir®

у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) она достигала в указанных группах 97,6 и 100% ($p>0,1$).

Ответ на момент окончания терапии при лечении ПегАльтевиrom® и ПегИнтроном® составил 87,4 и 97,1% соответственно для всех генотипов ($p>0,05$). У пациентов с генотипом 1 этот показатель в группе ПегАльтевиrom® достигал 79,3%, в группе ПегИнтроном® — 94,4% ($p>0,05$), у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — 97,6 и 100% соответственно ($p>0,1$). Частота УВО при лечении ПегАльтевиrom® составила 82,1% (все генотипы), ПегИнтроном® — 82,4% (все генотипы), $p>0,1$. У пациентов с генотипом 1 в группе лечения ПегАльтевиrom® УВО составил 73,6%, в группе лечения ПегИнтроном® — 83,3%, $p>0,1$, при наличии генотипа не-1 (2 и 3) — 92,9 и 81,3%, $p>0,1$.

В ходе анализа парных биопсий печени частота уменьшения стадии фиброза, отсутствие отрицательной динамики по степени выраженности фиброза и пропорция больных с увеличением стадии фиброза в основных и контрольных группах достоверных различий не имела.

Безопасность была сопоставима в группах лечения ПегАльтевиrom® и ПегИнтроном®, нежелательные явления были ожидаемыми, преимущественно легкими и средней степени тяжести.

Заключение. Тестируемая в протоколе гипотеза об идентичной эффективности отечественного исследуемого препарата ПегАльтевиrom® препарату сравнения ПегИнтроном® верна и доказана. Безопасность препарата ПегАльтевиrom® также была сопоставима с безопасностью препарата ПегИнтроном®.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, исследуемый препарат ПегАльтевиrom®, препарат сравнения ПегИнтроном®, эффективность, безопасность.

treatment was 82,1% (for all genotypes), PegIntron® — 82,4% (for all genotypes, $p>0,1$). In HCV genotype 1 patients in Pegaltevir® treatment group SVR made 73,6%, in PegIntron® treatment group — 83,3%, $p>0,1$, for non-genotype 1 (2 and 3) — 92,9 and 81,3%, $p>0,1$. No significant differences between basic and control groups at analysis of paired liver biopsies for fibrosis stage reduction rate, absence of negative changes for fibrosis severity and proportion of patients with fibrosis progression were found.

Pegaltevir® and PegIntron® treatment groups were comparable safety profile, adverse events were expected, mainly of mild and moderate severity.

Conclusion. The hypothesis of identical efficacy of the Russian drug Pegaltevir® tested in the protocol in comparison to PegIntron® was correct and proved. Safety of Pegaltevir® was comparable to safety of PegIntron® as well.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, investigated drug Pegaltevir®, comparison drug PegIntron®, efficacy, safety.

Для цитирования: Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Морозов В.Г., Пасечников В.Д., Хоменко И.Ю., Ягода А.В., Ивашкин В.Т. Пегилированный интерферон альфа-2b «ПегАльтевиrom» в лечении хронического гепатита С (Результаты рандомизированного клинического исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):69-83 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-69-83

For citation: Mayevskaya M.V., Bessonova Ye.N., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Zhdanov K.V., Morozov V.G., Pasechnikov V.D., Khomenko I.Yu., Yagoda A.V., Ivashkin V.T. Pegilated interferon alpha 2b «Pegaltevir» chronic hepatitis C treatment (Randomized clinical trial). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):69-83 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-69-83

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярного рака. Необходимость эффективного и доступного лечения при этом не вызывает сомнений.

До 2011 г. стандартная схема лечения *хронического гепатита С* (ХГС) включала пегилированный интерферон и рибавирин, что обеспечивало достижение *устойчивого вирусологического*

ответа (УВО) приблизительно в 40–50% случаев при генотипе 1 (длительность терапии составляла от 48 до 72 недель в зависимости от скорости исчезновения ВГС из крови) и в 80% случаев при генотипах 2 и 3 (длительность лечения 24 недели также с вероятностью его удлинения при необходимости) [1, 2]. Противовирусный механизм указанной лечебной схемы основан преимущественно на стимуляции иммунного ответа пациента.

С 2011 г. в клиническую практику вошли препараты с прямым противовирусным действием, что позволяет достичь более высокой эффективности терапии (приблизительно 95%) и хорошего профиля безопасности даже на стадии цирроза печени [3].

В настоящее время активно используются безинтерфероновые схемы лечения, что дает возможность оказания необходимой помощи при самых разнообразных вариантах ХГС, включая декомпенсированную функцию печени и тяжелую сопутствующую патологию [3]. Возникает вопрос актуальности и перспективы применения пегилированного интерферона у таких пациентов. Несмотря на эру прямых противовирусных препаратов с таргетным действием на ключевые точки жизненного цикла вируса гепатита С, полный отказ от использования пегилированного интерферона в лечении данного заболевания — это дело времени и анализа обобщенного опыта.

Помимо привычных для обсуждения побочных действий препаратов интерферона, стоит остановиться на достоинствах содержащих интерферон лечебных режимов. В первую очередь, к ним относятся: снижение риска развития мутантных штаммов вируса и лекарственной резистентности, уменьшение опасности лекарственного взаимодействия у коморбидных пациентов с компенсированной функцией печени. Не менее важен и экономический аспект доступности интерферонсодержащих схем с включением/без включения в них прямых противовирусных препаратов. Анализ российского и международного опыта показывает, что правильный отбор пациентов и тщательное наблюдение за ними в процессе *противовирусной терапии* (ПВТ) дают возможность активно использовать двойную схему «пегилированный интерферон/рибавирин» даже в эпоху прямых противовирусных средств, если это имеет объективное обоснование. Последние данные об эффективности двойной терапии доступны из клинических исследований первых препаратов прямого противовирусного действия — ингибиторов протеазы, которые использовались в сочетании с пегилированным интерфероном/рибавирином и сравнивались с результатами двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином.

В качестве примера можно привести исследование SPRINT-2 [4], цель которого заключалась в сравнении эффективности и безопасности двух режимов лечения у пациентов с ХГС и генотипом 1 — тройной терапии с боцепревирином, пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином и стандартной на тот период двойной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином. В ходе исследования установлена несомненно более высокая эффективность тройной терапии у всех анализируемых пациентов.

Тем не менее стоит отметить, что в рассматриваемом исследовании использовался вводный период, когда пегилированный интерферон альфа-2b/рибавирин назначался на 4 недели с оценкой *быстрого вирусологического ответа* (БВО), что означает отрицательный тест на РНК ВГС в крови в данной временной точке.

БВО в схемах двойной терапии зарекомендовал себя как основной фактор прогноза в достижении УВО, т. е. отрицательного теста на РНК вируса через 24 недели наблюдения после окончания терапии.

В исследовании SPRINT-2 пациенты из группы сравнения, (получавшие двойную терапию пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином) продемонстрировали высокий УВО, который составил более 90%. Режим лечения этих пациентов был следующим: в течение 4 недель (вводный период) они получали только пегилированный интерферон альфа-2b/рибавирин, с 5-й недели к лечению добавляли плацебо боцепревира. Указанный выше высокий результат наблюдался у тех, кто достиг БВО и не имел выраженного фиброза/цирроза печени. Более ранние результаты анализа эффективности двойной терапии пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином у нелеченных пациентов с генотипами 2 и 3 также свидетельствуют о высоких показателях — 93 и 79% соответственно. Прекращение терапии из-за побочных действий наблюдалось только в 5% случаев, что указывает на вполне хороший профиль безопасности [5].

Эти данные послужили обоснованием для создания отечественного пегилированного интерферона альфа-2b под названием ПегАльтевир® (ООО «ФАРМАПАРК», Россия) и проведения рандомизированного открытого клинического исследования, которое включало два этапа: изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата ПегАльтевир при однократном введении возрастающих доз в различных группах здоровых добровольцев — I этап; изучение эффективности и безопасности препарата ПегАльтевир® в сравнении с препаратом ПегИнtron® (Schering-Plough, США) у пациентов с ХГС в составе двойной противовирусной терапии с рибавирином (Ребетол®, Schering-Plough®, США) — II этап. В данной статье приводятся результаты II этапа исследования.

ПегАльтевир® является воспроизведенным препаратом ПегИнтрона®. Сырьем для получения субстанции пегилированного интерферона альфа-2b послужил безметиониновый человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, соответствующий по показателям качества Европейской фармакопей. Для пегилирования использовался субстрат, аналогичный применяемому для пегилирования ПегИнтрона®. Состав готовой лекарственной формы ПегАльтевира® полностью совпадает с составом ПегИнтрона®. Сравнительная оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров, а также профиля безопасности у здоровых добровольцев (I этап исследования) также продемонстрировала сопоставимость обоих препаратов [6].

Гипотеза II этапа исследования предполагала идентичность эффективности и безопасности

ПегАльтевира® в лечении ранее не получавших противовирусной терапии пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени препаратом ПегИнtron®, который применялся у аналогичной категории больных в составе двойной ПВТ.

Понятие «двойная противовирусная терапия» ХГС включает комбинацию пегилированного интерферона с рибавирином.

Оценка эффективности препарата ПегАльтевир® проводилась с использованием следующих критериев.

Первичные критерии эффективности: достижение быстрого (4 недели ПВТ) и раннего (12 недель ПВТ) вирусологических ответов. Данные критерии выбраны в качестве первичных в связи с их высокой прогностической ценностью в достижении УВО. Определение УВО дано ниже.

Вторичные критерии эффективности: ответ на момент окончания противовирусной терапии и УВО, а также гистологический ответ (сравнение гистологической картины ткани печени до начала лечения и через 24 недели после его окончания).

Кроме того, в протоколе учитывалась динамика уровней интерферона альфа и неоптерина в крови, которые являются основными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами пегилированного интерферона альфа-2b, повышение данных показателей на фоне терапии служит косвенным маркером ее эффективности. Также исследовались нейтрализующие антитела к интерферону альфа, появление которых, напротив, может приводить к снижению эффективности лечения.

Безопасность противовирусной терапии оценивали по учету и анализу нежелательных явлений, которые развивались у пациентов в процессе выполнения протокола

Материал и методы исследования

В рандомизированное открытое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата ПегАльтевир® в сравнении с препаратом ПегИнtron® у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в составе двойной противовирусной терапии с рибавирином (Ребетол®, Schering-Plough, США) было включено 140 взрослых больных ХГС и компенсированной функцией

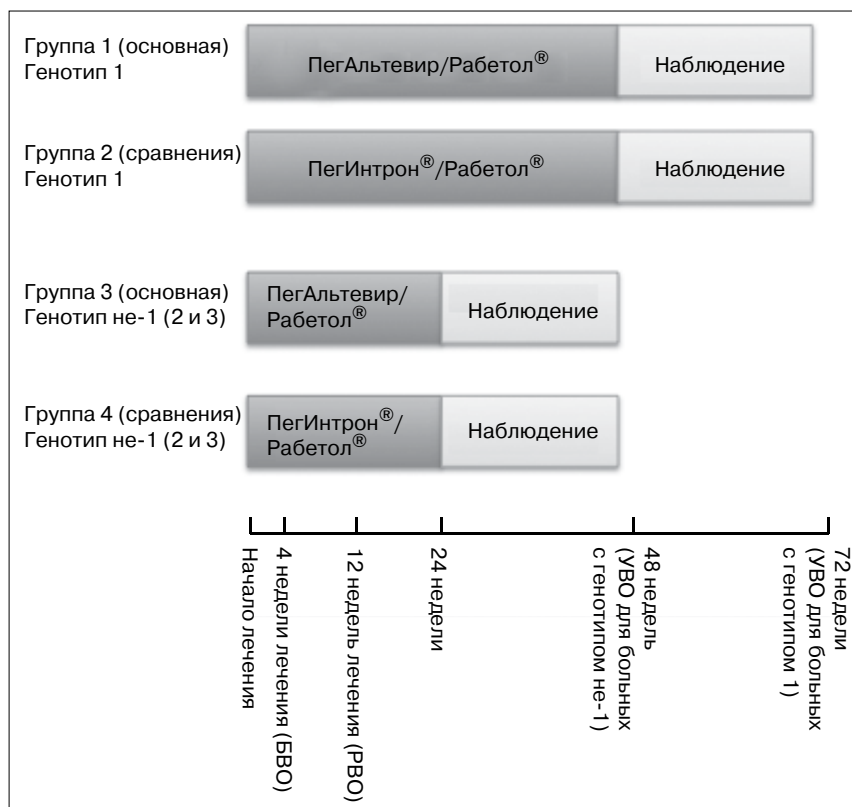


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. The study design

печени в возрасте от 18 до 70 лет, ранее не получавших противовирусного лечения. Все включенные в исследование пациенты принадлежали к европеоидной расе.

Согласно дизайну исследования (рис. 1) пациенты были рандомизированы в четыре группы («ослепление» не выполнялось):

1-я группа (основная) — 55 пациентов с генотипом вируса 1, получавших лечение ПегАльтевиром® и Ребетолом®;

2-я группа (группа сравнения) — 20 пациентов с генотипом 1, получавших лечение ПегИнtronом® и Ребетолом®;

3-я группа (основная) — 47 пациентов с генотипами 2 и 3, получавших лечение ПегАльтевиром® и Ребетолом®;

4-я группа (группа сравнения) — 18 пациентов с генотипами 2 и 3, получавших лечение ПегИнtronом® и Ребетолом®.

При проведении расчета численности выборки была принята модель с неравным числом больных в группах исследуемого препарата и препарата сравнения — 3:1.

Отбор пациентов проводился согласно перечисленным ниже критериям включения.

- Положительная *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) на РНК вируса гепатита С, зарегистрированная не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

- Возраст от 18 до 70 лет.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование больных ($n=140$)

Признак	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)	Пациенты, получавшие ПегИнtron® (группы 2 и 4)	p-значение (используемые критерии)
Возраст, среднее значение ($M \pm SD^*$), годы	36,2 $\pm$ 9,2	34,4 $\pm$ 6,5	0,29 (t -критерий)
Мужской пол, n (%)	70 (68,6)	28 (73,7)	>0,1 (фи-критерий)
ИМТ**, кг/м ²	24,2 $\pm$ 2,8	23,7 $\pm$ 3,0	0,50 (t -критерий)
Уровень АлАТ, среднее значение ($M \pm SD^*$), ЕД/л	105,3 $\pm$ 81,9	87,2 $\pm$ 60,9	0,22 (t -критерий)
Генотип вируса гепатита С, n (%):			
1	55 (53,9)	20 (52,6)	>0,1 (фи-критерий)
не-1, т. е. 2 и 3	47 (46,1)	18 (47,4)	>0,1 (фи-критерий)
Вирусная нагрузка, среднее значение ($M \pm SD^*$), МЕ/мл	550 093,2 $\pm$ 888 211,4	323 332,7 $\pm$ 625 351,5	0,15 (t -критерий)
Стадия фиброза по шкале METAVIR, n (%):			
0, 1 или 2	96 (94,1)	36 (94,8)	>0,1 (фи-критерий)
3 или 4	6 (5,9)	2 (5,2)	>0,1 (фи-критерий)
Полиморфизм ИЛ-28В, n (%):			
генотип С/С	41 (40,2)	16 (42,1)	>0,1 (фи-критерий)
генотип не-С/С	61 (59,8)	22 (57,9)	>0,1 (фи-критерий)

*SD — standard deviation (стандартное отклонение); **ИМТ — индекс массы тела: вес в килограммах, разделенный на рост, измеренный в возведенных в квадрат метрах.

- Отрицательный тест на беременность (для женщин детородного возраста), выполненный при скрининге и в течение 24 часов перед началом лечения.

- Согласие на использование методов контрацепции в период исследования и в течение не менее 6 месяцев после окончания участия в исследовании.

- Наличие данных биопсии печени за период, не превышающий 6 месяцев на момент включения в исследование.

- Повышенный уровень *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — >40 ЕД/л <400 ЕД/л, зарегистрированный, как минимум, дважды в течение последних 6 месяцев.

- Сохранная белково-синтетическая функция печени (МНО <1,7, альбумин >35 г/л).

- Отсутствие признаков печеночной энцефалопатии и асцита по данным клинического осмотра и ультразвукового исследования органов брюшной полости.

- Отсутствие сведений в пользу других заболеваний печени.

- Отсутствие данных о проводимом противовирусном лечении хронического гепатита С.

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

- Способность больного к адекватному сотрудничеству.

Пациенты с декомпенсированной функцией печени, наличием HBsAg (скрининговый маркер инфицирования вирусом гепатита В), острым гепатитом А, заболеваниями печени другой этиологии, с активными онкологическими процессами, страдающие алкоголизмом или наркоманией, депрессией (более 20 баллов по шкале Бэка [1]) и другими психическими заболеваниями, эпилепсией, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, принимавшие ранее противовирусные препараты для лечения ХГС, имеющие тяжелую сопутствующую патологию (тяжелая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы), имеющие избыточный вес/ожирение (ИМТ >30 кг/м²), перенесшие трансплантацию каких-либо органов и тканей, беременные и кормящие женщины в исследование не включались.

Характеристика включенных в исследование больных по выборочным демографическим данным представлена в табл. 1.

140 взрослых пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени были рандомизированы в четыре группы. Группа 1 (основная) включила 55 пациентов с генотипом ВГС 1, которым проводилось лечение ПегАльтевиром® 1,5 мкг на 1 кг массы тела подкожно 1 раз в неделю и Ребетолом® 1,5 мг/кг в сутки, курс лечения — 48 недель. В группу 2 (сравнения) входили 20 пациентов с генотипом 1, которым назначались ПегИнtron®

1,5 мкг/кг и Ребетол® 1,5 мг/кг в сутки, курс лечения — 48 недель. Группа 3 (основная) включила 47 пациентов с генотипом не-1 (2 и 3), которым в течение 24 недель проводилось лечение ПегАльтевином® 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю и Ребетолом® 1,5 мг/кг в сутки. В группе 4 (сравнения) с генотипом не-1 (2 и 3) применялся ПегИнtron® 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю и Ребетол® 1,5 мг/кг в сутки, курс лечения — 24 недели. Оценка эффективности и безопасности ПегАльтевира® проводилась через 12 недель лечения в группах 1 и 3 в сравнении с аналогичными показателями в группах 2 и 4. Во всех группах оценивались также БВО (отрицательный тест на РНК вируса через 4 недели от начала лечения), ответ на момент окончания противовирусной терапии (отрицательный тест на РНК вируса) и УВО — отрицательный тест на РНК вируса через 24 недели после окончания лечения. Перечисленные параметры в основных группах (1 и 3) сравнивались с соответствующими параметрами в группах сравнения (2 и 4). Если уровень вирусной нагрузки для всех включенных в исследование пациентов на 12-й неделе лечения снижался менее чем в 100 раз от исходного значения, то такие лица выбывали из исследования.

Режим дозирования препаратов

ПегАльтевир® назначали в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела подкожно 1 раз в неделю. Доза ПегИнтрона® составляла 1,5 мкг/кг, препарат вводили подкожно также 1 раз в неделю согласно инструкции [7]. Дозу рибавирина (Ребетол®) рассчитывали по массе тела — 1,5 мг/кг, препарат принимался ежедневно перорально в суточной дозе 800–1400 мг [1].

Длительность лечения соответствовала российским и международным рекомендациям [1, 2]: 48 недель для пациентов с генотипом 1 (1-я и 2-я группы), 24 недели для пациентов с генотипами 2 и 3 (3-я и 4-я группы).

Эффективность лечения оценивали по динамике уровня вирусной нагрузки, для этого использовался количественный тест определения РНК вируса гепатита С методом ПЦР в реальном времени с нижним порогом чувствительности 15 МЕ/мл (тест-система Hoffmann-La Roche, Швейцария).

Вирусная нагрузка исследовалась через 4 и 12 недель лечения, что по протоколу исследования соответствовало оценке первичных критериев эффективности, а также на момент окончания ПВТ (24 недели для пациентов с генотипами 2 и 3 и 48 недель для пациентов с генотипом 1) и через 24 недели после завершения терапии (УВО). Последние два параметра соответствовали вторичным критериям эффективности. Отсутствие РНК ВГС в крови через 4 недели лечения при

нижнем пороге чувствительности тест-системы 15 МЕ/мл определялось как быстрый вирусологический ответ, отсутствие РНК вируса через 12 недель при аналогичной чувствительности тест системы расценивалось как полный *ранний вирусологический ответ* (РВО), снижение уровня РНК спустя 12 недель в 100 и более раз от исходного уровня считалось частичным РВО. Отсутствие РНК вируса на момент окончания ПВТ с чувствительностью тест-системы 15 МЕ/мл определялось как «ответ на момент завершения лечения», отсутствие РНК через 24 недели после окончания терапии с чувствительностью тест-системы 15 МЕ/мл определялось как УВО.

Если на фоне проводимой противовирусной терапии через 12 недель уровень вирусной нагрузки снижался менее чем в 100 раз (отсутствие РВО), лечение прекращали в связи с его неэффективностью [1] и пациент выбывал из исследования.

Определяемый уровень РНК вируса на момент завершения ПВТ или через 24 недели после ее окончания свидетельствовал об отсутствии вирусологического ответа и неэффективности лечения.

Для оценки гистологического ответа на терапию (вторичный критерий эффективности) выполнялись парные биопсии печени до начала лечения и через 24 недели после его окончания по стандартной методике [1, 8]. Стадию заболевания определяли в баллах по шкале METAVIR [1, 2, 8]. Заключение об уменьшении фиброза делали на основании снижения степени его выраженности не менее чем на 1 балл при сравнении биопсии печени перед началом терапии и через 24 недели после ее завершения, об увеличении фиброза говорили при повышении степени его выраженности не менее чем на 1 балл соответственно, об отсутствии динамики со стороны степени фиброза — при разнице в количестве баллов по шкале METAVIR менее 1 по данным анализа первичной и повторной биопсий.

Нейтрализующие антитела к интерферону альфа исследовали на момент начала терапии, через 12 недель, на момент окончания лечения и спустя 24 недели после его завершения. Концентрацию интерферона альфа и неоптерина в крови определяли перед началом лечения, а затем через 4, 8 и 12 недель терапии. Последние три параметра относятся к вторичным критериям эффективности. Содержание интерферона альфа исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), с использованием моноклональных антител к интерферону альфа (Вектор-Бест, Россия). Уровень неоптерина определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа — набор Neopterin (EIA1476) в медицинском научном центре «МедБиоСпектр».

Таблица 2

Причины преждевременного выбывания пациентов из исследования, абс. число

Причина	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)	Пациенты, получавшие ПегИнtron® (группы 2 и 4)	Итого
Отзыв пациентом информационного согласия	3	0	3
Нежелательное явление	0	1	1
Потеря для наблюдения	2	1	3
Нарушение протокола	0	1	1
Выявление критерия исключения/невключения	1	0	1
Отказ от участия в исследовании по семейным обстоятельствам	1	0	1
Отказ от выполнения процедур исследования	0	1	1
Всего ...	7	4	11

Завершили терапию по протоколу 129 пациентов (92,1%), из основных групп выбыло 7 человек, из контрольных — 4 (табл. 2).

Статистическая обработка

Дизайн исследования предполагал доказательство идентичной эффективности и безопасности изучаемого препарата ПегАльтевир® препарату сравнения ПегИнtron® (non-inferiority trial). Для оценки эффективности использовались два первичных критерия — БВО и РВО (сильные предикторы УВО), которые изучались в четырех группах: две исследуемые группы с пациентами, инфицированными генотипами вируса гепатита С 1 и не-1 соответственно и две группы сравнения с аналогичным составом пациентов.

Проведена блоковая рандомизация, обеспечившая соотношение групп терапии исследуемым препаратом (1 и 3) и препаратом сравнения (2 и 4) в необходимом соотношении 3:1.

Первичный анализ включил всех больных (140 человек), которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения (ITT — intent-to-treat analysis). Ответ на момент окончания терапии и УВО проанализированы у 129 пациентов, которые закончили лечение и период наблюдения в 24 недели.

Лица, получавшие ПегАльтевир® (исследуемый препарат), сравнивались с получавшими ПегИнtron® по влияющим на результат двойной противовирусной терапии исходным характеристикам посредством непараметрического фи-критерия и параметрического *t*-критерия (критерий Стьюдента), см. табл. 1. При сравнении данных до начала терапии и после контроля в одной и той же группе пациентов были использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, — критерий Уилкоксона; для качественных

параметров, принимающих только два возможных значения, — критерий Мак-Немура. При сравнении параметров в двух исследуемых группах использованы: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, — критерий Манна-Уитни; для качественных параметров — критерий χ^2 . Все использованные статистические критерии были двусторонними, для каждого уровня значимости соответствовал 0,05.

Анализ безопасности проводился у всех включенных в протокол пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата (ПегАльтевир®) в сравнении с теми, кто получил хотя бы одну дозу препарата сравнения (ПегИнtron®), соответственно это 102 и 38 человек.

Результаты исследования

Эффективность. Быстрый вирусологический ответ был сопоставим в группах, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил 65,6 и 82,4% соответственно, $p > 0,05$. Частота БВО у пациентов с генотипом 1 составила 45,3% в группе лечения ПегАльтевиром® и 66,7% в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p > 0,1$. Среди пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) этот показатель достигал соответственно 92,5 и 100%, разница не достоверна, $p > 0,05$ (рис. 2). При этом пропорция достигших БВО пациентов с генотипом 1 была меньше в сравнении с имевшими генотип не-1 как в группах лечения исследуемым препаратом, так и в группах лечения препаратом сравнения. Эти различия соответствуют данным литературы и подтверждают тот факт, что генотип вируса гепатита С служит одним из сильных предикторов эффективности лечения [1–3].

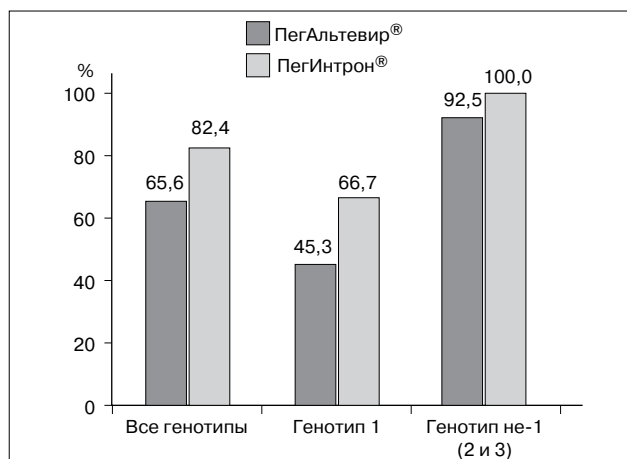


Рис. 2. Оценка эффективности терапии: частота достижения БВО, %
Fig. 2. Assessment of the treatment efficacy: RVR achievement rate, %

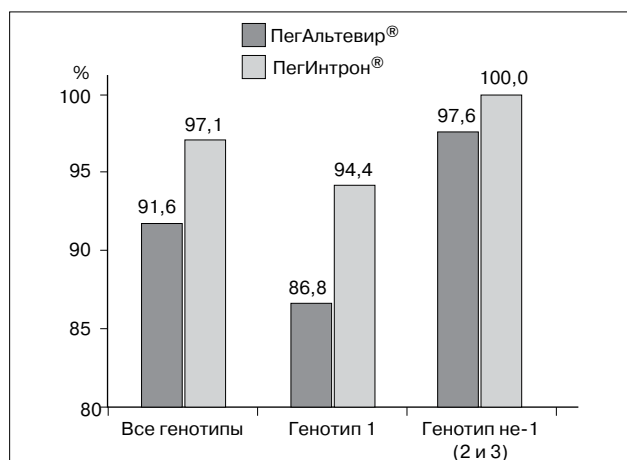


Рис. 3. Оценка эффективности терапии: частота достижения РВО, %
Fig. 3. Assessment of the treatment efficacy: EVR achievement rate, %

Быстрый вирусологический ответ был сопоставим в группах, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил 65,6% (61 больной) и 82,4% (28 больных) соответственно, $p>0,05$. Частота БВО у пациентов с генотипом 1 составила 45,3% (24 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и 66,7% (12 больных) в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p>0,1$. У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) в группе лечения данный показатель зарегистрирован соответственно в 92,5% (37 больных) и 100% (16 больных), разница не достоверна, $p>0,05$.

Ранний вирусологический ответ значимо не отличался в группах лечения исследуемым препаратом и препаратом сравнения: 91,6 и 97,1% соответственно для всех генотипов ($p>0,1$). Для

пациентов с генотипом 1 в группе ПегАльтевир® частота его выявления составила 86,8%, в группе ПегИнтрона® — 94,4% ($p>0,1$), для пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — соответственно 97,6 и 100% ($p>0,1$). Столь высокие показатели эффективности связаны с хорошими прогностическими факторами успешного лечения у включенных в исследование пациентов: молодой возраст, отсутствие у большинства участников выраженного фиброза и тяжелой коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на результат лечения. Графически результаты достижения РВО представлены на рис. 3.

Ранний вирусологический ответ был сопоставим в группах пациентов, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил 91,6% (87 больных) и 97,1% (33 больных) соответственно для всех генотипов, $p>0,1$. РВО у пациентов с генотипом 1 получен в 86,8% (46 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и в 94,4% (17 больных) в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p>0,1$. Частота РВО у обследованных с генотипом не-1 (2 и 3) в группе ПегАльтевир® составила 97,6% (41 пациент), а в группе ПегИнтрона® — 100% (16 больных), разница не достоверна, $p>0,1$.

Ответ на момент окончания терапии продемонстрировал высокие результаты как в группах лечения ПегАльтевиром®, так и в группах лечения ПегИнтроном® — соответственно 87,4 и 97,1% для всех генотипов ($p>0,05$).

У пациентов с генотипом 1 ответ на момент окончания терапии при использовании ПегАльтевир® составил 79,3%, ПегИнтрона® — 94,4% ($p>0,05$), у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) — 97,6 и 100% ($p>0,1$). Графически эти показатели отражены на рис. 4. Следует отметить, что все достигшие РВО пациенты с генотипом не-1 (2 и 3) из группы с применением ПегАльтевир® продемонстрировали ответ на момент окончания лечения. Аналогичная закономерность прослеживается у всех больных из групп с использованием препарата сравнения. Эти результаты еще раз показывают высокую значимость раннего вирусологического ответа в эффективность двойной противовирусной терапии.

Ответ на момент окончания лечения был сопоставим в группах пациентов, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил 87,4% (83 пациента) и 97,1% (33 больных) соответственно для всех генотипов, $p>0,05$. Частота ответа у пациентов с генотипом 1 составила 79,3% (42 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и 94,4% (17 больных) в группе лечения ПегИнтроном®, разница оказалась статистически недостоверной, $p>0,05$. У обследованных с генотипом не-1 (2 и 3) данный показатель достиг соответственно 97,6%

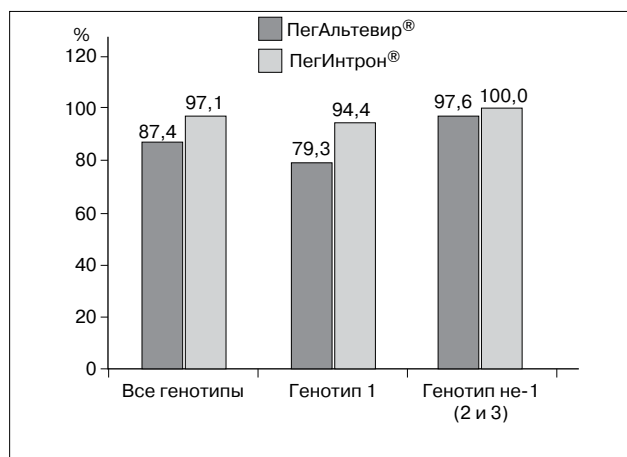


Рис. 4. Оценка эффективности терапии: частота достижения ответа на момент окончания лечения.
Fig. 4. Assessment of the treatment efficacy: response rate at the end of treatment

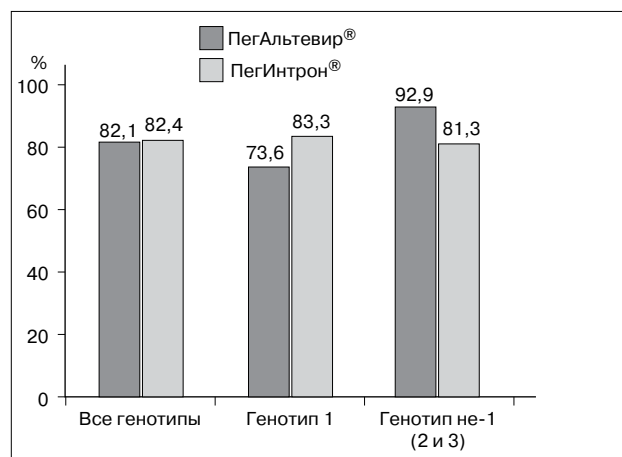


Рис. 5. Оценка эффективности терапии: частота достижения УВО, %
Fig. 5. Assessment of the treatment efficacy: SVR achievement rate, %

Таблица 3

Анализ результатов гистологического исследования ткани печени (парные биопсии) на фоне лечения ПегАльтевиром® в сравнении с ПегИнтроном®

Показатель	Генотип 1				р-значе- ние (фи-кри- терий)	Генотипы 2/3				р-значе- ние (фи-кри- терий)
	Основная группа (ПегАльтевир®)		Контрольная группа (ПегИнtron®)			Основная группа (ПегАльтевир®)		Контрольная группа (ПегИнtron®)		
	абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%	абс. число	%	
Уменьшение стадии фиброза	6	19,4	1	9,1	>0,1	1	7,1	0	0	—
Отсутствие отрица- тельной динамики	23	74,2	10	90,9	>0,1	11	78,6	4	66,7	>0,1
Увеличение стадии фиброза	2	6,5	0	0	—	2	14,3	2	33,3	>0,1

(41 пациент) и 100% (16 пациентов), разница не достоверна, $p>0,1$.

Частота УВО, свидетельствующая об излечении от ХГС, в группах ПегАльтевир® составила 82,1% (все генотипы), в группах ПегИнтрона® — 82,4% (все генотипы), разница статистически не достоверна, $p>0,1$. У пациентов с генотипом 1 эти показатели составили соответственно 73,6 и 83,3% ($p>0,1$). У обследованных с генотипом не-1 (2 и 3) в группе лечения ПегАльтевиром® частота УВО достигала 92,9%, в группе лечения ПегИнтроном® — 81,3% ($p>0,1$). Графически данные результаты представлены на рис. 5.

УВО был сопоставим в группах пациентов, получавших исследуемый препарат ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил соответственно 82,1% (78 больных) и 82,4% (28 больных) для всех генотипов, $p>0,1$. У пациентов с генотипом 1 он зарегистрирован в 73,6% (39 больных) в группе лечения ПегАльтевиром® и в 83,3% (13 больных) в группе лечения

ПегИнтроном®, разница была статистически недостоверной, $p>0,1$. У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) данный показатель составил соответственно 92,9% (39 человек) и 81,3% (36 человек), $p>0,1$.

Большой интерес в настоящее время представляет проблема обратимости фиброза и цирроза, что благоприятно сказывается не только на жизненном прогнозе и риске развития гепатоцеллюлярного рака, но оказывает также благотворный психологический эффект и повышает качество жизни пациентов. В протоколе были предусмотрены парные биопсии печени [8] для оценки гистологического ответа у лиц, получающих ПегАльтевир® в сравнении с пациентами, леченными ПегИнтроном®, процедуры осуществлялись до начала ПВТ и через 24 недели после ее окончания. Парные биопсии выполнены у 45 пациентов, получавших ПегАльтевир®, и у 17 получавших ПегИнtron®. Сравнительный анализ результатов гистологического исследования приведен в табл. 3 и на рис. 6.

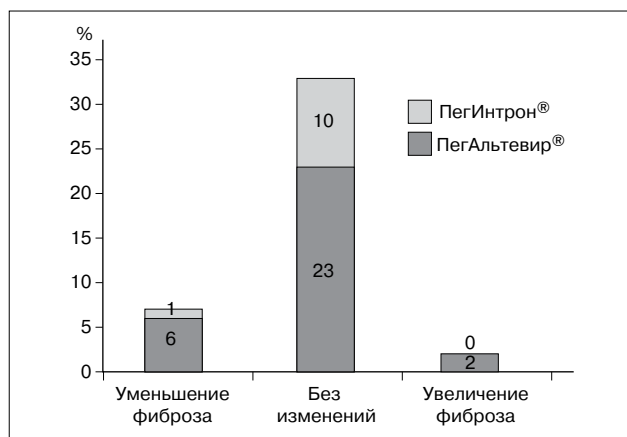


Рис. 6. Оценка эффективности терапии: гистологический ответ на лечение ПегАльтевиром® в сравнении с ПегИнтроном®, абс. число пациентов

Fig. 6. Assessment of the treatment efficacy: histological response rate at Pegaltevир® treatment vs PegIntron®, absurd number of the patients

Частота уменьшения стадии фиброза, отсутствие отрицательной динамики по степени его выраженности и пропорция больных с увеличением стадии фиброза в основных и контрольных группах достоверных различий не имели. У пациентов с генотипом 1 уменьшение фиброза было зарегистрировано в 6 наблюдениях (19,4%) на фоне лечения ПегАльтевиром® и в 1 (9,1%) на фоне лечения ПегИнтроном®, разница статистически не достоверна ($p>0,1$). У пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) в группе ПегАльтевир® уменьшение фиброза выявлено у 1 больного (7,1%), в группе ПегИнтрона® таких пациентов не было. Отсутствие динамики по степени выраженности фиброза отмечено у 23 (74,2%) пациентов с генотипом 1 и у 11 (78,6%) с генотипом не-1 при использовании ПегАльтевир® и в 10 (90,9%) и 4 (66,7%) случаях соответственно при приме-

нении ПегИнтрона® ($p>0,1$). Увеличение стадии фиброза зарегистрировано у 2 обследованных при генотипе 1 (6,5%) и 2 при генотипе не-1 (14,3%) в группе ПегАльтевир® и у 2 человек с генотипом не-1 (33,3%) в группе ПегИнтрона® ($p>0,1$).

Уменьшение стадии фиброза было обнаружено у пациентов с генотипом 1 в 19,4% на фоне лечения ПегАльтевиром® и в 9,1% на фоне лечения ПегИнтроном®; у пациентов с генотипом не-1 (2 и 3) оно наблюдалось только на фоне лечения ПегАльтевиром® (7,1%), в контрольной группе таких пациентов не было (разница статистически не достоверна, $p>0,1$). Динамика по степени выраженности фиброза отсутствовала в 74,2% случаев у пациентов с генотипом 1 и в 78,6% случаев с генотипом не-1 на фоне лечения ПегАльтевиром®, при применении ПегИнтрона® — в 90,9 и 66,7% случаев соответственно ($p>0,1$). Увеличение стадии фиброза наблюдалось в 6,5% при генотипе 1 и в 14,3% — при генотипе не-1 в группе лечения ПегАльтевиром®, и в 33,3% при генотипе не-1 на фоне применения ПегИнтрона®, разница статистически не достоверна ($p>0,1$).

Суммируя полученные результаты, можно констатировать, что подавляющее большинство пациентов имело стабильную картину с тенденцией к ее улучшению по стадии заболевания печени как на фоне лечения ПегАльтевиром®, так и на фоне лечения ПегИнтроном®. Увеличение фиброза печени отмечено только у пациентов без ответа на ПВТ и не зависело от генотипа вируса.

Интерферон альфа и неоптерин являются стандартными маркерами фармакокинетики и фармакодинамики пегилированных интерферонов альфа. Оценка данных параметров проводилась у 12 пациентов с генотипом 1 основной группы и 11 пациентов с генотипом 1 контрольной группы. В обеих группах было зафиксировано достоверное повышение уровня интерферона альфа и неоптерина начиная с 4-й недели терапии

Таблица 4

Динамика уровня интерферона альфа и неоптерина у пациентов основной группы (получавшие ПегАльтевир®)

Показатель	Неделя терапии			
	0	4-я	8-я	12-я
Интерферон альфа, пг/мл	36,47±14,52	922,83±78,92	857,25±111,84	645,92±82,48
Неоптерин, нг/мл	1,20±0,09	4,41±0,44	3,79±0,40	3,33±0,29

Таблица 5

Динамика уровня интерферона альфа и неоптерина у пациентов группы сравнения (получавшие ПегИнтрон®)

Показатель	Неделя терапии			
	0	4-я	8-я	12-я
Интерферон альфа, пг/мл	18,2±10,11	1147,09±142,25	826,45±64,83	997,09±98,00
Неоптерин, нг/мл	1,16±0,08	4,54±0,50	4,11±0,61	4,53±0,79

Таблица 6

Динамика титра нейтрализующих антител к интерферону альфа

Динамика титра ней- трализующих антител	Генотип 1				р-значе- ние (фи-кри- терий)	Генотипы 2/3				р-значе- ние (фи-кри- терий)
	Основные группы (ПегАльтевир®)		Контрольные группы (ПегИнtron®)			Основные группы (ПегАльтевир®)		Контрольные группы (ПегИнtron®)		
	абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%	абс. число	%	
Отсутствие роста/ рост в преде- лах референсных значений	51	96,2	17	94,4	>0,1	38	90,5	15	93,8	>0,1
Рост, выходящий за пределы референс- ных значений	2	3,8	1	5,6	>0,1	4	9,5	1	6,3	>0,1

($p < 0,01$). И в том, и в другом случае между динамикой уровня интерферона альфа и неоптерина была зарегистрирована прямая сильная корреляционная связь ($r = +0,99$; $p = 98\%$), что служит косвенным прогностическим признаком успешного противовирусного лечения (табл. 4 и 5).

Причиной снижения эффективности терапии может быть иммуногенность препарата, заключающаяся в выработке нейтрализующих антител к интерферону альфа.

Данные, указанные в табл. 6, свидетельствуют о сопоставимой иммуногенности препаратов, назначенных пациентам основных групп и групп сравнения.

Безопасность. Анализ безопасности проводился у всех больных, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата ПегАльтевир® — 102 пациента, и у кожного, кто получил хотя бы одну дозу препарата ПегИнтрона® — 38 человек (intent-to-treat analysis). При этом учитывались все нежелательные явления в процессе выполнения протокола.

В основных и контрольных группах было зарегистрировано соответственно 570 и 219 нежелательных явлений, связь которых с принимаемым препаратом была оценена как определенная, вероятная, возможная, сомнительная или условная. Спектр наиболее распространенных из них, встречавшихся с частотой более 10%, в рассматриваемых группах был сопоставимым, статистически достоверно не различался ($p > 0,05$) и соот-

ветствовал данным литературы [1, 2]: нейтропения (75,5 и 73,7%), лейкопения (73,5 и 73,7%), гриппоподобный синдром (38,2 и 18,4%), тромбоцитопения (36,3 и 44,7%), гипертермия (35,3 и 44,7%), анемия (30,4 и 47,4%), астения (20,6 и 26,3%), реакция в месте введения препарата (19,6 и 18,4%), алоpecia (19,6 и 15,8%), депрессия (11,8 и 21,1%).

Полученные результаты представлены в табл. 7 и 8.

В протоколе возникло одно непредвиденное нежелательное явление — закрытая черепно-мозговая травма у пациента, получавшего ПегАльтевир®. По мнению исследователя, связи с принимаемым препаратом не было. Одно нежелательное явление — инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого — послужило причиной отмены терапии у больного, получавшего ПегАльтевир®. Нежелательное явление расценено как не имеющее связи с назначенным препаратом.

Следовательно, среди зарегистрированных серьезных нежелательных явлений только одно имело вероятную связь с принимаемым препаратом — абсцесс передней поверхности бедра. Пациент был госпитализирован, стал получать антибактериальную терапию и продолжил участие в исследовании. Один больной был исключен из исследования в связи с диагностированным у него туберкулезом легких. Летальных случаев не отмечено. Безопасность препарата ПегАльтевир®

Таблица 7

Частота нежелательных явлений различной степени тяжести

Степень тяжести нежелательных явлений	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)		Пациенты, получавшие ПегИнtron® (группы 2 и 4)		р-значение (фи-критерий)
	абс. число	%	абс. число	%	
Тяжелая	69	12,1	26	11,9	>0,05
Умеренно тяжелая	182	31,9	69	31,5	>0,05
Слабая	319	56,0	124	56,6	>0,05

Таблица 8

Частота и перечень серьезных нежелательных явлений

Наименование	Пациенты, получавшие ПегАльтевир® (группы 1 и 3)		Пациенты, получавшие ПегИнtron® (группы 2 и 4)		p-значение (фи-критерий)
	абс. число	%	абс. число	%	
Абсцесс передней поверхности левого бедра (связь с препаратом вероятная)	1	1,0	0	0	—
Острый аппендицит (нет связи с препаратом)	1	1,0	0	0	—
Беременность у партнерши (нет связи с препаратом)	0	0	1	2,6	—
Всего ...	2	2,0	1	2,6	>0,05

была сопоставима с безопасностью препарата ПегИнтрона®. Частота и спектр нежелательных явлений соответствуют данным литературы [1, 2, 5–7].

Таким образом, включенные в исследование пациенты продемонстрировали отличные результаты в достижении первичных конечных точек согласно протоколу по оценке эффективности двойной терапии ПегАльтевиром® и рибавирином (БВО, РВО) и вторичных критериев эффективности (ответ на момент окончания лечения, гистологический ответ и УВО). Тестируемая в протоколе гипотеза об идентичной эффективности отечественного препарата ПегАльтевир® и препарата сравнения ПегИнtron® верна и доказана. Безопасность исследуемого препарата ПегАльтевира® также была сопоставима с безопасностью ПегИнтрона®.

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время самыми важными в понимании хронического гепатита С являются его излечимость и достигнутые в этой области революционные результаты. С внедрением в клиническую практику режимов терапии, включающих прямые противовирусные препараты, почти не осталось преград для лечения разных стадий повреждения печени вирусом гепатита С. Означает ли это, что мы должны отказаться от того, чем пользовались «вчера», — от противовирусных режимов, включающих в свой состав пегилированный интерферон. Однозначно ответить на этот вопрос сегодня сложно.

Основным аргументом на отказ от интерферон-содержащих схем служит спектр побочных действий данного препарата. Вместе с тем стоит помнить и о позитивных качествах интерферона: он не вызывает мутаций вируса гепатита С, не обладает способностью вступать в лекарственное взаимодействие и способствует стимуляции иммунного ответа человека. Можно ли настаивать на том, что интерферонсодержащие режимы подходят

абсолютно всем пациентам? Конечно, нет. Тем не менее, тщательный анализ всех «за» и «против» дает полное основание применять, в том числе двойную терапию, в определенных клинических ситуациях. Хорошей иллюстрацией служит работа, которая была представлена в 2012 г. на ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению печени австрийским ученым П. Ференци и соавт. [9] о выборе пациентов с хроническим гепатитом С и генотипом 1 согласно их исходным характеристикам на двойную терапию пегилированным интерфероном/рибавирином с высокой

Таблица 9

Балльная система оценки исходных параметров у пациентов с хроническим гепатитом С и генотипом 1 для построения прогноза эффективности двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином

Параметры		Баллы
Возраст, годы	≤35	2
	>35, но ≤45	1
	>45	0
ИМТ, кг/м²	≤20	2
	>20, но ≤22	1
	>22	0
Вирусная нагрузка: уровень РНК вируса гепатита С, МЕ/мл	≤100 000	3
	>100 000, но ≤400 000	2
	>400 000, но ≤800 000	1
	>800 000	0
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	>150	1
	≤150	0
АлАТ/ВЛН*	>3	1
	≤3	0
АсАТ/ВЛН*	≤1	1
	>1	0

*ВЛН — верхний лимит нормы.

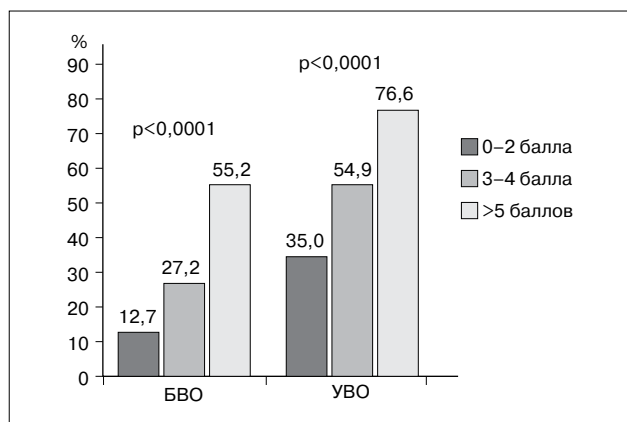


Рис. 7. Вероятность УВО (%) у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипом 1 согласно количеству баллов, набранных по исходным параметрам
Fig. 7. SVR probability (%) at chronic hepatitis C, genotype 1 according to the number of points gained for initial scores

вероятностью УВО посредством балльной системы (табл. 9).

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что если пациенты с ХГС и генотипом 1, согласно указанным в табл. 9 исходным характеристикам, таким как возраст, индекс массы тела, содержание тромбоцитов, уровень вирусной нагрузки, активность АлАТ и АсАТ, набирали 5 и более баллов, то вероятность БВО и УВО у них составляет 55,2 и 76,7% соответственно (рис. 7).

Исследование эффективности российского пегилированного интерферона альфа-2b ПегАльтевира® показало очень хорошие результаты. Согласно первичным и вторичным критериям, частота БВО составила 65,6% для всех генотипов и 45,3% для пациентов с генотипом 1, частота УВО — 82,1 и 73,6% соответственно. Это вполне сопоставимо с данными П. Ференси и соавт. (частота БВО и УВО у больных с генотипом 1 в их работе составила 55,2 и 76,6% соответственно), поскольку в российском исследовании пациенты также имели преимущественно молодой возраст, нормальный ИМТ и повышенную активность АлАТ. Их не стратифицировали по уровню тромбоцитов (косвенный маркер выраженного фиброза/цирроза), но им выполняли стартовую биопсию печени, по результатам которой большая часть участников имела слабо выраженный фиброз.

Таким образом, правильный отбор больных даже с генотипом 1 может демонстрировать высокие результаты двойной терапии, что необходимо учитывать в клинической практике. Эффективность двойной терапии у пациентов с ХГС и генотипами 2 и 3 в российском исследовании на фоне применения ПегАльтевира® составила 92,5%, что сопоставимо с данными литературы [1, 2, 9]. Аргументом на отказ от двойной терапии при таких показателях служит только более хоро-

ший профиль безопасности безинтерфероновых схем. Тем не менее, стоит еще раз обратить внимание на то, что выбор режима противовирусного лечения должен быть основан на анализе ряда условий — как клинических характеристик пациента, так и организационных и экономических аспектов.

Вторичные критерии эффективности в российском исследовании также свидетельствуют в пользу ранее доказанной [1, 2] высокой предсказательной значимости БВО и РВО в излечении от хронического гепатита С при назначении двойной терапии. УВО был сопоставим в группах пациентов, получавших ПегАльтевир® и препарат сравнения ПегИнtron® и составил 82,1 и 82,4% соответственно для всех генотипов, $p > 0,1$.

Еще раз следует сказать, что высокие результаты эффективности двойной терапии имеют связь с демографическими характеристиками включенных в исследование пациентов: молодой возраст, нормальная масса тела, отсутствие выраженного фиброза/цирроза печени у подавляющего большинства участников, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Достоинством дизайна отечественного исследования служит выполнение парных биопсий печени и оценка гистологического ответа на проведенное лечение. Достигнутые результаты свидетельствуют о том, что лица, получавшие ПегАльтевир®, в подавляющем большинстве случаев демонстрировали улучшение/стабилизацию в отношении фиброза печени. Уменьшение его стадии зарегистрировано почти у каждого пятого больного с генотипом 1 (19,4%), и в 7,1% случаев при генотипе не-1 (2 и 3); отсутствие динамики по степени выраженности фиброза наблюдалось у 74,2% пациентов с генотипом 1 и у 78,6% с генотипом не-1.

У части больных, как на фоне лечения ПегАльтевиром®, так и на фоне лечения ПегИнтроном® (с недостоверной разницей — $p > 0,1$), отмечено увеличение стадии фиброза: в 6,5% при генотипе 1 и в 14,3% случаев при генотипе не-1 в группе ПегАльтевира® и в 33,3% при генотипе не-1 в группе ПегИнтрона®. Наблюдалось оно у пациентов без ответа на противовирусную терапию и не зависело от генотипа вируса гепатита С.

Полученные результаты актуальны в аспекте профилактики прогрессирования заболевания и уменьшения риска развития гепатоцеллюлярного рака. В реальной практике обратное развитие фиброза печени требует более длительного времени, чем 24 недели после окончания противовирусного лечения (стандартная точка оценки эффективности УВО при двойной противовирусной терапии).

В перспективе было бы интересно проанализировать отдаленные результаты антифибротического эффекта лечения ПегАльтевиром®/рибави-

рином с использованием методов неинвазивной диагностики фиброза, которые прочно внедрились в практику в последние годы.

Безопасность двойной терапии ПегАльтевиром®/рибавирином оценивалась по анализу нежелательных явлений в протоколе и сравнивалась с таковыми у пациентов на фоне применения ПегИнтрона®/рибавирина. Анализ безопасности проводился у всех больных, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата ПегАльтевира® (102 пациента), в сравнении со всеми получившими хотя бы одну дозу препарата сравнения ПегИнтрона® (38 человек). Большинство нежелательных явлений были ожидаемыми, легкой и умеренной степени тяжести и статистически не различались в изучавшихся группах. Одно нежелательное явление — инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого у пациента, получавшего ПегАльтевир®, послужило причиной отмены лечения, однако исследователем не установлена связь с противовирусной терапией. Одно серьезное нежелательное явление в группе лечения ПегАльтевиром® расценено как имеющее условную связь с препаратом — абсцесс передней поверхности левого бедра, что не привело к прерыванию ПВТ.

Суммируя сказанное, можно констатировать, что безопасность противовирусной терапии как

в группах лечения ПегАльтевиром®, так и в группах лечения ПегИнтроном® сопоставима, спектр всех нежелательных явлений можно отнести к ожидаемым.

Ограничения исследования касаются того, что при оценке УВО и гистологического ответа пациенты не были стратифицированы по вирусной нагрузке, ИЛ-28В и БВО. Однако это не входило в круг поставленных задач, которыми предусматривалось определение идентичности эффективности и безопасности ПегАльтевира® препарату сравнения ПегИнтрону®, а для этого достаточно тех первичных критериев эффективности, которые были заявлены в исследовании (оценка БВО и РВО).

Заключение

Современные международные рекомендации по лечению хронического гепатита С [3] содержат схемы с прямыми противовирусными препаратами на основе пегилированного интерферона. Это дает возможность сделать результаты лечения эффективнее, а его продолжительность в 2 раза короче в сравнении с двойной терапией и открывает перспективы для применения российского пегилированного интерферона альфа-2b ПегАльтевира® в комбинации с прямыми противовирусными препаратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Под ред. экспертной группы РФ по вопросам вирусных гепатитов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):41-70. [Hepatitis C diagnostics and treatment: guidelines/ ed.: Russian Federation expert group for the study of viral hepatitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):41-70.]
2. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55:245-64.
3. EASL recommendations on treatment of hepatitis C2015. J Hepatol 2015; 63:199-236.
4. Poordad F., McCone J., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K.R., Goodman Z.D., Boparai N., DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection, N Engl J Med 2011; 364:1195-206.
5. Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M., Goer T., Marcellin P., Sanchez-Tapias J., Sarrazin C., Harvey J., Brass C., Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol. 2005; 3:434.
6. Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Маевская М.В., Морозов В.Г., Павлов Ч.С., Пасечников В.Д., Хоменко И.Ю., Ягода А.В. Эффективность и безопасность первого отечественного препарата пегилированного интерферона альфа-2b «ПегАльтевир» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: предварительные результаты клинического исследования III фазы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(1):47-55. [Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Zhdanov K.V., Mayevskaya M.V., Morozov V.G., Pavlov Ch.S., Pasechnikov V.D., Khomenko I.Yu., Yagoda A.V. Efficacy and safety of the first Russian pegilated interferon alpha 2b «Pegaltevir» at chronic viral hepatitis C: preliminary data of III phase clinical trial. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(1): 47-55.]
7. Инструкция по применению препарата ПегАльтевир <http://www.hv-info.ru/preparaty/peginterferon/995-pegaltevir.html> [Pegaltevir drug application instruction leaflet <http://www.hv-info.ru/preparaty/peginterferon/995-pegaltevir.html> Pegaltevir]
8. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(4):65-78. [Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Liver biopsy: methodology and practice today. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(4):65-78.]
9. Ferenci P., Aires R., Ancuta I., Arohnson A., Cheinquer H., Delic D., Gschwantler M., Larrey D., Tallarico L., Schmitz M., Tatsch F., Ouzan D. Selection of HCV genotype 1 patients for dual therapy with Peginterferon alfa-2a/Ribavirin with a high probability of sustained virologic response according to baseline characteristics alone. J Hepatol 2012; 56(1108), Suppl. 2:436.

Гепатоспленомегалия и выраженная гиперхолестеринемия у пациентки 18 лет

М. С. Жаркова, М. В. Маевская, Т. П. Некрасова,
Р. В. Масленников, В. Т. Ивашкин

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Hepatosplenomegaly and severe hypercholesterolemia in 18-year-old female patient

M. S. Zharkova, M. V. Mayevskaya, T. P. Nekrasova, R. V. Maslennikov, V. T. Ivashkin

Federal state educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Для цитирования: Жаркова М. С., Маевская М. В., Некрасова Т. П., Масленников Р. В., Ивашкин В. Т. Гепатоспленомегалия и выраженная гиперхолестеринемия у пациентки 18 лет. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):84-91
DOI : 10.22416/1382-4376-2016-6-84-91

For citation: Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Nekrasova T.P., Maslennikov R.V., Ivashkin V.T. Hepatosplenomegaly and severe hypercholesterolemia in 18-year-old female patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):84-91 (In Russ.)
DOI : 10.22416/1382-4376-2016-6-84-91

Больная Ч., 18 лет, госпитализирована в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В. Х. Василенко с жалобами на ощущение тяжести в области правого и левого подреберья.

Из анамнеза заболевания известно, что в апреле 2014 г. пациентка была госпитализирована в Областную инфекционную клиническую больницу с диагнозом «ветряная оспа». При обследовании впервые выявлены гепатоспленомегалия (печень выступала из-под края реберной дуги на 6 см по срединно-ключичной линии, селезенка — на 5 см) и повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 122 Ед/л (норма 0–45 Ед/л), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до 99 Ед/л (норма 0–45 Ед/л) и щелочной фосфатазы до 400 Ед/л (норма 50–270 Ед/л). Уровни гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, глюкозы, общего белка и альбумина оставались в пределах нормы, *протромбиновый индекс* (ПИ) составил 81% (норма 70–120%).

В клиническом анализе крови отмечалась тромбоцитопения до $92 \times 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения до $2,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$), гипохромная анемия — уровень гемоглобина 100 г/л (норма 120–140 г/л), цветовой показатель 0,78 (норма 0,80–1,05). В клиническом анализе мочи изменений не выявлено. Тесты на серологические маркеры вирусов гепатитов А, В и С, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса отрицательные. Результаты *ультразвукового исследования* (УЗИ) подтверждали наличие гепатоспленомегалии. Исключены инфекционные заболевания, протекающие с гепатолиенальным синдромом, такие как иерсиниоз, описторхоз, хламидиоз, токсокароз.

На фоне симптоматической терапии проявления ветряной оспы купированы, активность аминотрансфераз снизилась, гематологические показатели нормализовались. Изменение активности сывороточных трансаминаз было расценено как проявление реактивного гепатита на фоне ветряной оспы. Пациентка была выписана под наблюдение врача по месту жительства, ей было рекомендовано принимать адеметионин.

Поступила: 22.10.2016 / Received: 22.10.2016

После выписки в течение 1 года находилась под наблюдением гастроэнтеролога. В анализах крови регистрировали повышенную активность АЛАТ и АсАТ, размеры печени и селезенки, согласно результатам инструментальных исследований, оставались прежними. Для верификации этиологии выявленных изменений пациентка была направлена в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко.

Выраженная гепато- и спленомегалия, изменения показателей печеночных проб были обнаружены у пациентки случайно, при обследовании по поводу ветряной оспы, в возрасте 16 лет. Такие изменения, выявленные у молодой женщины, послужили основанием для дальнейшего проведения дифференциальной диагностики с целью исключения аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, лимфопролиферативных заболеваний, амилоидоза, наследственных болезней накопления.

Функция печени была сохранена (уровни белка, альбумина, билирубина, ПИ были в норме), что могло послужить косвенным свидетельством того, что печеночная форма портальной гипертензии не является причиной развития спленомегалии. Не получено также данных, которые бы подтверждали инфекционный генез данного симптома.

Из анамнеза жизни пациентки известно, что у матери гипертоническая болезнь, отец и старшая сестра здоровы. Менструальный цикл регулярный. В детстве при введении препаратов пенициллина у пациентки была отмечена аллергическая реакция в виде крапивницы. Курение, прием алкоголя, биологически активных добавок пациентка отрицала. За пределы страны она не выезжала.

Анамнез жизни позволяет поставить под сомнение алкогольный и лекарственный генез заболевания печени, а также наличие тропических инфекций. Отрицательный наследственный анамнез свидетельствует против аутосомно-доминантной природы болезни, но не исключает заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Объективные данные при поступлении: температура тела 36,6°C. Рост 163 см, масса тела (МТ) 48 кг, индекс МТ (ИМТ) 18 кг/м². Кожа чистая, физиологической окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, II тон акцентирован над аортой. Частота сердечных сокращений 72 в минуту. Артериальное давление 120 и 70 мм рт. ст. Печень на 6 см выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной

линии, безболезненная при пальпации, поверхность гладкая, край плотный, ровный. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 4 см, безболезненная при пальпации, край гладкий.

Таким образом, из данных, полученных при объективном обследовании пациентки, обращали на себя внимание низкий ИМТ, акцент II тона над аортой при аускультации сердца и гепатоспленомегалия. Отсутствие желтухи, пальмарной эритемы, телеангиэктазий, дисменореи косвенно свидетельствовало о сохраненной функции печени. Акцент II тона над аортой может выслушиваться при артериальной гипертензии и уплотнении аорты, в том числе атеросклеротического генеза.

В клиническом анализе крови все показатели, включая уровень тромбоцитов, были в пределах референсных значений. Отклонения от нормы в общем анализе мочи и кала не выявлены. В биохимическом анализе крови зафиксировано изолированное повышение уровня АЛАТ до 133 Ед/л (норма 5–49 Ед/л), АсАТ до 63 Ед/л (норма 10–40 Ед/л). Уровень железа в норме. Не выявлено изменений в показателях обмена меди (церулоплазмин, медь) в крови и суточной моче. Согласно результатам анализа коагулограммы, такие показатели, как международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, ПИ, не изменены. Результаты электрофореза белков сыворотки свидетельствовали, что содержание фракций глобулинов не превышало верхнюю границу нормы. Уровень иммуноглобулинов (Ig) сыворотки был в пределах референсных значений. Результаты анализа на антинуклеарный фактор, антитела к микросомам печени и почек, антигладкомышечные антитела отрицательные.

Данные, полученные в лабораторных исследованиях, позволили с большой долей вероятности исключить у пациентки болезнь Вильсона и аутоиммунный гепатит. Против последнего заболевания свидетельствовали нормальные уровни IgG, отсутствие увеличения доли гамма-глобулинов, нормальный титр аутоантител.

При более детальном анализе результатов лабораторных исследований в совокупности с данными осмотра обращало на себя внимание отсутствие цитопении у пациентки с огромной селезенкой: это не укладывалось в клиническую картину истинной печеночной портальной гипертензии с развитием синдрома гиперспленизма. У таких пациентов венозный застой в селезенке приводит к увеличению ее суммарной эндотелиальной выстилки и усиленному гемолизу. Кроме того, показатели, отражающие функцию печени (альбумин, билирубин, ПИ), у пациентки также были в норме, что

являлось косвенным свидетельством отсутствия цирроза печени.

При гематологических заболеваниях (вторая группа возможных причин развития гепатоспленомегалии у пациентки) генез спленомегалии может быть различным и обычно она сопровождается значимыми изменениями в клиническом анализе крови. В связи с отсутствием периферической лимфаденопатии и нормальными показателями клинического анализа крови диагноз лимфопролиферативного заболевания у больной был маловероятен. Исключение составляет изолированная лимфома селезенки, при которой показатели клинического анализа крови могут оставаться нормальными.

В качестве третьей группы причин развития гепатоспленомегалии у больной рассматривали болезни накопления, при которых увеличение размеров селезенки происходит в основном из-за увеличения в ней количества больших макрофагов, перегруженных негидролизированным содержимым; гиперспленизма, как правило, нет.

Таким образом, результаты лабораторных исследований позволили исключить из круга дифференциально-диагностического поиска лимфопролиферативные заболевания (за исключением изолированной лимфомы селезенки), заболевания печени аутоиммунной и вирусной этиологии, болезнь Вильсона на стадии цирроза печени с развитием печеночной формы портальной гипертензии.

В качестве возможных причин развития гепатоспленомегалии на данном этапе можно рассматривать под- и надпеченочную формы портальной гипертензии, амилоидоз, изолированную лимфому селезенки и болезни накопления. Для верификации диагноза было необходимо провести стандартные и дополнительные инструментальные исследования.

При электрокардиографии выявлены изменения миокарда левого желудочка в переднеперегородочной области: зубец Т отрицательный в отведении V₁, двухфазный — в V₂–V₃. Эти данные наряду с результатами аускультации сердца (акцент II тона над аортой) послужили обоснованием проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) у молодой пациентки. При ЭхоКГ фракция выброса 74% (норма 60–80%), диастолическая дисфункция не выявлена, камеры сердца не расширены, клапанный аппарат не изменен, состояние перикарда без особенностей.

Результаты инструментального обследования пациентки без отеков, одышки, акроцианоза и других симптомов сердечной недостаточности позволяют исключить кардиальный генез поражения печени и селезенки, рассматриваемый в качестве одной из причин развития надпеченочной портальной гипертензии.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена (правая доля 131/159 мм, левая — 75/109 мм), контуры ее ровные, паренхима повышенной эхогенности, очаговые образования не определяются, сосудистый рисунок не изменен. Внутривенные желчные протоки, общий желчный проток не расширены. Селезенка увеличена (длина 180 мм, толщина 49 мм), эхогенность ее средняя, структура однородная. Вены портальной системы не расширены: воротная вена 12,4 мм (норма до 13 мм), селезеночная вена 7 мм (норма до 8 мм). В брюшной полости свободная жидкость не определяется. При эндоскопической гастродуоденоскопии патологических изменений не выявлено.

Данные, полученные при УЗИ органов брюшной полости, согласуются с результатами объективного осмотра и свидетельствуют о наличии у больной выраженной гепатоспленомегалии. Признаков портальной гипертензии (нормальные размеры воротной и селезеночной вен, отсутствие асцита, варикозно-расширенных вен пищевода), в том числе подпеченочной (отсутствие дефектов контрастирования воротной и селезеночной вен), не выявлено. Кроме того, не установлено признаков, характерных для синдрома Бадда–Киари (отсутствие дефектов контрастирования печеночных вен). В то же время обращает на себя внимание повышенная эхогенность паренхимы печени, что характерно для ее стеатоза, в связи с чем требуется дополнительное исследование.

Учитывая молодой возраст пациентки, в круг дифференциального диагноза были включены редко наблюдающиеся наследственные болезни накопления, к которым можно отнести болезнь Нимана–Пика тип В, болезнь Гоше, гликогенозы, дефицит лизосомной кислот липазы (ДЛКЛ). Принимая во внимание отсутствие цитопении, скелетной дисплазии, заболеваний легких, почек, поражения нервной системы, почти все перечисленные болезни накопления можно исключить, не проводя высокоспецифичные диагностические тесты. Единственное заболевание, которое необходимо верифицировать, — болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХС).

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости без контрастного усиления увеличение лимфатических узлов брюшной полости не выявлено. Установлено диффузное снижение рентгенологической плотности печени до 23–26 НУ и контрастирование печеночных сосудов, которые обычно не видны в нативную фазу (рис. 1). В грудной аорте и ее ветвях обнаружены кальцифицированные атеросклеротические бляшки (рис. 2). При ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга и шеи выявлены неравномерное утолщение комплекса инти-



Рис. 1. КТ органов брюшной полости, нативная фаза. Гепатомегалия (20×16 см), спленомегалия (20×4 см). Печень выглядит намного «темнее» селезенки из-за диффузного снижения рентгенологической плотности печени до 23–26 HU. В норме плотность паренхимы печени составляет 50–60 HU, что приблизительно соответствует плотности паренхимы селезенки (40–50 HU), поэтому в нормальных условиях «яркость» печени и селезенки примерно одинаковая.

Fig. 1. Abdominal CT, native phase. Hepatomegaly (liver size: 20×16 cm), splenomegaly (spleen size: 20×4 cm). The liver looks much darker as compared to the spleen because of diffuse decrease of X-ray density of the liver to 23–26 HU. Normal density of hepatic parenchyma is 50–60 HU that approximately corresponds to that of the spleen (40–50 HU) i.e. in normal conditions liver and spleen «brightness» is approximately identical.

ма—медиа в области бифуркации обеих общих сонных артерий, атеросклеротическая бляшка, вызвавшая стеноз 30% в устье левой внутренней сонной артерии.

Случайной впечатляющей находкой при КТ стало снижение рентгенологической плотности паренхимы печени до 23–26 HU. Как известно, в норме плотность паренхимы печени составляет 50–60 HU, что примерно совпадает с плотностью селезенки и крови в сосудах, поэтому у здорового человека сосуды печени в нативной фазе, как правило, не видны. Основные причины диффузного снижения плотности печени — жировая инфильтрация и доброкачественные инфильтративные заболевания, такие как амилоидоз, при котором рентгенологическая плотность печени обычно составляет не менее

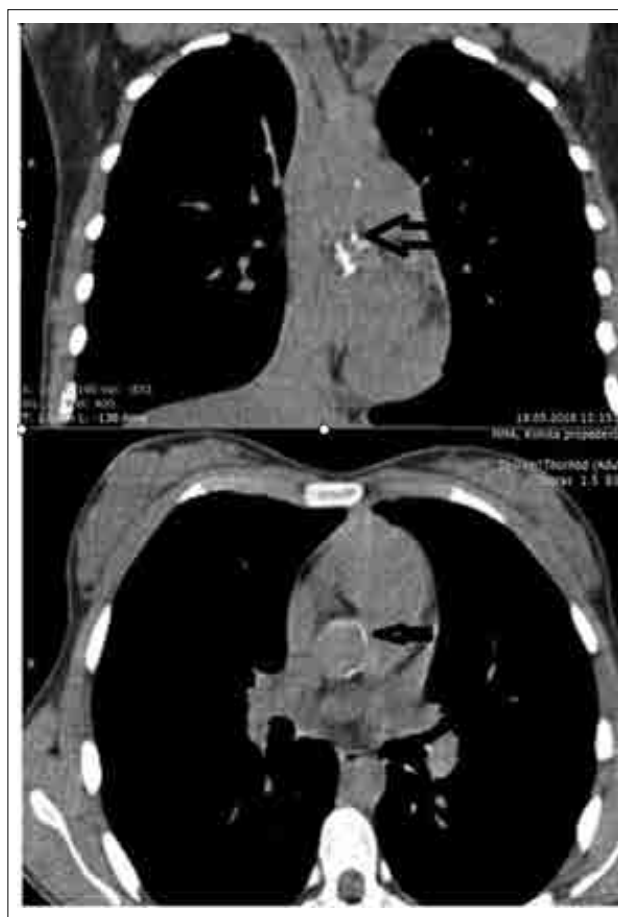


Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Кальцифицированные атеросклеротические бляшки в восходящем отделе и дуге аорты (указаны стрелкой).

Fig. 2. Chest CT. Calcified atherosclerotic plaques in ascending aorta and aortic arch (arrow).

40 HU и, согласно результатам УЗИ органов брюшной полости, регистрируется снижение ее эхогенности. У пациентки выявлены признаки гиперэхогенности паренхимы печени, что не укладывается в типичную картину амилоидоза. Более того, отсутствие изменений в анализах крови (нормальные показатели электрофореза белков сыворотки), признаков поражения почек, сердца, периферической нейропатии, холестатического поражения печени позволяет считать диагноз амилоидоза сомнительным.

Наличие стеатоза печени у молодой худой пациентки кажется маловероятным, если рассматривать это состояние в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Возможно и другое объяснение жировой инфильтрации: злоупотребление алкоголем, наличие вирусного гепатита (преимущественно 3-й генотип вируса гепатита С), парентеральное питание, голодание, быстрое уменьшение МТ могут привести к стеатозу печени. Эти

Таблица 1
Липидный спектр

Показатель	Результат	Норма
ХС, ммоль/л	9,4	2,5–5,5
ТГ, ммоль/л	2,36	0–2,26
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7	1,15–1,68
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,1	0–0,46
ХС ЛПНП, ммоль/л	7,6	0–3,34

причины были исключены у пациентки. Кроме того, в анамнезе нет указания на прием биологически активных добавок или лекарственных препаратов (кортикостероиды, метотрексат, тамоксифен, амиодарон, вальпроевая кислота), потенциально индуцирующих жировую инфильтрацию.

Выявленные кальцифицированные атеросклеротические бляшки в аорте и левой внутренней сонной артерии могут быть косвенным свидетельством длительно протекающей гиперхолестеринемии.

Пациентке проведено исследование липидного спектра: выявлены выраженная гиперхолестеринемия, незначительная гипертриглицеридемия, повышение концентрации холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (табл. 1).

Изменения липидограммы могут соответствовать дислипидемии типа 2b по Фредриксену. Молодой возраст пациентки и отсутствие избыточной МТ свидетельствуют против алиментарного генеза гиперхолестеринемии, но могут указывать на наследственный характер патологии. Из наследственных гиперлипидемий внимания заслуживают семейная смешанная гиперлипидемия и семейная гиперхолестеринемия. Оба заболевания являются аутосомно-доминантными и характеризуются повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), однако для них несвойственны повышение активности сывороточных трансаминаз и гепатоспленомегалия, выявленные у пациентки. Кроме того, против них свидетельствует отрицательный наследственный анамнез.

Возвращаясь к редко наблюдающемуся наследственному заболеванию — БНЭХС, о котором речь шла ранее при рассмотрении возможных причин развития гепатоспленомегалии, выявленные изменения, а именно повышение активности сывороточных трансаминаз, общего ХС, ХС ЛПНП, снижение концентрации ХС ЛПВП, стеатоз печени и признаки раннего атеросклероза, могут составлять клиническую

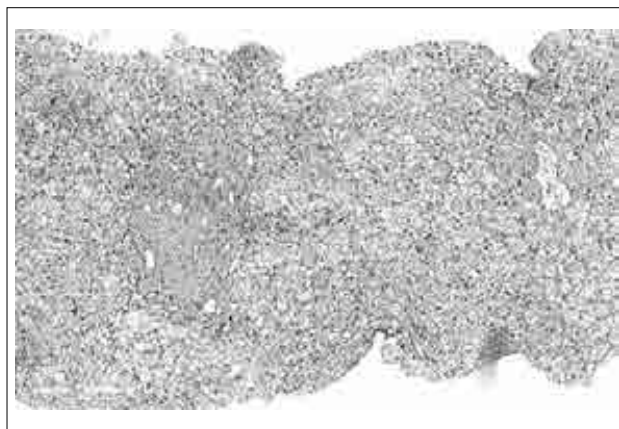


Рис. 3. Диффузный мелкокапельный стеатоз гепатоцитов, равномерно представленный во всех зонах печеночного ацинуса, и обилие «пенистых» клеток, расположенных преимущественно вокруг центральных вен и портальных трактов. Окраска ШИК-реакция; $\times 200$.

Fig. 3. Diffuse micro-vesicular hepatocyte steatosis, evenly present in all zones of hepatic acini, and abundance of «foamy» cells located mainly in the vicinity of the central veins and portal tracts. PAS; $\times 200$.

картину данного заболевания. С целью уточнения характера поражения печени выполнена ее биопсия.

Согласно результатам гистологического исследования биоптата печени, дольковое и балочное строение ткани сохранено, наблюдаются выраженный мелкокапельный стеатоз практически всех гепатоцитов, равномерно распространенный во всех зонах печеночного ацинуса, и клетки Купфера с «пенистой» цитоплазмой в результате накопления липидов, расположенные преимущественно вокруг портальных трактов и центральных вен (рис. 3). В препарате обнаружены небольшое количество коллагена вокруг портальных трактов (умеренный их склероз), центральных вен (перивенулярный склероз) и тонкие короткие пучки коллагена, отходящие от портальных трактов (фиброзные септы), что соответствует 1-й стадии фиброза по шкале METAVIR. Отложений амилоида не выявлено. При исследовании фиксированного замораживанием препарата в поляризованном свете выявлено двойное лучепреломление кристаллов ЭХС, что является признаком, патогномичным для ДЛКЛ. На основании описанных изменений было сделано заключение, что морфологическая картина (выраженный диффузный стеатоз, наличие «пенистых» клеток и кристаллов ЭХС) соответствует таковой при ДЛКЛ.

Стеатоз, диагностируемый по результатам биопсии печени, может наблюдаться при многих состояниях. Возможно ли заподозрить ДЛКЛ до исследования микропрепаратов в поляризованном свете? В случае алкогольной интоксика-

ции и при НАЖБП стеатоз обычно представлен крупными включениями в гепатоцитах, обладающими в 1-й зоне ацинуса. Это можно объяснить избыточной продукцией триглицеридов (ТГ) в этой зоне. Микровезикулярный стеатоз может наблюдаться при лекарственном поражении печени (вальпроевая кислота, антиретровирусная терапия), однако для него нехарактерно накопление макрофагов с «пенистой» цитоплазмой. ДЛКЛ приводит к снижению гидролиза ЭХС и ТГ и их последующему избыточному накоплению в лизосомах. В таком случае стеатоз микровезикулярный, распределен равномерно по печеночному ацинусу и при исследовании в поляризованном свете представлен кристаллами ЭХС.

Для подтверждения диагноза необходимо оценить активность ЛКЛ в биоматериале больного. На данный момент оптимальным является определение ее в высушенном пятне крови. Далее целесообразно определить мутации в гене LIPA, кодирующем синтез ЛКЛ.

У пациентки активность ЛКЛ в высушенном пятне крови составила 0,001 нмоль/ч на пятно крови (норма 0,4–3,0). В результате секвенирования гена LIPA в нем выявлено две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: нонсенс-мутация G796T (Gly266TerM) и мутация сайта сплайсинга G894A (E8SJМ).

На основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен *клинический диагноз*: ДЛКЛ — БНЭХС; стеатоз печени; спленомегалия; ишемическая болезнь сердца (ИБС) — атеросклероз аорты, коронарных артерий, левой внутренней сонной артерии.

Морфологический диагноз: ДЛКЛ (выраженный стеатоз, накопление «пенистых» клеток).

Пациентке была начата заместительная терапия рекомбинантной формой ЛКЛ — себелипаза-альфа — в рамках гуманитарной помощи. Препарат вводили внутривенно в дозе 1 мг на 1 кг массы тела каждые 2 нед. Уже после двух введений препарата активность сывороточных трансаминаз нормализовалась, существенно снизился уровень ХС ЛПНП.

Обсуждение

ДЛКЛ — редко наблюдающееся аутосомно-рецессивное заболевание, при котором вследствие низкой активности ЛКЛ в гепатоцитах и макрофагах накапливаются ЭХС и ТГ. Заболевание вызывают мутации гена LIPA, кодирующего синтез ЛКЛ [1].

Дефицит фермента может проявляться в двух фенотипических формах: болезнь Вольмана (дети грудного возраста) и БНЭХС (дети старшего возраста, взрослые). При второй форме заболевание

чаще манифестирует гепатомегалией и изменением показателей печеночных проб [2]. Эти клинические признаки неспецифичны и могут наблюдаться при других заболеваниях, что затрудняет установление правильного диагноза. В описанном случае гепатоспленомегалия и повышение активности сывороточных трансаминаз были выявлены случайно при обследовании по поводу другого заболевания в возрасте 16 лет.

Гепатомегалию диагностируют у большинства пациентов с ДЛКЛ, при этом активность сывороточных трансаминаз, как правило, высокая [4]. Наш дифференциально-диагностический поиск начался с исключения аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, лимфопролиферативного заболевания как причины гепатомегалии. Увеличение размеров селезенки, выявленное у больной, не вписывалось в классическую картину печеночной портальной гипертензии и инфекционного заболевания. Диагноз амилоидоза, который рассматривали в течение всего диагностического поиска, был окончательно отвергнут после биопсии печени.

Учитывая молодой возраст пациентки и наличие у нее гепатоспленомегалии, в круг дифференциального диагноза были внесены наследственные болезни накопления. Отличить большинство этих заболеваний от ДЛКЛ можно по наличию признаков, ассоциированных с накоплением того или иного субстрата: контрактуры, скелетной дисплазии, гипогликемии, заболеваний почек, легких, кардиомиопатии, поражения нервной системы, глаз [6]. Изменения липидного обмена послужили дополнительным дифференциально-диагностическим критерием в пользу ДЛКЛ.

Выраженный стеатоз печени у молодой худой пациентки стал следующим ключом к разгадке характера ее заболевания. В отличие от пациентов с метаболическим синдромом, который также сопровождается дислипидемией, у пациентов с ДЛКЛ обычно не наблюдается избыточной МТ [2]. В связи с этим при выявлении стеатоза печени у пациентов с низким ИМТ в отсутствие других факторов риска развития жировой инфильтрации (алкоголь, вирусный гепатит, прием лекарств) следует прежде всего исключать ДЛКЛ.

Наличие выраженной дислипидемии у молодой пациентки без семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний также свидетельствовало в пользу аутосомно-рецессивного заболевания. Именно для ДЛКЛ характерны аналогичные изменения липидного спектра в виде повышения уровня общего ХС и ХС ЛПНП, а также снижения уровня ХС ЛПВП. На первый взгляд, липидограмма больных с ДЛКЛ напоминает таковую при семейной смешанной гиперлипидемии или семейной гиперхолестеринемии, соответствующих дислипидемии типов 2a и 2b. Дифференцировать эти заболевания помогает детальный анализ семейного анамнеза, позволяющий отличить ауто-

Таблица 2

Дифференциальный диагноз заболеваний, сопровождающихся стеатозом печени

Морфологический признак	НАЖБП	ДЛКЛ	Митохондриальные болезни	Алкогольная болезнь печени	Лекарственное поражение
Стеатоз печени	Обычно крупнокапельный	Мелкокапельный		Крупнокапельный	Мелко- или крупнокапельный
Дифференциация поражения по зонам ацинуса	Обычно есть	Нет	Возможна	Есть	Обычно нет
Стеатоз клеток Купфера	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет
Кристаллы ЭХС	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет

сомно-доминантное заболевание от аутосомно-рецессивного, такого как ДЛКЛ. Дислипидемия при ДЛКЛ ассоциирована с ранним развитием атеросклероза, ИБС, высоким риском сердечно-сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт, разрыв аневризмы аорты) [5]. У пациентки выявлены кальцифицированные атеросклеротические бляшки в аорте и внутренней сонной артерии.

При гистологическом исследовании ткани печени у пациентов с ДЛКЛ определяют мелкокапельный стеатоз гепатоцитов, равномерно распределенный по всему печеночному ацинусу, и стеатоз клеток Купфера («пенистые» клетки). Мелкокапельный стеатоз может наблюдаться и при некоторых видах лекарственного поражения печени, и при митохондриальных болезнях (например, дефекты белков дыхательной цепи, бета-окисления жирных кислот), однако для этих заболеваний нехарактерно наличие «пенистых» макрофагов и кристаллов ЭХС (табл. 2). Выявление кристаллов ЭХС в срезах, фиксированных замораживанием, с помощью поляризационного микроскопа считается гистологическим признаком, патогномоничным для ДЛКЛ [4].

С целью подтверждения диагноза была определена активность ЛКЛ в биоматериале больного — в высушенном пятне крови, которая составила 0,001 нмоль/ч на пятно крови (норма 0,4–3,0). В результате секвенирования гена LIPA в нем выявлено две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: нонсенс-мутация G796T (Gly266Term) и мутация сайта сплайсинга G894A (E8SJM). Вторая мутация — наиболее часто выявляемая в европейских странах: на нее приходится половина мутантных аллелей [1].

Назначенная терапия препаратом себелипаза-альфа относится к методам патогенетического лечения при ДЛКЛ. Статины и другие препараты, снижающие уровень холестерина, не оказывают значимого влияния на выраженность жировой

инфильтрации печени и прогрессию фиброза при этом заболевании [3].

Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в сложности диагностики заболевания — ДЛКЛ. Редкость этого заболевания и его неспецифические клинические признаки, маскирующиеся под другие заболевания, часто являются причиной запоздалого установления диагноза. ДЛКЛ у большинства пациентов с БНЭХС, как в нашем случае, протекает асимптомно и может манифестировать инсультом, разрывом аневризмы, инфарктом миокарда или развитием печеночной недостаточности.

У описанной пациентки единственным клиническим проявлением заболевания было ощущение тяжести в области правого и левого подреберья, обусловленное гепатоспленомегалией. Ключевыми критериями при верификации предполагаемого диагноза ДЛКЛ стали дислипидемия, выраженный стеатоз печени и обнаружение «пенистых» клеток в биоптате печени.

Таким образом, несмотря на то что ДЛКЛ — редко наблюдаемое заболевание, его следует исключать у всех пациентов с необъяснимыми гепатомегалией и/или спленомегалией, повышением активности сывороточных трансаминаз, криптогенным циррозом печени, дислипидемией и микровезикулярным стеатозом печени.

Клинический диагноз: дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина; стеатоз печени; спленомегалия; ИБС — атеросклероз аорты, коронарных артерий, левой внутренней сонной артерии.

Морфологический диагноз: дефицит лизосомной кислой липазы (выраженный стеатоз, накопление «пенистых» клеток).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Аюшева Г.И., Масленников Р.В.* Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(3):41-51 [*Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Nekrasova T.P., Ayusheva G.I., Maslennikov R.V.* Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(3):41-51].
2. *Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G., Desnick R.J.* Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013;58:1230e-43.
3. *Burton B.K., Balwani M., Feillet F.* A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N Engl J Med 2015;373:1010-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1501365.
4. *Hulkova H., Elleder M.* Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. Histopathology 2012;60:1107-13.
5. *Reiner Z., Guardamagna O., Nair D.* et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014; 235: 21-30.
6. *Vom Dahl S., Harzer K., Rolfs A., Albrecht B., Niederau C., Vogt C., van Weely S., Aerts J., Müller G., Häussinger D.* Hepatosplenomegaly lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. J Hepatol 1999;31:741-6.

Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Л. Халиф, М.В. Шапина

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

Vedolizumab for inflammatory bowel diseases

I.L. Khalif, M.V. Shapina

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

Цель обзора. Ознакомить с данными литературы, касающимися применения ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника.

Основные положения. Ведолизумаб представляет собой гуманизированные антитела класса IgG₁ к $\alpha 4\beta 7$ -интегринам, механизм действия которых приводит к снижению миграции лейкоцитов в ткани кишечника, препятствуя тем самым развитию патологического воспаления. Исследование GEMINI-1 при язвенном колите продемонстрировало эффективность препарата в индукции ремиссии (клинический ответ у 47,1% больных, клиническая ремиссия у 16,9% и эндоскопическая ремиссия у 40,9% на 6-й неделе) и в поддержании ремиссии (клиническая ремиссия к 52-й неделе при введении препарата каждые 4 недели — 44,8%). Аналогичная эффективность показана для болезни Крона в исследовании GEMINI-2 в индукции ремиссии (клинический ответ у 31,4% пациентов, клиническая ремиссия у 14,5%) и поддержании ремиссии (клиническая ремиссия к 52-й неделе при введении препарата каждые 4 недели — 39%). Полученные в клинических испытаниях результаты подтверждены данными реальной клинической практики в разных странах. Исследования профиля безопасности выявили низкую системную иммуносупрессию за счет специфики механизма действия препарата. Кроме того, в связи с селективностью к $\alpha 4\beta 7$ гетеродимеру

Aim of review. To present literature data on administration of vedolizumab at inflammatory bowel diseases.

Summary. The vedolizumab is anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin humanized class IgG₁ antibodies which suppresses migration of leukocytes in intestinal tissue, interfering thereby with development of pathologic inflammation. GEMINI-1 study of ulcerative colitis has demonstrated efficacy of the drug in remission induction (clinical response rate of 47,1% of patients, clinical remission of 16,9% and endoscopic remission of 40,9% at the 6th week) and in remission maintenance (percent of patients in clinical remission at 52nd week at drug injection every 4 weeks — 44,8%). Similar efficacy was demonstrated for Crohn's disease (GEMINI-2) study in remission induction (clinical response rate — 31,4% of patients, clinical remission — 14,5%) and remission maintenance (percentage of patient in clinical remission by 52nd week at injection of the drug every 4 weeks — 39%). The results received in clinical trials were confirmed by clinical data in the different countries. Safety profile investigations demonstrated low system immune suppression due to specific action mechanism of the drug. Besides, due to $\alpha 4\beta 7$ integrin heterodimer selectivity of vedolizumab, it provides selective block of intestinal leukocyte migration, without affection of central nervous system therefore the risk of the progressing multifocal leukoencephalopathy is not established.

Халиф Игорь Львович — профессор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: ikhalif@yandex.ru; Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2

Khalif Igor L. — professor, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: ikhalif@yandex.ru; Moscow, Salyama Adilya Str., 2

Поступила: 21.10.2016 / Received: 21.10.2016

интегрин введолизумаб обеспечивает избирательную блокаду миграции лейкоцитов в кишечник, не влияя на центральную нервную систему, поэтому не установлен риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Заключение. В проведенных клинических исследованиях продемонстрировано, что введолизумаб является эффективным и безопасным в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: введолизумаб, язвенный колит, болезнь Крона, антитела к $\alpha 4\beta 7$ -интегринам.

Conclusion. Present clinical trials has demonstrated that vedolizumab is effective and safe in treatment of inflammatory bowel diseases.

Key words: vedolizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease, anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin antibodies.

Для цитирования: Халиф И.Л., Шапина М.В. Эффективность введолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):92-100
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-92-100

For citation: Khalif I.L., Shapina M.V. Vedolizumab for inflammatory bowel diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):92-100 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-92-100

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических аутоиммунных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт; включает в себя *язвенный колит* (ЯК) и *болезнь Крона* (БК), этиология которых на сегодняшний день не до конца установлена. Язвенный колит поражает только толстую кишку и характеризуется возникновением диареи с примесью крови, ложными позывами на дефекацию и общей слабостью [1]. Болезнь Крона обычно поражает подвздошную и толстую кишку, проявляется болью в животе, лихорадкой, диареей, общей слабостью, истощенностью, формированием свищей и стриктур [2].

Базовой терапией для большинства пациентов с ЯК являются производные *5-аминосалициловой кислоты* (5-АСК) [2, 3]. Несмотря на то, что эти препараты могут быть эффективны и имеют мало побочных действий [4], многие больные не отвечают на данную терапию и им требуются *глюкокортикостероиды* (ГКС) [5]. Пациенты с БК чаще всего нуждаются в лечении иммуносупрессорами — азатиоприном, 6-меркаптопурином, метотрексатом [6, 7].

Стероидная терапия, несмотря на свою эффективность, часто вызывает нежелательные явления [8] и не должна применяться для поддержания ремиссии [9–11]. Прием иммуносупрессоров сопряжен с риском развития инфекций [12], повышенным риском образования лимфом [13, 14] и супрессией костного мозга [15, 16]. Препараты, содержащие антитела, направленные против *фактора некроза опухоли-альфа* (ФНО- α), такие как инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол, демонстрируют хорошее действие при ВЗК и являются эффективными в индукции и поддержании ремиссии [17–20]. Однако эти препараты также не у всех пациентов позволяют достичь хороших и стойких результатов. Соответственно приоритетным представляется поиск альтернативных средств.

Одной из возможностей является подавление миграции лейкоцитов в воспаленные ткани кишечника посредством блокирования молекул адгезии [21].

В настоящее время в арсенале врачей появился новый препарат *Энтивиио*® (ведолизумаб), представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, которые селективно связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, блокируя таким образом миграцию лейкоцитов и препятствуя развитию воспалительного процесса в кишечнике. Энтивиио® был одобрен для лечения язвенного колита и болезни Крона в США и странах Евросоюза в 2014 г., в России — в 2016 г [22].

Ведолизумаб показан пациентам со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом и болезнью Крона с неадекватным ответом, неэффективностью лечения (снижением эффективности) или непереносимостью одного либо нескольких препаратов стандартной терапии, а также пациентам с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов ФНО- α [22]. Противопоказаниями являются детский возраст (до 18 лет), гиперчувствительность к препарату или его компонентам, активная форма тяжелых инфекционных заболеваний (туберкулез, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, листериоз и оппортунистические инфекции, такие как *прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия* — ПМЛ) [23].

Механизм действия введолизумаба

Интегрины — это молекулы адгезии на поверхности клеток, представляющие собой гетеродимерную молекулу из одной α -субъединицы и одной β -субъединицы, которые участвуют в сложном процессе миграции лейкоцитов за пределы сосудистого русла [23]. Функция интегринов заклю-

чается в механическом соединении клеток с эндотелием.

Ключевым лигандом для $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, с наиболее высокой специфичностью и сродством, выступает молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1 (MAdCAM-1), которая экспрессируется на эндотелии венул собственной пластинки слизистой оболочки тонкой и толстой кишки и пейеровых бляшках [24]. Эндотелиальная экспрессия MAdCAM-1 запускается различными стимулами, включая ФНО- α . В слизистой оболочке кишки пациентов с ЯК и БК выявляется повышенная экспрессия MAdCAM-1 [25].

В ответ на специфический иммунный стимул взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с MAdCAM-1 способствует прочной адгезии циркулирующих $\alpha 4\beta 7^+$ клеток к эндотелию сосудов и последующей миграции $\alpha 4\beta 7^+$ клеток в слизистые оболочки. При хронических заболеваниях, таких как ЯК и БК, этот процесс усилен и приводит к увеличению миграции активированных Т-лимфоцитов в кишку и патологическому воспалению. Поэтому блокада миграции $\alpha 4\beta 7^+$ клеток в слизистую кишки пациентов с ВЗК может быть потенциально эффективной терапевтической стратегией.

Ведолизумаб является биологическим препаратом с селективным воздействием на желудочно-кишечный тракт [26]. Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и селективно препятствуют взаимодействию $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с MAdCAM-1, блокируя тем самым ключевой этап инфильтрации кишечника $\alpha 4\beta 7^+$ клетками [23, 27]. Ведолизумаб специфично распознает $\alpha 4\beta 7$ -гетеродимер, при этом не взаимодействует перекрестно с индивидуальными мономерными компонентами интегрин в отличие, например, от натализумаба, который распознает все $\alpha 4$ -гетеродимеры [28, 29].

Другие описанные лиганды для $\alpha 4\beta 7$ -интегрин включают главный внеклеточный гликопротеин фибронектин. *In vitro* ведолизумаб препятствует связыванию $\alpha 4\beta 7^+$ клеток с фибронектином в таких же суб-наномолярных концентрациях, что и для препятствия связыванию с MAdCAM-1 [30]. Значимость этих данных *in vivo* остается неясной из-за наличия множества других фибронектинсвязывающих молекул.

Эффективность ведолизумаба при ВЗК продемонстрирована в серии клинических испытаний, а также в мировой клинической практике.

Ведолизумаб в терапии язвенного колита

Эффективность и безопасность препарата в индукции и поддержании ремиссии ЯК показаны в исследовании III фазы GEMINI-1 [31]. GEMINI-1 представляет собой два интегрирован-

ных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования по применению ведолизумаба у пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом. В исследование включались пациенты с индексом активности ЯК от 6 до 12 по шкале Мейо, эндоскопической составляющей не менее 2 баллов, левосторонним или тотальным поражением, неэффективностью ГКС, иммуносупрессоров или препаратов ингибиторов ФНО- α . Больные могли принимать параллельно 5-АСК, преднизолон до 30 мг или иммуносупрессоры в постоянной дозе.

В исследовании индукционной терапии 374 пациента (когорта 1) получали ведолизумаб в дозе 300 мг или плацебо внутривенно в 1-й и 15-й день исследования, а 521 больной (когорта 2) — открытую терапию ведолизумабом в те же сроки, при этом влияние на течение болезни оценивалось на 6-й неделе. Предшествующее лечение ингибиторами ФНО- α было неэффективным приблизительно у 40% пациентов.

В исследование поддерживающей терапии было включено 373 больных. Пациентов из двух когорт, ответивших на лечение ведолизумабом к 6-й неделе, рандомизировали в соотношении 1:1:1 в группы: ведолизумаб 300 мг внутривенно каждые 8 недель (визиты осуществлялись каждые 4 недели, каждое второе введение — плацебо, чтобы обеспечить слепое исследование); ведолизумаб 300 мг внутривенно каждые 4 недели или плацебо в течение 52 недель. Лица, не ответившие на индукцию на 6-й неделе, далее получали ведолизумаб 300 мг каждые 4 недели на протяжении 52 недель. Пациенты из когорты 1, получавшие на этапе индукции плацебо, продолжали принимать его в течение всего дальнейшего периода до окончания исследования.

Первичной конечной точкой в исследовании индукционной терапии был клинический ответ на 6-й неделе, определявшийся как снижение индекса активности минимум на 3 балла по шкале Мейо и по меньшей мере на 30% от исходного уровня, с сопутствующим снижением показателя по подшкале ректального кровотечения как минимум на 1 балл или до абсолютного показателя 0 или 1 по подшкале ректального кровотечения. Вторичными конечными точками были клиническая ремиссия на 6-й неделе и заживление слизистой оболочки (эндоскопическая активность 0—1 по шкале Мейо).

Первичной конечной точкой в исследовании поддерживающей терапии была клиническая ремиссия на 52-й неделе (определялась как показатель по шкале Мейо ≤ 2 и показатель не более 1 по каждой из отдельных подшкал). Вторичными конечными точками были длительный клинический ответ (сохранявшийся на 6-й и 52-й неделях), длительная клиническая ремиссия (сохранявшаяся на 6-й и 52-й неделях), заживление сли-

зистой на 52-й неделе и бесстероидная ремиссия на 52-й неделе у пациентов, получавших ГКС на момент начала исследования. Оценивалось также качество жизни.

На 6-й неделе получены статистически значимые отличия между группой ведолизумаба и плацебо по частоте клинического ответа, клинической и эндоскопической ремиссии (рис. 1). На фоне поддерживающей терапии различий между разными схемами введения препарата (каждые 8 или каждые 4 недели) не выявлено. Однако имеются существенные отличия при сравнении групп ведолизумаба с плацебо на 52-й неделе ($p < 0,001$, рис. 2). На 52-й неделе в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ведолизумабом каждые 8 недель и каждые 4 недели, у 56,6 и 52% соответственно наблюдался длительный клинический ответ (определялся как наличие ответа и на 6-й, и на 52-й неделе), в группе плацебо этот показатель составил 23,8% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), длительная клиническая ремиссия была у 20,5 и 24% соответственно, в группе плацебо — 8,7% ($p = 0,008$ и $p < 0,001$ по сравнению с плацебо), заживление слизистой оболочки зарегистрировано у 51,6 и 56%, а в группе плацебо — у 19,8% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). В течение 52 недель поддерживающей терапии применение препарата позволило достичь бесстероидной ремиссии у 31,4% пациентов, получавших ведолизумаб каждые 8 недель, и у 45,2% больных, получавших его каждые 4 недели, по сравнению с 13,9% в группе плацебо [32].

Сопутствующий прием ГКС, иммуносупрессоров или предшествовавший прием препаратов ингибиторов ФНО- α не влиял на эффективность ведолизумаба.

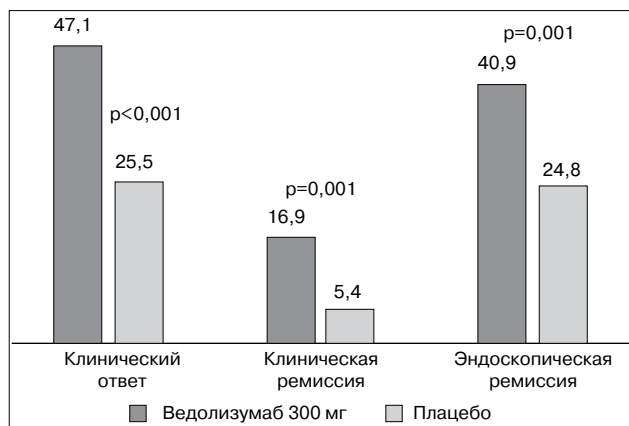


Рис. 1. Процент пациентов с язвенным колитом, у которых были достигнуты клинический ответ, клиническая ремиссия и эндоскопическая ремиссия на 6-й неделе в группе ведолизумаба (n=225) и плацебо (n=149)

Fig. 1. The rate of the patient with ulcerative colitis with clinical response, clinical remission and endoscopic remission on the 6th week in vedolizumab (n=225) and placebo (n=149) groups

Таким образом, в исследовании GEMINI-1 была показана эффективность ведолизумаба в отношении как индукции, так и поддержания ответа и ремиссии у пациентов с язвенным колитом. У многих больных исходное течение заболевания характеризовалось рефрактерностью к другим методам терапии; применение ингибиторов ФНО- α было неэффективным приблизительно у 40% включенных в исследование пациентов, причем во многих случаях не отмечено ответа на лечение. По всем заранее выбранным первичным и вторичным конечным точкам в исследовании GEMINI-1 было показано преимущество ведолизумаба по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Особое значение имеет преимущество терапии ведолизумабом в отношении ремиссии без применения ГКС.

Эффективность ведолизумаба при болезни Крона

В исследование III фазы GEMINI-2 [32] включались пациенты с индексом активности болезни Крона (ИАБК) от 220 до 450 и одним из следующих критериев: С-реактивный белок (СРБ) $> 2,87$ мг/л или по данным эндоскопического обследования ≥ 3 крупных язвенных дефектов, или ≥ 10 афтозных язв, либо уровень фекального кальпротектина > 250 мкг/г в сочетании с подтвержденным наличием язв по результатам компьютерной томографии или магнитно-резонансной энтерографии, рентгенологического исследования тонкой кишки, или показателям капсульной эндоскопии. В изучавшуюся группу входили лица, не ответившие на прием или с нежелательными последствиями на один из

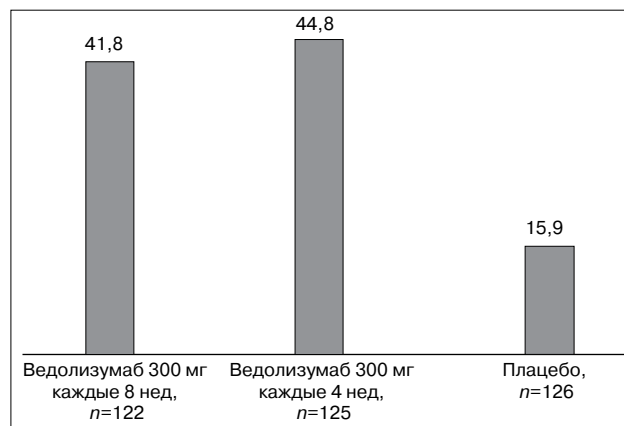


Рис. 2. Процент больных язвенным колитом, у которых была достигнута клиническая ремиссия на 52-й неделе в исследовании поддерживающей терапии ведолизумабом

Fig. 2. Rate of the patient with ulcerative colitis with achievement of clinical remission at the 52nd week at vedolizumab maintenance therapy estimation

следующих препаратов: ГКС, иммуносупрессоры (азатиоприн, меркаптопурин или метотрексат), или ингибиторы ФНО- α .

До начала участия в исследовании в общей популяции пациентов у 57,8% ранее была отмечена неэффективность антагонистов ФНО- α , причем в 35,7% случаев — неэффективность терапии двумя и более ингибиторами ФНО- α в анамнезе. Популяция пациентов с таким рефрактерным заболеванием в предыдущих исследованиях ингибиторов ФНО- α не изучалась. Допускался сопутствующий прием ГКС (преднизолон в дозе ≤ 30 мг/сут), 5-АСК, иммуносупрессоров или антибиотиков в постоянной дозе.

Дизайн данного исследования был аналогичным изучению ведолизумаба при ЯК (GEMINI-1). В исследовании индукционной терапии 368 пациентов были рандомизированы для лечения ведолизумабом 300 мг или плацебо на 0 и 2-й неделях (когорта 1); 747 человек получали открытое лечение ведолизумабом 300 мг на 0 и 2-й неделях (когорта 2). Оценивали две первичные конечные точки — клиническую ремиссию и клинический ответ (снижение ИАБК на 100 и более баллов) на 6-й неделе. Для поддержания общей доли ошибки I ряда на уровне значимости 5% использовали комбинацию метода Хохберга и последовательной проверки гипотез. Если значение p для одной из двух первичных конечных точек было больше 0,05, считали, что другой показатель p свидетельствует о статистической значимости только в случае, когда он был равен или ниже 0,025. Вторичной конечной точкой было среднее снижение уровня СРБ на 6-й неделе.

В исследовании поддерживающей терапии 461 пациент с ответом на лечение ведолизумабом на 6-й неделе был рандомизирован для получения плацебо или ведолизумаба 300 мг каждые 8 или 4 недели до 52-й недели. Первичной конечной точкой была частота клинической ремиссии (ИАБК ≤ 150) на 52-й неделе, а вторичными конечными точками — клинический ответ (снижение ИАБК на 100 и более баллов), бесстероидная ремиссия и длительная клиническая ремиссия (на протяжении $\geq 80\%$ исследовательских визитов, включая последний визит) на 52-й неделе.

На этапе индукции статистически значимые отличия между группой ведолизумаба и плацебо получены при оценке клинической ремиссии на 6-й неделе (рис. 3). На 52-й неделе результаты в группах ведолизумаба были выше, чем в группе плацебо (рис. 4). В то же время эффективность ведолизумаба в группах была сопоставима. В анализе вторичных конечных точек на 52-й неделе доля пациентов, у которых отмечалось снижение ИАБК на 100 и более баллов, была значительно больше в группах, получавших ведолизумаб каждые 8 недель и каждые 4 недели, чем в группе получавших плацебо (43,5, 45,5 и 30,1% соответ-

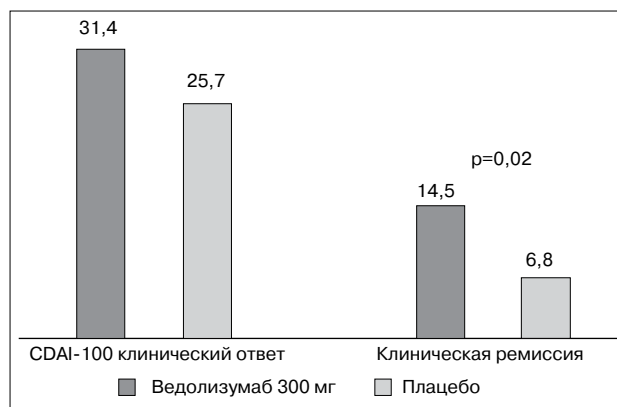


Рис. 3. Показатели эффективности на 6-й неделе у пациентов с болезнью Крона в группе ведолизумаба ($n=220$) и плацебо ($n=148$), первичные конечные точки исследования индукционной терапии ведолизумабом, %

Fig. 3. Efficiency factors and the 6th week at Crohn's disease in vedolizumab ($n=220$) and placebo ($n=148$) groups, primary endpoints of vedolizumab induction therapy, %

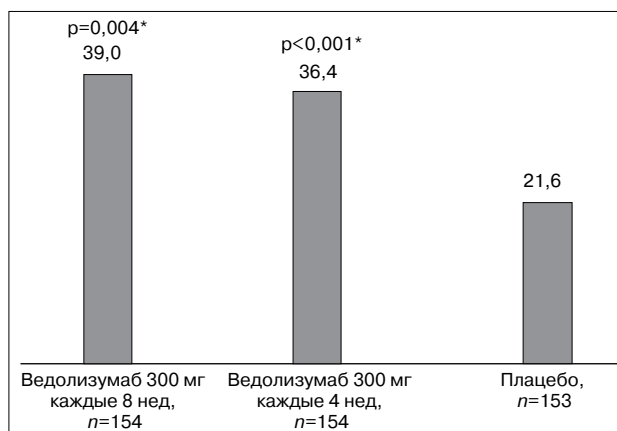


Рис. 4. Процент пациентов с болезнью Крона, достигших клинической ремиссии на 52-й неделе.

* Значения p представлены в сравнении с плацебо

Fig. 4. Rate of the patient with Crohn's disease who achieved clinical remission at the 52nd week.

* Values are given in comparison to placebo group

ственно; $p<0,05$). Ремиссия без ГКС достоверно чаще наблюдалась у больных на поддерживающей терапии ведолизумабом по сравнению с плацебо — 31,7% (ведолизумаб каждые 8 недель), 28,8% (ведолизумаб каждые 4 недели) и 15,9% (плацебо), $p=0,02$ и $p=0,04$ при сравнении двух групп, получавших ведолизумаб, с плацебо.

Применение ведолизумаба в клинической практике

К настоящему времени уже накоплен значительный международный опыт применения ведоли-

зумаба в реальной клинической практике. В ряде наблюдательных исследований, проведенных в европейских странах [33–37] и США [38–42], препарат показал эффективность в достижении таких параметров, как клинический ответ и ремиссия, в том числе бесстероидная, заживление слизистой оболочки, улучшение качества жизни при ВЗК и уменьшение частоты госпитализаций [34–43]. Клинические преимущества при применении ведолизумаба наблюдались как в популяции пациентов с ВЗК, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , так и у больных с предшествующей неудачей терапии ингибиторами ФНО- α , в том числе с первичным отсутствием ответа [34–43].

Значимыми являются данные по заживлению слизистой оболочки на фоне терапии ведолизумабом [40]. В клиническое исследование было включено 212 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами болезни Крона, причем в 91% случаев в анамнезе была терапия ингибиторами ФНО- α (в том числе наблюдались отсутствие первичного ответа, потеря ответа, непереносимость). У 121 пациента анализировались результаты эндоскопии: общая частота заживления слизистой оболочки через 6 и 12 месяцев поддерживающей терапии ведолизумабом составила 21 и 67%, глубиной ремиссии (в сочетании с заживлением слизистой) — соответственно 14 и 29%. Заживление слизистой оболочки составляло в среднем 33 недели [40].

В Германии были проанализированы результаты терапии 115 больных активным язвенным колитом (частичный индекс Мейо >4) и 97 пациентов с активной БК (индекс Харвей–Брэдшоу >7) [38]. Согласно одобренной схеме применения, 300 мг препарата Энтивиро® вводили внутривенно в первый день, затем в той же дозе через 2 недели и через 6 недель после первой инъекции и далее каждые 8 недель. Первичной конечной точкой было достижение клинической ремиссии на 14-й неделе (при ЯК — частичный индекс Мейо составлял ≤ 1 , показатель по подшкале ректального кровотечения равнялся 0, при БК — индекс Харвей–Брэдшоу ≤ 4 балла). Ранее получали терапию ингибиторами ФНО- α 75,7% пациентов с ЯК и 98,4% с БК, кроме того, за предшествующий год зарегистрировано соответственно 27 и 34% случаев госпитализации. К 14-й неделе терапии ведолизумабом 23,5% пациентов с ЯК и 23,7% с БК достигли клинической ремиссии, 19,1 и 19,6% — бесстероидной ремиссии, у 57,4 и 60,8% зафиксирован клинический ответ. У большинства больных стало возможным отменить стероидную терапию после начала лечения ведолизумабом: 40,9% пациентов с ЯК и 27,6% с БК получали ГКС на неделе 0, соответственно 18,3 и 15,5% — на 14-й неделе ($p < 0,05$). По данным анализа подгрупп больных, клинической ремиссии к 14-й неделе достигли 39,3% пациентов

с ЯК и 60% с БК, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , с их применением в анамнезе — соответственно 18,5 и 21,7%.

Профиль безопасности ведолизумаба при язвенном колите и болезни Крона

Во всех приведенных исследованиях отмечалась низкая частота нежелательных явлений в большой популяции пациентов [32–44]. Как и в случае любого другого препарата, влияющего на иммунную систему, отдельный интерес представляет влияние на инфекционные риски. Специфичность взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ -интегрина/MAdCAM в тканях позволяет предполагать меньшую системную иммуносупрессию, и действительно результаты, касающиеся безопасности препарата, подтверждают это [32, 33, 44].

Были проанализированы объединенные данные по показателям безопасности, полученные в 6 исследованиях на 2830 пролеченных пациентах, на которых приходится 4811 пациенто-лет экспозиции ведолизумаба [43]. В общей популяции частота возникновения всех инфекций, откорректированная по экспозиции, была ниже среди лиц, получавших ведолизумаб (63,5/100 пациенто-лет; 95% ДИ 59,6–67,3), чем в группе плацебо (82,9/100 пациенто-лет; 95% ДИ 68,3–97,5). Большинство инфекций были легкими или средней степени тяжести и отвечали на стандартную терапию на фоне продолжения применения ведолизумаба. Откорректированная по экспозиции частота серьезных инфекций была одинаковой в группах ведолизумаба и плацебо [44]. Частота желудочно-кишечных нежелательных явлений в общей популяции, откорректированная по экспозиции, была почти в 2 раза выше при применении плацебо (114,5/100 пациенто-лет; 95% ДИ 95,8–133,1), чем ведолизумаба (59,8/100 пациенто-лет; 95% ДИ 56,2–63,4). Свищи у пациентов с БК возникали реже при использовании ведолизумаба (4,6/100 пациенто-лет; 95% ДИ 3,8–5,5), чем плацебо (10,0/100 пациенто-лет; 95% ДИ 4,5–15,5) [44].

О серьезных инфекциях, включая клостридиальные, сепсис, туберкулез и листериодный менингит, сообщалось с частотой $\leq 0,6\%$. Из 4 случаев туберкулеза в 3 диагностирован легочный туберкулез (один пациент с ЯК и 2 с БК), эти пациенты, включенные в исследование после скрининга на туберкулез, получали при этом иммуносупрессивную терапию. Все случаи расценены как первичная инфекция без внелегочных проявлений. Кроме того, был диагностирован латентный туберкулез у одного пациента с БК, который ранее получал иммуносупрессоры. Все больные активным туберкулезом зарегистрированы в гиперэндемичных регионах [44].

Относительная ограниченность распределения MAdCAM-1 снижает влияние ведолизумаба на миграцию лейкоцитов в других тканях. Этот факт имеет принципиальное значение в связи с тем, что ранее апробированный препарат натализумаб — анти $\alpha 4$ -интегрин — вызывал прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию. $\alpha 4$ является субъединицей не только $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, но и $\alpha 4\beta 1$ -интегрина. Молекула клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM-1) — лиганд $\alpha 4\beta 1$ -интегрина — экспрессируется во многих тканях и играет ключевую роль в миграции лейкоцитов в *центральную нервную систему* (ЦНС). Ведолизумаб не блокирует взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с VCAM-1 и, по данным исследований, не влияет на иммунный контроль и воспаление в ЦНС. Более широкий спектр действия натализумаба способствовал его исследованию для лечения как БК, так и *рассеянного склероза* (РС). При этом с 2005 по 2014 г. на фоне приема натализумаба было зарегистрировано 430 случаев ПМЛ [44].

ПМЛ на фоне лечения натализумабом возникает в результате потери контроля ЦНС над реактивацией вируса Джона Каннингема путем $\alpha 4\beta 1$ -опосредованной блокады лимфоцитарной инфильтрации [45, 46]. Так как ведолизумаб обладает селективностью к $\alpha 4\beta 7$ -гетеродимеру интегрин, он обеспечивает избирательную блокаду миграции лейкоцитов в кишечник по сравнению с натализумабом, что существенно, вплоть до отсутствия, снижает риск развития ПМЛ на фоне лечения ведолизумабом. В процессе исследований и при последующем наблюдении за 3000 пациентов, из которых примерно $\frac{1}{3}$ получали ведолизумаб более 2 лет, не выявлено ни одного случая ПМЛ на фоне терапии ведолизумабом [44, 47], тогда как при применении натализумаба у больных РС частота ее возникновения составляла 1 случай на 500 пациентов [48].

Доступные на настоящий момент данные по безопасности не предполагают повышенного риска малигнизации на фоне терапии ведолизумабом, однако число наблюдений и их длительность недостаточны. Частота возникновения составляла 0,66 на 1000 пациенто-лет, что не превышает таковую в популяции пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ВЗК [44]. Как и для других биологических препаратов требуется дальнейшее длительное наблюдение за большим числом больных.

Антитела к ведолизумабу были обнаружены в ходе исследований GEMINI-1 и GEMINI-2 у 56 из 1434 пациентов (4%), постоянно получавших его в течение до 52 недель [32, 33, 44].

В исследованиях III фазы инфузионные реакции на ведолизумаб и плацебо возникли соответственно у 28 (5%) и 1 (<1%) больных ЯК и у 33 (4%) и 8 (5%) пациентов с БК [32, 33, 44]. Большинство инфузионных реакций были

легкими или умеренными по интенсивности и, как правило, купировались самостоятельно или в результате минимального вмешательства после инфузии.

Заключение

Результаты исследований показывают, что селективная блокада миграции Т-лимфоцитов при помощи ведолизумаба является эффективным лечением среднетяжелого и тяжелого язвенного колита и болезни Крона. Пациенты с ЯК, получавшие препарат, чаще достигали ремиссии по сравнению с плацебо [32]. Эти данные значимы как статистически, так и клинически. Эндоскопическая ремиссия, положительная эндоскопическая динамика, улучшение качества жизни также с большей частотой наблюдались в группе ведолизумаба по сравнению с плацебо [32].

Стоит отметить, что у многих пациентов, включенных в исследование, заболевание характеризовалось рефрактерностью к другим методам лечения [32]. Особое значение имеет преимущество назначения ведолизумаба в отношении ремиссии без применения ГКС. К настоящему времени ведолизумаб включен в ряд зарубежных рекомендаций по лечению язвенного колита, включая разработанный European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) алгоритм терапии, согласно которому ведолизумаб может использоваться в качестве первого биологического препарата, эффективен он также у пациентов, у которых отсутствовала положительная реакция на прием ингибиторов ФНО- α [49].

Многие пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами БК не отвечают на базовую терапию или при достижении ответа со временем ее результативность снижается или полностью утрачивается [50–52]. В исследованиях при БК ведолизумаб показал эффективность в индукции и поддержании ремиссии воспалительного процесса [33]. Кроме того, отмечено его положительное действие как у лиц, не получавших ингибиторы ФНО- α , так и у пациентов с неэффективностью биологической терапии.

В исследованиях показан благоприятный профиль безопасности препарата как при ЯК, так и при БК [44]. Схема лечения при этом одинакова [22]. Препарат применяется в виде внутривенной инфузии — 300 мг в течение 30 минут, затем в той же дозе через 2 недели и спустя 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель. Тем, у кого наблюдается клинический ответ, можно уменьшить дозу и/или отменить кортикостероиды в соответствии со стандартами лечения.

Если поддерживающая терапия была прервана и возникает необходимость возобновить лечение, следует использовать режим дозирования с интервалом в 4 недели [22]. В клинических исследо-

ваниях при повторном курсе терапии ведолизумабом восстановление эффективности препарата достигалось без выраженного увеличения частоты побочных явлений или инфузионных реакций.

Согласно инструкции по применению [22], в случае отсутствия терапевтического эффекта к 14-й неделе у больных ЯК следует рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего лечения. У пациентов с БК при отсутствии у них клинического ответа на терапию лечебный эффект может быть достигнут с помощью введения препарата Энтивиио® (300 мг) на 10-й неделе. Лицам, у которых отмечается клинический ответ на лечение, после 14-й недели продолжают вводить препарат с интервалом в 8 недель. При отсутствии признаков клинического ответа к 14-й неделе у пациентов с БК курс лечения следует прекратить. В слу-

чаях, когда при ЯК и БК наблюдается снижение клинического ответа на лечение, терапевтический эффект может быть получен путем введения 300 мг препарата Энтивиио® каждую 4-ю неделю [22].

С учетом имеющихся данных об эффективности и благоприятном профиле переносимости ведолизумаб может стать препаратом первой линии из средств биологической терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами язвенного колита и болезни Крона, с неадекватным ответом или неэффективностью одного или нескольких препаратов стандартной терапии, а также у лиц с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких ингибиторов ФНО- α [22, 50, 53].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Podolsky D.K. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
2. Gisbert J.P., Gomollon F., Mate J., et al. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002;47:471-88.
3. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
4. Stein R.B., Hanauer S.B. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000;23:429-48.
5. Jani N., Regueiro M.D. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:147-66.
6. Akobeng A.K., Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1: CD003715.
7. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-57.
8. Yang Y.-X., Lichtenstein G.R. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:803-23.
9. Irving P.M., Garry R.B., Sparrow M.P., et al. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313-29.
10. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4: CD000301.
11. Sandborn W.J., Lofberg R., Feagan B.G., et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1780-7.
12. Choi P.M., Targan S.R. Immunomodulator therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1885-92.
13. Kwon J.H., Farrell R.J. The risk of lymphoma in the treatment of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:169-78.
14. Kandiel A., Fraser A.G., Korelitz B.I., et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
15. Gionchetti P., Rizzello F., Habal F., et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003;21:157-67.
16. Connell W.R., Kamm M.A., Ritchie J.K., et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5.
17. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
18. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
19. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
20. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N., et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18.
21. Von Andrian U.H., Engelhardt B. $\alpha 4$ Integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003;348:68-72.
22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энтивиио®.
23. Hogg N., Patzak I., Willenbrock F. The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function. *Nat Rev Immunol* 2011;11(6):416-26.
24. Briskin M., Winsor-Hines D., Shyjan A., et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97-110.
25. Souza H.S., Elia C.C., Spencer J., et al. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MAdCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1999;45(6):856-63.
26. Briskin M., et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151:97-110.
27. Raine T. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: Changing the game, or more of the same? *United Eur Gastroenterol J* 2014;2(5):333-44.

28. Sandborn W.J., Colombel J.F., Enns R., et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
29. Targan S., Feagan B.G., Fedorak R.N., et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.
30. Soler D., Chapman T., Yang L.L., et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330(3):864-75.
31. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699-710.
32. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711-21.
33. Amiot A., Grimaud J.C., Peyrin-Biroulet L., et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; doi:10.1016/j.cgh.2016.02.016.
34. Amiot A., Peyrin-Biroulet L., Stefanescu C., et al. The French real-life experience of vedolizumab: efficacy and safety in ulcerative colitis: a prospective observational multicenter cohort study. *Ueg J* 2015;3 (Suppl. 1): A18, OP054.
35. Chaparro M., et al. Effectiveness and safety of vedolizumab for the induction of remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(Suppl. 1):416-7. Abstract P624.
36. Höög C., et al. Efficacy of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease and failure of anti-TNF-antibodies. *J Crohns Colitis* 2016;10 (Suppl. 1): S310. Abstract P419.
37. Baumgart D.C., Atreya R., Bachmann O., et al. Vedolizumab for inflammatory bowel disease in clinical practice — experience for a prospective German registry. *Ueg J* 2015;3 (Suppl.1): A18, OP053.
38. Shelton E., Allegritti J.R., Stevens B., et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(12):2879-85.
39. Dulai P.S., et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* advance online publication 14 June 2016; doi: 10.1038/ajg.2016.236.
40. Vivio E.E., Kaunur N., Gilbertsen J.J., et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):402-9.
41. Reynolds M., et al. Hospitalisations and characteristics of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease treated with vedolizumab in real-world clinical practice: results from a multicentre study. *J Crohns Colitis* 2016;10 (Suppl. 1): S214. Abstract P239.
42. Raluy M., et al. A real-world study of outcomes in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis initiating vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2016;10 (Suppl. 1): S238. Abstract P288.
43. Colombel J.-F., Sands B.E., Rutgeerts P., et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* doi:10.1136/gutjnl-2015-311079 (Epub Feb 18 2016).
44. Delbue S., Elia F., Carloni C., et al. JC virus urinary excretion and seroprevalence in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2014.
45. Stüve O., Marra C.M., Bar-Or A., et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63(10):1383-7.
46. Del Pilar Martin M., Cravens P.D., Winger R., et al. Decrease in the numbers of dendritic cells and CD4+ T cells in cerebral perivascular spaces due to natalizumab. *Arch Neurol* 2008;65(12):1596-603.
47. Milch C., Wyant T., Xu J., et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4\beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013;264(1-2):123-6.
48. Bloomgren G., et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Engl J Med* 2012;366(20):1870-80.
49. Электронное руководство ECCO по терапии ЯК. <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithms>. Дата последнего обращения 28.06.2016. [Electronic guide on the treatment of UC. <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithms>].
50. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrence I.C., et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;357:1357].
51. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
52. Pearson D.C., May G.R., Fick G.H., Sutherland L.R. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
53. Armuzzi A., et al. Expert consensus paper on the use of vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2016;48:360-70.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты

Г. Г. Садыгова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Азербайджан, Баку

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis

G.G. Sadygova

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Azerbaijan, Baku

Цель обзора. Представить основные внекишечные проявления *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) и основные подходы к ведению пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, у которых в качестве внекишечного проявления выступают артропатии и артриты.

Основные положения. Язвенный колит и болезнь Крона — группа заболеваний неизвестной этиологии, объединенных под общим термином воспалительные заболевания кишечника. ВЗК — это патологии с социальной значимостью, которую определяют преобладание заболеваний среди лиц молодого трудоспособного возраста и склонность патологического процесса к хронизации, что приводит к ухудшению качества жизни больных и формированию высокой потребности в стационарном лечении. Язвенный колит и болезнь Крона имеют многообразную клиническую картину с различными кишечными осложнениями и внекишечными проявлениями. В данной статье приводятся результаты собственных исследований, соответствующие мировым литературным данным и положениям первого Европейского консенсуса по внекишечным проявлениям при ВЗК. Представленный материал показывает тяжесть и агрессивность течения ВЗК-ассоциированных артропатий, их вклад в ухудшение качества жизни пациента и риск потери трудоспо-

Aim of review. To present major extraintestinal manifestations of *inflammatory bowel diseases* (IBD) and basic approaches to management of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease having arthropathies and arthritides as extraintestinal manifestations.

Summary. Ulcerative colitis and Crohn's disease represent the group of the diseases with unknown etiology encompassed by the term «inflammatory bowel diseases». IBDs are diseases with high social impact due to predominance of young patients of working-age and tendency to chronization of pathological process that leads to deterioration of life of patients and high demand in hospital stay. Ulcerative colitis and Crohn's disease have diverse clinical presentation with various intestinal complications and extraintestinal manifestations. The results of original studies corresponding to world literature data and data of the First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease are presented in this article. Presented data indicates severity and aggressive course of the IBD-associated arthropathies, their contribution to quality of life deterioration and risk of disability that requires diagnostics, timely and adequate pharmacological treatment with multidisciplinary approach. Resolution of this issue is not only an actual trend, but a demand of worldwide medical community for treatment and rehabilitation IBD patients as well.

Садыгова Гюлюстан Гамид кызы — доктор философии по медицине, доцент кафедры терапии (с курсом физиотерапии) Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева. Контактная информация: doctorabu@mail.ru; Азербайджан, г. Баку, AZ1012 Тбилисский проспект, 3165, кафедра терапии (с курсом физиотерапии)

Sadygova Gulustan Hamid — PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev institute of postgraduate medical education. Contact information: doctorabu@mail.ru; Azerbaijan, Baku, AZ1012 Tbilisi Avenue, 3165.

Поступила: 18.04.2016 / Received: 18.04.2016

способности, в связи с чем ранняя диагностика, своевременная, адекватная медикаментозная коррекция с мультидисциплинарным подходом в разрешении данной проблемы являются не просто актуальным направлением, но и требованием мирового медицинского сообщества по вопросам терапии и реабилитации больных с ВЗК.

Заключение. Подробный анализ внекишечных проявлений ВЗК, в частности ВЗК-артропатий и артритов, расширяет возможности своевременной диагностики и адекватной медикаментозной терапии для снижения риска потери трудоспособности и для улучшения качества жизни пациентов с ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, артропатии, артриты.

Conclusion. Thorough analysis of extraintestinal IBD manifestations, in particular IBD-associated arthropathy and arthritis, expands potential of timely diagnosis and adequate drug treatment to decrease disability risk and to improve quality of life of IBD patients.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, arthropathy, arthritis.

Для цитирования: Садыгова Г. Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):101-5
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105

For citation: Sadygova G.G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):101-5 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — группа заболеваний неизвестной этиологии, объединенных под общим термином «*воспалительные заболевания кишечника*» (ВЗК). Язвенный колит — хроническое заболевание, характеризующееся иммунным поражением слизистой оболочки толстой кишки, никогда не распространяющееся на область тонкой кишки, исключение составляет «ретроградный илеит», где воспалительный процесс носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК. Болезнь Крона — хроническое заболевание аутоиммунного генеза, характеризующееся трансмуральным, гранулематозным, сегментарным поражением пищеварительного тракта (от полости рта до ануса) и перианальной области. Преимущественной локализацией БК является кишечник и в отличие от ЯК в патологический процесс вовлекаются все слои кишечной стенки.

Социальную значимость ВЗК определяет преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста и склонность патологического процесса к хронизации, что приводит к ухудшению качества жизни больных и формированию высокой потребности в стационарном лечении. Язвенный колит и болезнь Крона имеют многообразную клиническую картину с различными кишечными осложнениями и внекишечными проявлениями.

До 50% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеют по крайней мере одно **внекишечное проявление** (ВКП), которое может как самостоятельно, так и опосредованно представлять активность ВЗК и его осложненное течение [1, 11, 22, 23]. ВКП отрицательно влияют на

качество жизни пациентов, а некоторые, такие как *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ) или венозные тромбоэмболии, могут быть опасными для жизни. Вероятность развития ВКП возрастает с увеличением длительности анамнеза заболевания, а также у пациентов с уже имеющимися ВКП [24].

ВКП более характерны для болезни Крона (особенно высок риск у пациентов с толстокишечным поражением при БК), чем для язвенного колита [20, 24, 25]. Некоторые ВКП, например ирит/увеит, чаще встречаются у женщин, в то время как ПСХ и *анкилозирующий спондилит* (АС) являются более распространенными среди мужчин [1, 20]. Большинство ВКП связано с активностью заболевания [20, 22] за исключением АС.

Внекишечные проявления ВЗК

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:

- артропатии (артралгии, артриты);
- поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
- поражение слизистых (афтозный стоматит);
- поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит).

Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:

- ревматоидный артрит (серонегативный) — редко для язвенного колита;
- анкилозирующий спондилит, сакроилеит — редко для язвенного колита;
- первичный склерозирующий холангит, перихолангит (для язвенного колита);

- псориаз;
- остеопороз, остеомалация (для болезни Крона).

Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:

- холелитиаз;
- стеатоз печени, стеатогепатит;
- тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
- амилоидоз.

Одними из самых распространенных жалоб у этих больных являются жалобы на боли в суставах, которые относятся к внекишечным проявлениям при ВЗК. Артропатии подразделяются на периферические (1-й тип и 2-й тип) и аксиальные (осевые).

Периферическая артропатия встречается у 5–20% больных с ВЗК, чаще при колите Крона и распространенном ЯК. Данная артропатия серонегативная, не сопровождается синовиальной деструкцией и нередко сочетается с другими ВКП [20].

Периферическая артропатия 1-го типа:

- не оставляет постоянных суставных повреждений;
- связана с активностью ВЗК;
- длительность несколько недель;
- поражение крупных суставов, несущих нагрузку веса (коленных и др.);
- поражается менее 5 суставов;
- острый и самоограничивающийся артрит;
- клинически наблюдаются болезненность и отек суставов.

Периферическая артропатия 2-го типа:

- поражение мелких суставов (чаще мелких суставов рук и ног);
- поражается 5 и более суставов;
- наблюдается симметричность артропатии;
- боль не соответствует выраженности объективных данных (болезненность, отек);
- длительность несколько лет;
- не зависит от активности ВЗК.

Аксиальная (осевая) артропатия представлена в основном сакроилеитом, анкилозирующим спондилитом. Сакроилеит характеризуется в 50% бессимптомным течением, наблюдаются боль в ягодицах после покоя, проходящая при движении, дискомфорт в крестцово-подвздошных суставах при двустороннем давлении на кости таза. Для анкилозирующего спондилита (5–10%) характерны дебют в возрасте до 30 лет, постоянная боль в поясничной области; в ходе осмотра — ограничение при сгибании спины, утрата поясничного лордоза, увеличение в объеме грудной клетки [20].

Обе артропатии (периферическая и осевая) встречаются и при ЯК, и при БК, принадлежат к *спондилоартритам* (СпА) [EL2], и их следует отличать от артралгий, которые являются более распространенным явлением. Встречаемость осе-

вых артропатий одинакова между полами и формами ВЗК, в то же время периферические артропатии являются более распространенными при БК и регистрируются чаще у женщин [20].

Диагностика осевых СпА основана на клинических особенностях воспалительного процесса в поясничной боли, подтверждаемых с помощью *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) или по наличию рентгенологических признаков сакроилеита. Человеческий лейкоцитарный антиген В27 (HLA-B27) связан с осевым артритом, но имеет более низкую распространенность, чем при идиопатическом анкилозирующем спондилоартрите, что и делает его ненадежным в качестве диагностического теста при ВКП у больных с ВЗК [4, 9, 12, 13, 19].

Рентгенологические признаки сакроилеита отмечаются у 20–50% пациентов с ЯК и БК, но прогрессирующий анкилозирующий спондилит наблюдается только у 1–10% больных [2, 15, 16]. МРТ может выявить у пациентов с соответствующей симптоматикой ранний сакроилеит без наличия рентгенографических признаков СпА. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить любые деформации и остеоартрозы, остеоартриты, ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани [20]. ВЗК-ассоциированные периферические артриты должны быть дифференцированы от артралгий (которые могут осложниться при отмене кортикостероидной терапии), остеонекроза, волчаночного синдрома [5, 20].

Периферические артриты при ВЗК, как правило, асимметричные и олигоартикулярные. Их дебют может предшествовать кишечным симптомам, хотя они обычно совпадают или же проявляются после начала ВЗК [17, 26]. В целом прогноз периферического артрита благоприятный, если не учитывать склонность к хронизации и образованию эрозий у малого числа пациентов. Прогноз осевых артропатий менее благоприятен и связан с прогнозом АС, а не с активностью ВЗК [20]. Классический АС является прогрессирующим патологическим состоянием с структурными повреждениями, потерей трудоспособности, отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. Важно своевременно выявить, с помощью признаков активного воспаления на МРТ, ранний нерадиологический осевой СпА, чтобы попытаться предотвратить его прогрессирование в рентгенографический осевой СпА, что наблюдается у 10–20% больных в течение 2 лет при повышенном С-реактивном белке [14].

Лечение

Пациенты с осевым СпА должны находиться под совместным наблюдением с ревматологами. Интенсивная физиотерапия и краткосрочные

курсы нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) являются эффективными, но длительное лечение с их применением не рекомендуется. Сульфасалазин и метотрексат имеют ограниченную эффективность, поэтому при НПВП-резистентных случаях или непереносимости препаратов рекомендуется ранняя терапия антиФНО.

Лечение основного заболевания, т.е. ВЗК, часто бывает достаточным для периферического артрита, хотя краткосрочное использование НПВП или местные инъекции стероидов обеспечивают симптоматический покой больному. Продолжительный прием оральных кортикостероидов эффективен, но их применение следует прекратить как можно скорее; при стероидрезистентных и стероидзависимых формах артрита сульфасалазин и метотрексат могут играть определенную роль, антиФНО-терапия является подходящей и эффективной мерой при резистентных формах заболевания.

Рекомендации для лечения ВЗК-связанных артропатий базируются на результатах исследований СпА, преимущественно АС; потенциальные контролируемые клинические испытания при ВЗК пока не опубликованы и лишь небольшая часть исследований представлена единичными открытиями протоколами [6, 7, 10, 21]. Так, например, по полученным данным, применение высоких доз НПВП было обусловлено более выраженной активностью процесса у пациентов с колитом Крона, но это не привело к всплеску рецидивов

заболевания. Применение ингибиторов ЦОГ-2, таких как эторикоксиб и цефекоксиб, считается более безопасным, с более низким риском рецидивирования заболевания по сравнению с обычными НПВП [3, 18]; метотрексат и тиопурины, напротив, имели ограниченную эффективность [27].

Артралгии (боли в суставах без воспаления) часто встречаются при ВЗК и могут быть вызваны непосредственным приемом тиопуринов или отменой кортикостероидов. Артралгии, связанные с применением азатиоприна, нередко ассоциируются с миалгиями и обычно появляются в течение первых 3 месяцев терапии, в таких случаях переключение на меркаптопурин, как правило, более эффективно [8, 20].

Заключение

Таким образом, обзор данных мировой медицинской литературы и положений первого Европейского консенсуса по внекишечным проявлениям при ВЗК в очередной раз подтверждает тяжесть и агрессивность течения ВЗК-ассоциированных артропатий, их вклад в ухудшение качества жизни пациента и риск потери трудоспособности, в связи с чем ранняя диагностика, своевременная, адекватная медикаментозная коррекция и мультидисциплинарный подход в решении указанной проблемы являются не только актуальным направлением, но и требованием мирового медицинского сообщества по вопросам терапии и реабилитации рассматриваемых больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116-22.
- Bourikas L.A., Papadakis K.A. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2009; 15:1915-24.
- El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:311-7.
- Ferraz M.B., Tugwell P., Goldsmith C.H., et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17:1482-6.
- Fornaciari G., Salvarani C., Beltrami M., et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Canadian J Gastroenterol* 2001; 15:399-403.
- Generini S., Giacomelli R., Fedi R., et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1664-9.
- Herfarth H., Obermeier F., Andus T., et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2688-90.
- Hindorf U., Johansson M., Eriksson A., et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:654-61.
- Leclerc-Jacob S., Lux G., Rat A.C., et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:957-62.
- Marzo-Ortega H., McGonagle D., O'Connor P., et al. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:74-6.
- Mendoza J.L., Lana R., Taxonera C., et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:297-300.
- Orchard T.R., Holt H., Bradbury L., et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:193-7.

13. *Palm O., Moum B., Ongre A., et al.* Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29:511-5.
14. *Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1369-74.
15. *Rodríguez-Reyna T.S., Martínez-Reyes C., Yamamoto-Furusho J.K.* Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5517-24.
16. *Salvarani C., Fries W.* Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2449-55.
17. *Salvarani C., Vlachonikolis I.G., van der Heijde D.M., et al.* Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1307-13.
18. *Sandborn W.J., Stenson W.F., Brynskov J., et al.* Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:203-11.
19. *Steer S., Jones H., Hibbert J., et al.* Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003; 30:518-22.
20. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis* 2016; 10(3):239-25.
21. *Van den Bosch F., Kruithof E., de Vos M., et al.* Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356:1821-2.
22. *Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:110-9.
23. *Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., et al.* Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8):1794-800.
24. *Veloso F.T., Carvalho J., Magro F.* Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23:29-34.
25. *Vind I., Riis L., Jess T., et al.* Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1274-82.
26. *Yüksel I., Ataseven H., Başar O., et al.* Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2011; 56:183-7.
27. *Zochling J., van der Heijde D., Dougados M., et al.* Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:423-32.

Неинвазивные маркёры активности воспалительных заболеваний кишечника

А. В. Никитин, Л. В. Васильева, А. А. Матюхин

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, г. Воронеж, Российская Федерация
Воронежская областная клиническая больница № 1, г. Воронеж, Российская Федерация

Noninvasive markers of inflammatory bowel disease activity

A.V. Nikitin, L.V. Vasilyeva, A.A. Matiukhin

State educational state-funded institution of higher professional education «Burdenko Voronezh state medical academy», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Voronezh, the Russian Federation
Voronezh regional hospital No. 1, Voronezh, the Russian Federation

Цель исследования. Изучить особенности неинвазивных маркёров активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и оценить корреляцию между различными методами исследования для оценки клиничко-эндоскопической активности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК).

Материал и методы. В исследование было включено 67 человек с ЯК и БК, у которых определялась клиническая и эндоскопическая активность заболевания с гистологическим исследованием биоптатов. Проводилось исследование цитокинов крови — ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и кальцийсвязывающего белка кала (кальпротектина).

Результаты. Концентрация кальпротектина и ФНО- α значительно выше у пациентов с высокой активностью заболевания и протяженностью воспалительного процесса. Коэффициент корреляции Спирмена между эндоскопическими параметрами и показателями фекального кальпротектина (0,82) выше у пациентов с ЯК, чем между эндоскопическими параметрами и ФНО- α (0,78) у пациентов с БК.

Aim of investigation. To study noninvasive activity markers of inflammatory bowel diseases (IBD) and to estimate correlation between various diagnostic methods for an assessment of clinical and endoscopic activity of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Material and methods. Original study included 67 patients with UC and CD in whom clinical and endoscopic activity of the disease with assessed by histological investigation of biopsy specimens. Blood serum cytokines: IL-4, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α) and fecal calcium-binding protein (calprotectin) were assessed.

Results. Fecal calprotectin and TNF- α levels were much higher in patients with high disease activity and extent of inflammatory process. Spearman correlation coefficient between endoscopic features and fecal calprotectin (0,82) was higher in the UC patients, than between endoscopic parameters and TNF- α (0,78) in CD patients.

Conclusions. Noninvasive inflammatory activity markers should be taken into account and decision-making

Никитин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»

Васильева Людмила Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»

Матюхин Анатолий Андреевич — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко». Контактная информация: matiuhin-doc@yandex.ru; 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Matiukhin Anatoly A. — MD degree student, chair of internal diseases propedeutics, State educational state-funded institution of higher professional education «Burdenko Voronezh state medical academy». Contact information: matiuhin-doc@yandex.ru; 394036, Voronezh, Studencheskaya Str., 10.

Получено: 07.06.2015 / Received: 07.06.2015

Выводы. При выборе тактики обследования и лечения следует учитывать неинвазивные маркёры активности воспалительного процесса и осуществлять диагностический поиск без применения дорогостоящих инвазивных процедур.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, интерлейкины, кальпротектин.

on diagnostic and treatment strategy, as well as to decrease expensive and invasive diagnostic procedures.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, interleukins, calprotectin.

Для цитирования: Никитин А.В., Васильева Л.В., Матиухин А.А. Неинвазивные маркёры активности воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):106-11

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-106-111

For citation: Nikitin A.V., Vasilyeva L.V., Matiukhin A.A. Noninvasive markers of inflammatory bowel disease activity. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):106-11 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-106-111

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) являются двумя основными и наиболее распространенными формами *воспалительного заболевания кишечника (ВЗК)*. Данная группа заболеваний характеризуется неуправляемыми иммунными реакциями в пределах желудочно-кишечного тракта. Клиническое течение и локализация воспалительных изменений, прогноз и тактика лечения определяются для каждого соответствующего заболевания.

Несмотря на многолетние исследования, точные причины ВЗК еще сравнительно плохо изучены, тем не менее очевидно, что многие факторы, включая генетические и эпигенетические предрасположенности (нарушение кишечной микрофлоры, лекарственное воздействие, травмы или их отдаленные последствия), вносят существенный вклад в течение болезни [1].

Важнейшим признаком активного воспалительного процесса является миграция нейтрофилов через кишечный эпителий. Существует несколько путей миграции лейкоцитов в зону воспаления: за счет высвобождения хемокина IL-8, хемоаттрактанта PEEC и миграции при помощи $\beta 2$ интегринов CD11b/CD18 на поверхности нейтрофилов или п-формил пептида на поверхности апикального эпителия и нарушения плотного контакта на границе апикальной и базолатеральной мембран колоноцитов [2, 27].

Координированное заживление слизистой оболочки при ВЗК определяется глубиной поражения, регуляцией иммунной системы, накоплением и активацией лейкоцитов в зоне поражения и репаративно-восстановительными процессами [3].

В настоящее время одной из ключевых точек терапии пациентов с ВЗК является достижение устойчивого клинического эффекта с заживлением слизистой оболочки, отсутствием контактной кровоточивости по результатам эндоскопического исследования, уменьшением частоты рецидивов, хирургических вмешательств, снижение риска колоректального рака [4].

В активную фазу заболевания слизистая оболочка толстой кишки отечная, гиперемированная, с контактной кровоточивостью; сосудистый рисунок смазан, при контакте с эндоскопом отмечаются диффузная ранимость слизистой, подслизистые кровоизлияния и выраженная кровоточивость. Эрозии покрыты слизисто-гнойным налетом с некротическими массами и могут поражать активные зоны воспаления [6].

Гистологические признаки заболевания остаются «золотым стандартом» и определяющими в оценке активности воспалительного процесса и выборе дальнейшей тактики терапии.

Гистологические изменения толстой кишки ограничиваются слизистой оболочкой и поверхностными участками подслизистого слоя. Нарушение архитектоники и наличие лимфоплазмноклеточных инфильтратов с увеличением мононуклеарных клеток в *lamina propria*, появление нейтрофилов в просвете крипт свидетельствуют о преклиническом течении заболевания [5].

Нейтрофильный инфильтрат в просвете крипт не является патогномоничным признаком ВЗК и может проявляться при колите другой этиологии (инфекционной, вирусной, грибковой, ишемическом поражении кишечника и др.) [9].

Характерным признаком язвенного колита служит нарушение архитектоники крипт с атрофией слизистой и развитием островоспалительного процесса, наличием в основании крипт единичных или множественных клеток Панета. Изолированные крипт-абсцессы с чередованием нормальных крипт более типичны для болезни Крона [24].

Гистологически выделяют следующие степени активности язвенного колита:

0 — только изменение архитектоники без избытка воспалительных клеток;

1 — признаки хронического воспаления в *lamina propria*;

2 — нейтрофильная инфильтрация *lamina propria*;

3 — проникновение нейтрофилов в эпителиальную выстилку;

4 — деструкция крипт;

5 — эрозии и язвы.

Оценка периферической крови часто используется в качестве диагностического инструмента для ряда разнообразных заболеваний и состояний — от применения общего анализа крови и подсчета лейкоцитарной формулы до современных генетических исследований с применением дорогостоящего оборудования и реактивов [17]. В настоящее время нет ни одного лабораторного показателя крови, при помощи которого можно установить диагноз ВЗК. Существуют вспомогательные диагностические методы, дающие возможность на ранней стадии определить активность и риск воспалительного процесса в толстой кишке.

Появляется все больше неинвазивных маркеров, позволяющих на раннем этапе выявлять ВЗК, проводить дифференциальную диагностику с функциональной патологией кишки и осуществлять динамическое наблюдение [7, 8].

В нашем исследовании мы оценили возможность использования цитокинов крови (определение ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α) и кальцийсвязывающего белка кала (*фекального кальпротектина* — ФК) в качестве диагностического инструмента [10].

Цитокины и хемокины играют важную роль в активности процесса при ВЗК, что доказано эффективностью антицитокиновой терапии [11]. ФНО- α — один из первых цитокинов, который участвует в формировании воспалительного иммунного ответа после презентации антигена [12]. ИЛ-4 — Th2 поляризующий цитокин, производный CD4⁺ Т-клеток, проявляющих большое количество регулирующих функций в кишечной слизи [14, 15]. ИЛ-8 — хемоаттрактант для инфильтрирующих гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов [13].

Кальпротектин — кальцийзависимый белок, находящийся в цитоплазме нейтрофилов, присутствие которых в кале свидетельствует о воспалении стенки кишки, и, следовательно, данный белок можно считать «биомаркером фекального воспаления» [16]. Белок медленно разлагается протеазами микроорганизмов, стабилен в образцах кала менее 5 граммов при комнатной температуре в течение до 7 суток, что делает актуальным его определение в диагностических целях [29]. Для взрослых чувствительность метода составляет 0,93 (0,85–0,97), специфичность 0,96 (0,79–0,99), а для детей и подростков соответственно 0,92 (0,84–0,96) и 0,76 (0,62–0,86) [25].

Материал и методы исследования

Данное исследование выполнялось в специализированном медицинском центре ВОКБ № 1

в период с 2010 по 2013 г. Все больные подписали информированное согласие на его проведение.

В исследование включали взрослых пациентов с установленным диагнозом язвенного колита и болезни Крона, которым осуществлялась илеоколоноскопия с определением эндоскопической активности заболевания и последующим гистологическим исследованием биопсийного материала. Исключались лица, у которых диагностировались сопутствующее аутоиммунное заболевание, активный инфекционный процесс, выявлялись антитела к гепатиту С, имелся сероположительный результат при определении поверхностного антигена к вирусу гепатита В, отмечались положительные результаты иммуноферментного анализа на ВИЧ, RW, злокачественные новообразования, ранний послеоперационный период после хирургических вмешательств на толстой, подвздошной кишке.

Для включения в исследование скрининговому обследованию подверглись 114 человек, из них 67 с воспалительными заболеваниями кишечника. В соответствии с ранее описанными критериями отбора больные были разделены на две группы: I группа — с язвенным колитом (48), II группа — с болезнью Крона (19).

Средний возраст в группе пациентов с ВЗК составил $39,8 \pm 2,4$ года. Среди больных ЯК 58,3% (28 человек) дебют заболевания отметили в возрасте 23–37 лет, среди больных с БК 52,6% (10 человек) — в возрасте 22–28 лет. Из анамнеза известно, что у 5 пациентов с язвенным колитом (10,4%) один из родителей страдал данным заболеванием, а у 4 пациентов с болезнью Крона (21,1%) ею страдали близкие родственники.

В группе больных ЯК регулярно курили 18 (37,5%), при этом имели стаж курения свыше 5 лет. *Индекс курящего человека* (ИКЧ) у этих пациентов составил $108 \pm 9,1$, что является высоким достоверным фактором риска. Среди пациентов с БК регулярно курили 9 (47,4%), ИКЧ у них был также высоким ($112,3 \pm 10,2$).

Современная классификация язвенного колита включает ряд особенностей: выраженность клинических и эндоскопических проявлений, распространенность воспалительного процесса, характер его течения [20]. В наших наблюдениях тяжесть течения ЯК оценивалась по критериям, предложенным Truelove и Witts в 1955 г. и дополненным профессорами М. Х. Левитаном и Е. А. Белоусовой с учетом частоты стула, лихорадки, тахикардии, снижения массы тела и лабораторных показателей (уровня гемоглобина, СОЭ, содержания С-реактивного белка, лейкоцитов) [22].

Активность БК определялась при помощи индекса Беста (CDAI) и считалась положительной при величине >150 [18, 19]. Тяжесть атаки оценивалась в баллах с учетом клинических и лабораторных данных. При расчете индекса Беста учитывали, что значение его <150 соответству-

Таблица 1

Распределение больных язвенным колитом ($n=48$) и болезнью Крона ($n=19$) в зависимости от степени тяжести атаки, абс. число (%)

Степень тяжести атаки	Больные ЯК	Больные БК
Легкая	11 (22,9)	4 (21,0)
Среднетяжелая	23 (47,9)	10 (52,6)
Тяжелая	14 (29,2)	5 (26,3)

Таблица 2

Характеристика больных язвенным колитом в зависимости от протяженности поражения кишечника ($n=48$)

Протяженность поражения	Количество больных, абс. число (%)
Дистальный колит (проктосигмоидит)	26 (54,2)
Левосторонний колит	12 (25,0)
Тотальный колит	10 (20,8)

Таблица 3

Распределение пациентов с болезнью Крона ($n=19$) в зависимости от распространенности поражения

Распространенность поражения	Количество больных, абс. число (%)
Илеит	4 (21,0)
Колит	3 (15,8)
Илеоколит	6 (31,6)
Парапроктит	3 (15,8)
Верхний отдел ЖКТ	1 (5,3)
Тотальное поражение	2 (10,5)

ет ремиссии, от 150 до 300 — легкому течению и минимальной активности заболевания, от 300 до 450 — средней степени тяжести и >450 — тяжело-му течению и высокой активности процесса [28].

Полученные данные приведены в табл. 1–3. Как было установлено, тяжелая степень атаки при ЯК отмечалась у 14 пациентов (29,2%) с тотальным или субтотальным поражением толстой кишки и постоянно рецидивирующим характером течения заболевания (см. табл. 1).

Всем больным проводилось эндоскопическое исследование на видеосистеме фирмы «OLYMPUS EVIS EXERA II CV-180» (CLV-180) с применением биопсийных щипцов EndoJaw с овальными браншами и иглой для фиксации инструмента при биопсии, с оценкой активности воспалительного процесса по шкале D. Rachmilevitz (1989). Выполнялась лестничная биопсия от 4–6 фрагментов слизистой оболочки, учитывая макроморфологическую картину толстой, подвздошной кишки. Каждый биоптат помещался в отдельный флакон с фиксирующей жидкостью (10% нейтральный формалин, забуференный по Лилли) и был доставлен в лабораторию в течение 1 часа после забора материала.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам эндоскопического исследования толстой кишки были выявлены морфологические изменения воспалительного характера — гиперемия (у 96,8 и 98,7% больных ЯК и БК соответственно), отек (87,4 и 88,5%), стертость сосудистого рисунка (82,1 и 80,4%), признаки дефекта слизистой оболочки — контактная ранимость (72,3 и 75,8%), язвенно-эрозивные повреждения и афты (88,3 и 54,7%). Сегментарные сужения просвета кишки наблюдались у 68,5% больных БК.

При исследовании концентрации цитокинов в сыворотке крови с помощью тест-систем «Quantikine R&D systems» (США) уровень ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α у всех пациентов достоверно ($p<0,05$) превышал предельно допустимые значения (табл. 4). Хотелось бы отметить, что повышение содержания ИЛ-4 было достоверно меньшим при БК — до 3,4 (3,0; 3,6) нг/л, чем при ЯК — до 4,2 (3,8; 4,4) нг/л. Примерно одинаковой была концентрация ИЛ-8, достоверно превышая референтные значения — 12,8 (11,8; 13,0) мг/мл и 13,1 (12,7; 13,4) мг/мл соответственно [23]. Уровень ФНО- α был достоверно высокий в обеих группах с преобладанием при БК — 64,8 (59,7; 67,4) нг/мл и 30,7 (26,4; 33,8) нг/мл соответственно [21, 26].

В данном исследовании изучена связь клинической, эндоскопической активности ВЗК с биомаркерами (серологическими и фекальным): установлена положительная корреляция фекального

Таблица 4

Содержание цитокинов в сыворотке крови обследованных больных

Показатель, нг/мл	ВЗК ($n=67$)	ЯК ($n=48$)	БК ($n=19$)
ИЛ-4	3,8 (3,4; 4,2)	4,2 (3,8; 4,4)	3,4 (3,0; 3,6)
ИЛ-8	12,9 (11,7; 14,2)	12,8 (11,8; 13,0)	13,1 (12,7; 13,4)
ФНО- α	42,5 (40,4; 45,4)	30,7 (26,4; 33,8)	64,8 (59,7; 67,4)

Таблица 5

Корреляция силы связи между эндоскопическими показателями активности язвенного колита и различными биомаркерами

Поражение	Коэффициент корреляции Спирмена			
	ИЛ-4	ИЛ-8	ФНО- α	ФК
Дистальное	0,52	0,40	0,36	0,48
Левостороннее	0,59	0,47	0,49	0,71
Тотальное	0,67	0,52	0,72	0,82

Таблица 6

Корреляция силы связи между эндоскопическими показателями активности болезни Крона и различными биомаркерами

Поражение	Коэффициент корреляции Спирмена			
	ИЛ-4	ИЛ-8	ФНО- α	ФК
Легкое	0,34	0,45	0,36	0,48
Средней степени тяжести	0,36	0,47	0,59	0,51
Тяжелое	0,49	0,58	0,78	0,72

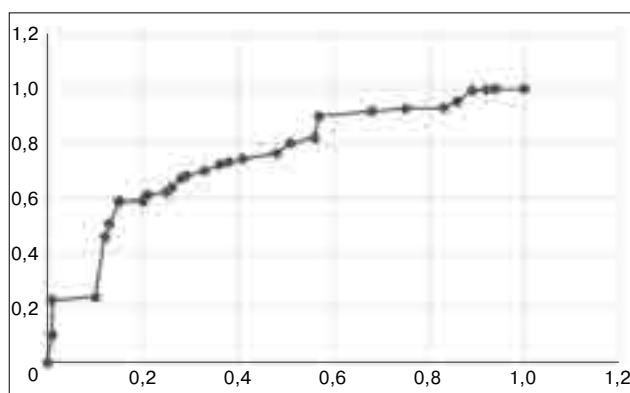


Рис. 1. Характеристическая кривая для прогноза активности болезни Крона

Fig. 1. The characteristic curve for the Crohn's disease activity prognosis.

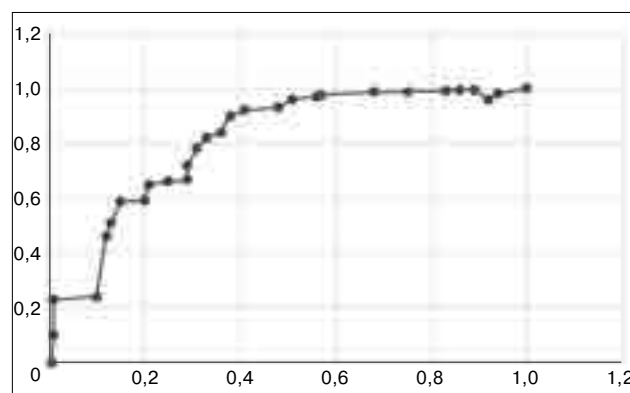


Рис. 2. Характеристическая кривая для прогноза активности язвенного колита

Fig. 2. The characteristic curve for the ulcerative colitis activity prognosis.

биомаркера с эндоскопическими показателями активности язвенного колита и болезни Крона. Наиболее высокие диапазоны фекального кальпротектина отмечены у пациентов с тотальным поражением толстой кишки и тяжелой степенью язвенного колита (табл. 5 и 6).

Характеристическая кривая для прогноза активности болезни Крона для модели, содержащей ФНО- α , площадь под кривой соответствует 76%, представлена на рис. 1.

Характеристическая кривая для прогноза активности язвенного колита для модели, содержащей кальпротектин, площадь под кривой соответствует 80%, представлена на рис. 2.

Выводы

Результаты изучения параметров клинической и эндоскопической активности язвенного колита и болезни Крона показали низкую корреляцию.

У пациентов с ВЗК концентрация фекального кальпротектина зависит от протяженности поражения и активности воспалительного процесса.

ФНО- α положительно коррелирует с эндоскопической и клинической активностью ВЗК и может использоваться в качестве неинвазивного маркера активности воспалительного процесса

Необходимо использовать несколько биомаркеров для подбора терапии и динамического наблюдения у пациентов с симптомами заболевания кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Abraham C., Cho J.H. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2066-78.
2. Abreu-Martin M.T., Vidrich A., Lynch D. Divergent induction of apoptosis and IL-8 secretion in IT-29 cell in response to TNF- α and ligation of Fas antigen. *Text. J Immunol* 1995; 155:4147-54.
3. Autschbach F., Schürmann G., Quio L., Mertz H., Wallich R., Meuer S.C. Cytokine messenger RNA expression status of intestinal mononuclear cells in noninflamed gut and Crohn's disease. *Virchows Arch* 1995; 426: 51-60.
4. Bayley J.P., Ottenhoff T.H., Verweij C.L. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004; 5:315-29.
5. Bowie A.G., O'Neill L.A.J. Vitamin C inhibits NF- κ B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 2000; 165(12):7180-8.
6. Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 198-206.
7. Cellier C., Sahmoud T., Froguel E., et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *Gut* 1994; 35:231-5.
8. Cezard J.P., Munck A., Mouterde O., Morali A., Lenaerts C., Lachaux A., Turck D., Schmitz J., Mavrage C., Girardet J.P., et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33:31-40.
9. Chen Q., Ross A.C. Retinoic acid regulates cell cycle progression and cell differentiation in human monocytic THP-1 cells. *Exp Cell Res* 2004; 297:68-81.
10. Conlon K., Lloyd A., Chattopadhyay U., Lukacs N., Kunkel S., Schall T. CD8+ and CD45 RA+ human peripheral blood lymphocytes are potent sources of macrophage inflammatory protein 1 α , interleukine-8 and Rantes. *Eur J Immunol* 1995; 25:751-6.
11. Ebisawa M., Yamada T., Bickel C., Klunk D., Schleimer R.P. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. Effects of the chemokine Rantes. *J Immunol* 1994; 153:2153-9.
12. Fais S., Capobianchi M.R., Silvestri M., Mercuri F., Pallone F., Dianzani F. Interferon expression in Crohn's disease patients: Increased interferon- γ and α mRNA in the intestinal lamina propria mononuclear cells. *J Interferon Cytokine Res* 1994; 14:235-8.
13. Feldmann M., Elliott M.J., Woody J.N., Maini R.N. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1997; 61:283-350.
14. Ford A.C., Kane S.V., Khan K.J., Achkar J.P., Talley N.J., Marshall J.K., Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-29.
15. Gaur P., Mittal M., Mohanti B., Das S. Functional variants of IL4 and IL6 genes and risk of tobacco-related oral carcinoma in high-risk Asian Indians. *Oral Dis* 2011; 17:720-6.
16. Geering B., Stoeckle C., Conus S., Simon H.-U. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. *Trends Immunol* 2013; 34(8):398-409.
17. Guy-Grand D., DiSanto J.P., Henchoz P., Malassis-Seris M., Vassalli P. Small bowel enteropathy: role of intraepithelial lymphocytes and of cytokines (IL-12, IFN- γ , TNF) in the induction of epithelial cell death and renewal. *Eur J Immunol* 1998; 28:730-44.
18. Hanauer S.B., Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:379-88.
19. Härtel C., Strunk T., Bucsky P., Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 2004; 27(4-5):101-6.
20. Kane S.V., Sandborn W.J., Rufo P.A., et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1309-14.
21. Marfaing-Koka A., Devergne O., Gorgone G., et al. Regulation of the production of the Rantes chemokine by endothelial cells. Synergistic induction by IFN- γ plus TNF- α and inhibition by IL-4 and IL-13. *J Immunol* 1995; 154:1870-8.
22. Moskovitz D.N., Daperno M., van Assche G.A. Defining and validating cut-offs for the simple endoscopic score for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132:1097.
23. Nakashima H., Miyake K., Inoue Y., Shimizu S., Akahoshi M., Tanaka Y., Otsuka T., Harada M. Association between IL-4 genotype and IL-4 production in the Japanese population. *Genes Immun* 2002; 3:107-9.
24. Poullis A., Zar S., Sundaram K., et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid in the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation and diarrhea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:409-12.
25. Roseth A.G., Aadland E., Jahnsen J., et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58:176-80.
26. Roseth A.G., Fagerhol M.K., Aadland E., et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:793-8.
27. Rot A., Krieger M., Brunner T., Bischoff S.G., Schall T.J., Dahinden C.A. Rantes and macrophage inflammatory protein 1 α induce the migration and activation in normal human granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1489-95.
28. Tibble J.A., Sigthorsson G., Foster R., et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123:450-60.
29. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:6-21.

Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона

О. Б. Щукина¹, Э. А. Кондрашина³, А. М. Харитидис², Е. Г. Вепрева²,
А. Г. Харитонов², А. Ю. Барановский³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

The effect of maintenance therapy on Crohn's disease clinical outcomes

O.B. Schukina¹, E.A. Kondrashina³, A.M. Kharitidis², Ye.G. Vepreva²,
A.G. Kharitonov², A.Yu. Baranovsky³

¹State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

²City clinical hospital No. 31, Saint-Petersburg, Russian Federation

³Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Цель исследования. Изучить влияние базисных методов лечения на клинические исходы болезни Крона (БК) у больных с воспалительной и осложненными формами заболевания.

Материал и методы. Проведено 5-летнее проспективное наблюдение 210 больных БК, получающих базисную терапию. Ответ на лечение оценивали в условиях реальной жизни согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО). Устанавливались благоприятные и неблагоприятные исходы, а также влияние на них различных видов медикаментозного лечения.

Результаты. При поддерживающей терапии месалазином в случае воспалительной формы БК отсутствовала статистически значимая потребность в усилении лечения в среднесрочной перспективе ($p=0,0088$, ОШ=0,46, 95%ДИ=0,26–0,80). «Стероидсберегающий эффект» иммуносупрессоров наблюдался в основном у лиц с воспалитель-

Aim of investigation. To study the effect of maintenance therapy on clinical outcomes of Crohn's disease (CD) in patients with inflammatory and complicated forms.

Material and methods. Five-year prospective study of 210 patients with CD receiving maintenance therapy was carried out. Treatment response was estimated in real-life conditions according to the guidelines of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Treatment response and failure at different types of pharmaceutical treatment were estimated.

Results. At mesalazine maintenance therapy in patients with inflammatory forms of CD there was no statistically significant demand in treatment enhancement for medium-term perspective ($p=0,0088$, OR=0,46, 95% CI=0,26–0,80). «The steroid-sparing effect» of immunosuppressors was observed generally in all patients with inflammatory form of disease, which provided reduction of steroid dependency rate by 17%. Repeated prescription of systemic steroids led to development of

Щукина Оксана Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Контактная информация: burmao@gmail.com; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

Schukina Oksana B. — MD, lecturer, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University». Contact information: burmao@gmail.com; 197110, St. Petersburg, Dynamo Ave., 3.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор Санкт-Петербургского государственного университета

Baranovsky Andrey Yu. — MD, PhD, professor of Saint-Petersburg University

Поступила: 21.10.2016 / Received: 21.10.2016

ной формой заболевания, позволяя снизить частоту стероидозависимости на 17%. Повторное назначение системных стероидов чаще приводило к развитию стероидозависимости у больных с осложнениями ($p=0,0083$, ОШ=10,1, 95%ДИ=1,9–52,5). Долгосрочные исходы, связанные с поддерживающей биологической терапией, свидетельствуют о более частом заживлении слизистой оболочки при воспалительной ($p=0,0423$, ОШ=3,3, 95%ДИ=1,2–9,4), но не осложненной форме заболевания.

Выводы. Поддерживающая терапия месалазином возможна только у больных с воспалительной формой БК без системной активности под динамическим контролем лечащего врача. Во избежание прогрессирования процесса необходимо избегать повторного курса системных стероидов у пациентов с неосложненной формой заболевания. В случае развития осложнений комбинация системных стероидов и иммуносупрессоров неэффективна. Биологическую терапию можно рассматривать в виде болезнь-модифицирующего лечения у лиц с воспалительной формой БК. Решение о медикаментозном лечении больных с осложнениями заболевания должно приниматься совместно гастроэнтерологами и хирургами-колопроктологами.

Ключевые слова: болезнь Крона, исходы, лечение.

steroid-dependency in complicated forms more frequently ($p=0,0083$, OR=10,1, 95% CI=1,9–52,5). The long-term outcomes related to biological maintenance therapy demonstrate more frequent mucosal healing at inflammatory ($p=0,0423$, OR=3,3, 95%CI=1,2–9,4), though not for complicated forms of disease.

Conclusions. Mesalazine maintenance therapy is possible only at patients with the inflammatory form of CD without systemic activity under close follow-up by physician. In order to avoid disease progression it is necessary to avoid repeated application of systemic steroids at uncomplicated forms of disease. In complicated cases the combination of systemic steroids and immunosuppressants is ineffective. Biological therapy should be considered as disease-modifying treatment in patients with inflammatory forms of CD. The decision on pharmaceutical treatment of patients with complications should be made by gastroenterologists in consort with surgeons-coloproctologists.

Key words: Crohn's disease, outcomes, treatment.

Для цитирования: Щукина О.Б., Кондрашина Э.А., Харитидис А.М., Вепрева Е.Г., Харитонов А.Г., Барановский А.Ю. Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):112-9
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-112-119

For citation: Schukina O.B., Kondrashina E.A., Kharitidis A.M., Vepreva Ye.G., Kharitonov A.G., Baranovsky A.Yu. The effect of maintenance therapy on Crohn's disease clinical outcomes. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):112-9 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-112-119

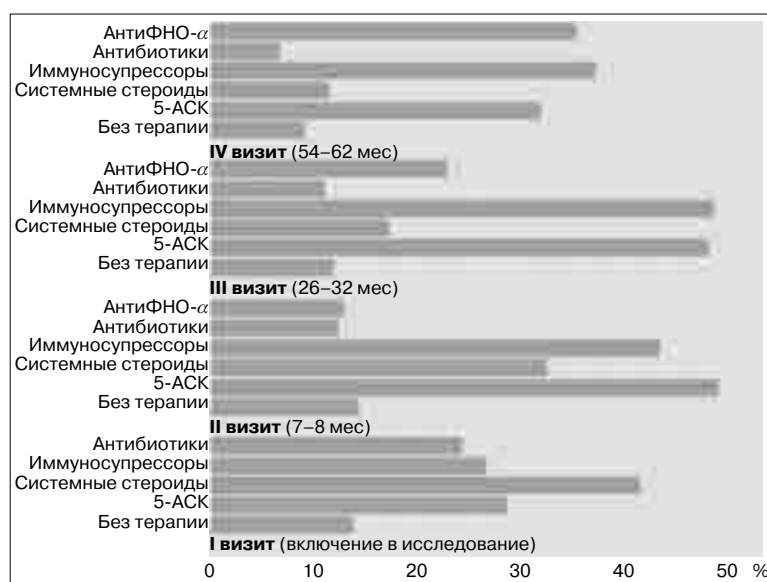
Базисные методы лечения *болезни Крона* (БК) имеют различное влияние на клинические исходы и прогрессирование заболевания в рутинной практике. В популяционном исследовании, проведенном A.V. Ramadas и соавт. в 2010 г., было предположено, что иммуносупрессоры и блокаторы *фактора некроза опухоли α* (ФНО- α) могут снизить частоту оперативных вмешательств у таких больных [1]. Однако в дальнейшем установлено, что снижение потребности в хирургическом лечении наблюдается только при воспалительной форме БК до развития осложнений [2–4]. Назначение иммуносупрессоров и блокаторов ФНО- α на стадии развития осложнений было ассоциировано с высоким риском оперативного вмешательства и соответственно неэффективностью консервативной терапии [4, 5]. В противоположность этому J. Cosnes и соавт. обнаружили, что более широкое использование иммуносупрессоров в лечении больных БК в период 1978–2002 гг. не коррелировало со снижением частоты проведенных хирургических операций [6].

Неоднородность в исследованиях может быть связана с тем, что в прошлом авторами не учи-

тывались сроки индукции терапии иммуносупрессорами и/или препаратами антиФНО- α относительно времени появления осложнений БК [7]. К тому же результаты рандомизированных контролируемых исследований не могут полностью соответствовать ведению больных в повседневной практике, так как стриктурирующие и пенетрирующие осложнения, как правило, относятся к критериям исключения или недостаточно учитываемы в ходе клинических испытаний. Наблюдательные когорты являются лучшим из имеющихся в распоряжении практикующих врачей доказательством и подспорьем для принятия важных клинических решений [4].

Материал и методы исследования

Из регистра пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК), проспективно наблюдаемых с 01.01.2008 г. в Городском центре диагностики и лечения ВЗК в составе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербурга, в исследование были включены 210 больных БК (средний возраст на момент постановки диагноза $36,8 \pm 1,1$ года). От каждого полу-



Основные группы препаратов базисной терапии, назначавшиеся в ходе исследования, % больных

The basic groups of drugs for maintenance therapy, prescribed within the study

чено добровольное информированное согласие на его проведение. Диагноз БК устанавливался на основании результатов клинических, эндоскопических, гистологических, рентгенологических исследований и по операционному материалу.

Согласно Монреальской классификации БК [8], все пациенты были распределены по фенотипу заболевания в зависимости от локализации (L1 подвздошная, L2 толстая, L3 подвздошно-толстокишечная кишка, L4 поражение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта) и формы БК (B1 воспалительная, B2 стриктурирующая, B3 пенетрирующая, р — перианальная). В соответствии с рекомендациями *Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита* (ЕССО) [9] и условиями реальной жизни для индукции ремиссии в зависимости от степени тяжести и локализации БК использовались препараты 5-АСК или системные стероиды в комбинации с азатиоприном. Выбор поддерживающей терапии основывался на эффективности препаратов в фазе индукции ремиссии. При недостаточной эффективности лечение усиливалось иммуносупрессорами или препаратом антиФНО-α (см. рисунок).

Ответ на базисную терапию оценивался в условиях реальной жизни согласно рекомендациям ЕССО, при этом устанавливались благоприятные и неблагоприятные исходы (см. таблицу).

Исходы болезни Крона

При статистическом анализе использовалась свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом «R». Для анализа

переменных применялись дисперсионный анализ (ANOVA), *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна–Уитни для сравнения групп, рассчитывались *отношение шансов* (ОШ) и его 95% *доверительный интервал* (ДИ). Для изучения независимости переменных проводилось построение таблиц сопряженности с использованием коэффициента Пирсона χ^2 . Для расчета корреляций между численными переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*R*) для численных переменных. Методами регрессионного анализа оценивались показания к назначению тех или иных групп препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Монотерапия препаратами 5-АСК на I визите составила 12% и, как правило, назначалась больным с легкой активностью БК, что соответствовало существующим европейским и российским рекомендациям [9, 10]. Нами не было установлено влияния указанного лечения на краткосрочные исходы. В ходе визита монотерапия препаратами 5-АСК продолжена у 18% больных, чаще месалазином с рН-независимым высвобождением ($p=0,0338$, ОШ=3,10, 95%ДИ=1,16–8,26).

На III визите лечение препаратами 5-АСК ассоциировалось с отсутствием клинической ремиссии ($p=0,0087$, ОШ=0,41, 95%ДИ=0,22–0,78), однако с меньшей потребностью в хирургическом вмешательстве ($p=0,203$, ОШ=0,25, 95%ДИ=0,08–0,77), что в целом связано с исходно меньшей активностью заболевания у этой группы пациентов. Комбинация препаратов 5-АСК с индукционным курсом системных стероидов с последующей попыткой поддерживающей терапии препаратами 5-АСК приводила в 33% случаев к стероидозависимости, аналогичной таковой при монотерапии системными стероидами, возникавшей в 2 раза чаще (30%), чем при использовании комбинации системных стероидов с иммуносупрессорами (17%), $p=0,0466$, ОШ=2,62, 95%ДИ=1,09–6,33.

Поддерживающая монотерапия препаратами 5-АСК проводилась 19% больных на III визите и 15% — на IV визите (как правило, пациентам, получавшим ее с момента начала лечения, без потребностей в иммуносупрессорах). В целом у них не развивались неблагоприятные исходы, связанные с прогрессированием заболевания или необходимостью хирургического лечения. Назначение препаратов антиФНО-α по завершении исследования потребовалось 1 больному (2%), получавшему монотерапию препаратами 5-АСК на III визите.

Исходы болезни Крона

Клинические исходы	
благоприятные	неблагоприятные
Клиническая ремиссия, определяемая оценкой клинициста - нормализация стула, отсутствие абдоминальных болей Лабораторная ремиссия — нормализация уровня СРБ, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ Эндоскопическая ремиссия (SES-CD ≤ 6 баллов) — отсутствие или легкая степень эндоскопической активности БК и отсутствие изъязвлений в сегменте, в котором они были в начале исследования Ремиссия по данным МРЭ — регресс МРЭ-признаков активности и/или индекс MaRIA < 50 баллов	Стероидозависимость — согласно определению ЕССО Непереносимость тиопуринов — появление побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата Отсутствие ответа на терапию/неполный ответ — незначительное улучшение или отсутствие улучшения согласно клиническим, лабораторным, эндоскопическим данным и результатам МРЭ Клиническое ухудшение/обострение — усиление или возобновление симптомов, определяемое оценкой клинициста Повышение лабораторной активности — ухудшение лабораторных показателей (повышение уровня СРБ, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) Отсутствие эндоскопической ремиссии (визиты III, IV) — отсутствие достижения значения SES-CD ≤ 6 и/или сохраняющиеся изъязвления слизистой оболочки в том сегменте, в котором они были в начале исследования Ухудшение по данным эндоскопии — повышение значения балльной оценки индекса SES-CD и/или появление изъязвлений слизистой оболочки по данным илеоколоноскопии в сегменте, в котором они отсутствовали в начале исследования Ухудшение по данным МРЭ — повышение балльной оценки индекса MaRIA, отрицательная динамика отдельных МРЭ-признаков (утолщение стенки кишки, усиление сигнала на ТВ взвешенных изображениях, постконтрастное усиление, увеличение лимфатических узлов) Потребность в усилении терапии иммуносупрессорами Необходимость назначения препаратов антиФНО-α Потребность в экстренной госпитализации по поводу БК — определялась как эпизод повышения активности заболевания с необходимостью госпитализации Потребность в хирургическом лечении — определялась как эпизод повышения активности заболевания с необходимостью хирургического вмешательства, с изменением или без коррекции медикаментозной терапии

МРЭ — магнитно-резонансная энтерография

MaRIA — магнитно-резонансный индекс активности

SES-CD — упрощенная эндоскопическая балльная оценка болезни Крона

ЕССО — Европейское общество по изучению болезни Крона и язвенного колита

Наши результаты соответствуют существующему представлению о небольшой популяции больных БК с крайне медленным прогрессированием заболевания, не нуждающихся в применении системных стероидов и иммуносупрессоров [9, 11–13].

Таким образом, у больных с воспалительной формой БК, отсутствием системной активности и легкой эндоскопической активностью назначение препаратов 5-АСК можно рассматривать в качестве поддерживающей терапии (SES-CD ≤ 6). Последнюю следует проводить только тем пациентам, которые ответили на индукционную терапию препаратами 5-АСК. При назначении системных стероидов необходимо подключение иммуносупрессоров. Долгосрочный прием препаратов 5-АСК в виде монотерапии возможен при отсутствии признаков прогрессирования заболевания под постоянным строгим контролем активности воспалительного процесса.

Согласно рекомендациям I Консенсуса ЕССО [14] по индукции ремиссии у больных с средне-тяжелой БК, в нашем исследовании системные

стероиды назначались каждому второму пациенту, в большинстве случаев в комбинации с тиопуринами, но у 20% больных в виде монотерапии. Назначение системных стероидов было связано с колитом Крона ($p=0,0051$, ОШ=2,52, 95%ДИ=1,35–4,69), что соответствует данным других авторов о более редком их применении при L1 локализации [15]. Анализ краткосрочных исходов показал, что у 30% пациентов, получавших монотерапию системными стероидами, сформировалась стероидозависимость ($p=0,0030$, ОШ=3,6, 95%ДИ=1,6–8,1) — достоверно чаще у больных с неосложненной формой заболевания ($p=0,0010$, ОШ=5,38, 95%ДИ=2,01–14,39).

Комбинация системных стероидов с тиопуринами (1-я линия терапии) при последующем поддерживающем лечении иммуносупрессорами чаще приводила к лабораторной ремиссии ($p=0,0315$, ОШ=2,15, 95%ДИ=1,12–4,12). Однако у 36% больных развилась стероидозависимость ($p=0,0002$, ОШ=5,7, 95%ДИ=2,5–12,9) с потребностью в повторном курсе системных стероидов

или, в качестве 2-й линии терапии, в назначении препаратов антиФНО- α . Причем на формирование стероидозависимости не оказывало влияние наличие осложненной ($p=0,0014$, ОШ=13,87, 95%ДИ=2,18–155,26) или неосложненной ($p=0,0043$, ОШ=4,51, 95%ДИ=1,68–12,14) формы заболевания. Оперативному лечению подверглись 16% больных. В целом потребность в назначении антиФНО- α в качестве 2-й линии терапии во время II визита возникла у каждого четвертого больного, получавшего комбинированную терапию системными стероидами и тиопуринами при установлении диагноза.

В ходе II визита системные стероиды назначались при сохраняющейся высокой лабораторной и эндоскопической активности заболевания [16]. Потребность повторного их использования выявлялась у 46% больных, что согласуется с данными Г.Т. Но и соавт. [17]. Во время III визита стероидозависимость развилась в 26% случаев, причем с одинаковой частотой как при монотерапии (15%), так и при комбинированной терапии с иммуносупрессорами (17%). Повторное назначение системных стероидов достоверно чаще приводило к появлению стероидозависимости у больных с осложненными формами БК ($p=0,0083$, ОШ=10,1, 95%ДИ=1,9–52,5), что сопоставимо с мнением других исследователей [4], тогда как при неосложненной форме оно являлось фактором риска потребности в блокаторах антиФНО- α ($p=0,0019$, ОШ=6,5, 95%ДИ=2,0–21,0). Необходимость назначения препаратов антиФНО- α на III визите у больных, получавших системные стероиды на II визите, оставалась такой же, составляя 25%.

Несмотря на комбинированную терапию системными стероидами и иммуносупрессорами, стероидозависимость на IV визите формировалась у 25% больных, при этом чаще при воспалительной форме заболевания ($p=0,0010$, ОШ=11,1, 95%ДИ=2,6–56,1). Потребность в их повторном приеме встречалась в 11% случаев.

Неблагоприятные клинические исходы во время IV визита у лиц, получавших системные стероиды на III визите, включали повышение клинической, лабораторной ($p=0,0446$, ОШ=2,8, 95%ДИ=1,1–7,1) и эндоскопической ($p=0,0006$, ОШ=5,8, 95%ДИ=2,1–15,7) активности болезни, ее прогрессирование по данным МРЭ. У 39% пациентов возникла потребность в госпитализации, у 30% — в хирургическом лечении. Прогрессирование клинической формы заболевания по завершении наблюдения отмечалось у 36% больных, причем при воспалительной форме в 44% случаев.

В ходе всего наблюдения «стероидсберегающий эффект» регистрировался в основном у больных с воспалительной формой БК, позволяя снизить частоту стероидозависимости на 17%. При наличии осложнений комбинация с иммуносупрессорами на

26% чаще приводила к стероидозависимости, чем монотерапия системными стероидами. Назначение последних было сопряжено с прогрессированием пенетрирующих, но не стриктурирующих осложнений, что позволяет выделить профиль пациентов, которым категорически противопоказаны эти препараты из-за их неэффективности и риска септических осложнений. Наблюдаемые нами неблагоприятные долгосрочные клинические исходы, связанные с повторными курсами системных стероидов, позволяют расценивать данную терапию как способствующую прогрессированию БК. Стероидозависимость у пациентов с осложненной формой заболевания должна рассматриваться в качестве показания к хирургическому лечению, а у больных с воспалительной формой — к назначению биологической терапии.

Показанием для поддерживающей терапии иммуносупрессорами являлась исходно высокая лабораторная и эндоскопическая активность БК, потребовавшая для индукции ремиссии применения системных стероидов [9]. Их назначение на II визите было связано с более частым наступлением клинической — 36% больных ($p=0,0146$, ОШ=2,25, 95%ДИ=1,21–4,18) и лабораторной — 19% больных ($p=0,0269$, ОШ=2,81, 95%ДИ=1,19–6,64) ремиссии в среднесрочной перспективе. Но у каждого четвертого больного, изначально ответившего на иммуносупрессоры, во время III визита возникала потребность в препаратах антиФНО- α ($p=0,0001$, ОШ=6,37, 95%ДИ=2,47–16,43). В ходе всего наблюдения из-за непереносимости (чаще миелотоксичности) у 11% пациентов сохранялся риск отмены иммуносупрессоров. Таким образом, несмотря на более частое достижение клинической и лабораторной ремиссии заболевания в среднесрочной перспективе, у больных, получающих тиопурины, требуется тщательный контроль активности БК и в случае необходимости своевременное усиление базисной терапии — применение антиФНО- α .

На III визите иммуносупрессоры чаще назначались больным с увеличением СОЭ (21,98 и 14,88, $p=0,0034$) и большей средней концентрацией фекального кальпротектина (407,21 и 183,23, $p=0,0124$), свидетельствовавшими о сохраняющейся активности БК. Кроме того, они включались в терапию пациентов молодого возраста, с наличием при постановке диагноза периаанальной БК ($p=0,0009$, ОШ=3,24, 95%ДИ=1,64–6,40) и тяжелых эндоскопических поражений ($p=0,0221$, ОШ=2,70, 95%ДИ=1,21–6,02), что согласуется с данными других исследователей и рекомендациями ЕССО относительно лечения больных с признаками плохого прогноза [9, 17].

Рядом авторов не продемонстрировано превосходство тиопуринов над плацебо в рамках поддерживающей терапии [18, 19]. В нашем исследовании тоже отсутствовала статистически значи-

мая связь достижения эндоскопической ремиссии на IV визите с поддерживающей монотерапией этими препаратами. Но в ходе III визита последняя оказывала протективный эффект у больных с осложненной формой БК в виде снижения частоты госпитализаций ($p=0,0074$, ОШ=0,09, 95%ДИ=0,01–0,69) и хирургического лечения ($p=0,0227$, ОШ=0,18, 95%ДИ=0,02–0,86). Однако вне зависимости от формы заболевания достоверно чаще на IV визите наблюдалась потребность в назначении антиФНО- α у лиц, получающих поддерживающую монотерапию иммуносупрессорами.

В конце наблюдения 35% пациентов, получавших поддерживающую комбинированную терапию антиФНО- α с иммуносупрессорами, потребовалась оптимизация дозы препаратов антиФНО- α ($p=0,0182$, ОШ=10,35, 95%ДИ=1,29–83,27), причем в 2 раза чаще при изначально осложненной форме БК. Этот факт можно рассматривать как низкую эффективность данного подхода у больных с осложненной формой болезни. Схожие результаты продемонстрированы в работе G. W. Mogan и соавт. [4]. Кроме того, на IV визите у 19% больных наблюдалась потребность в усилении терапии метотрексатом ($p=0,0014$, ОШ=5,00, 95%ДИ=1,85–13,51), а у каждого четвертого пациента — в назначении антиФНО- α ($p=0,0086$, ОШ=2,95, 95%ДИ=1,36–6,38), что можно расценивать как рефрактерность к тиопуринам. На необходимость более пристального изучения больных с рефрактерностью к иммуносупрессорам указывают авторы II Консенсуса ЕССО по БК [9].

Таким образом, в ходе наблюдения изначально более высокая активность заболевания у лиц, получавших лечение иммуносупрессорами, отсутствие связи терапии иммуносупрессорами с неблагоприятными исходами в долгосрочной перспективе, а также протективный эффект указанной группы препаратов в отношении хирургических вмешательств у больных с осложненной формой болезни предполагают умеренный болезнь-модифицирующий эффект терапии в рутинной практике. Однако формирование рефрактерности к иммуносупрессорам свидетельствует о необходимости не только строгого контроля побочных проявлений, но и объективной оценки ответа на терапию.

Согласно рекомендациям ЕССО, антибактериальные препараты назначались в составе другой базисной терапии у больных с высокой клинической и эндоскопической активностью БК, а также при наличии осложнений по данным визуализации [9]. При этом нами не установлено влияние лечения антибактериальными препаратами на краткосрочные и среднесрочные исходы.

Терапия препаратами антиФНО- α при установлении диагноза назначалась лишь 4 больным

БК (из них только 1 пациенту с воспалительной формой, т.е. на ранней стадии заболевания). По завершении 5-летнего периода наблюдения был оперирован только 1 пациент с пенетрирующей со стриктурами формой БК.

На II визите препараты антиФНО- α получали 13% пациентов, чаще с более тяжелыми эндоскопическими поражениями ($p=0,0193$, ОШ=3,65, 95%ДИ=1,34–9,95), периаанальной БК ($p=0,0488$, ОШ=2,54, 95%ДИ=1,09–5,91) и в случаях назначения системных стероидов при постановке диагноза ($p=0,0261$, ОШ=2,74, 95%ДИ=1,19–6,33), что соответствует рекомендациям ЕССО об исходном лечении пациентов с более агрессивным течением БК [9]. Уже среднесрочные исходы (визит III) свидетельствовали о более редко возникающем клиническом ухудшении ($p=0,0006$, ОШ=0,16, 95%ДИ=0,05–0,47) и меньшей потребности в усилении терапии иммуносупрессорами ($p=0,0352$, ОШ=0,13, 95%ДИ=0,02–0,95), что определялось нами как «иммуносупрессор-сберегающий» эффект антиФНО- α . Наши результаты сопоставимы с данными рандомизированных контролируемых испытаний, демонстрировавших протективный эффект терапии с применением антиФНО- α в отношении потребности в хирургических вмешательствах [20, 21]. Таким образом, препараты антиФНО- α должны рассматриваться в качестве 2-й линии терапии у больных с тяжелыми эндоскопическими поражениями, периаанальной БК и потребностью в системных стероидах и иммуносупрессорах при установлении диагноза.

Поддерживающая терапия препаратами антиФНО на III визите проводилась 23% больных, как правило, в случаях периаанальных поражений ($p=0,0192$, ОШ=2,44, 95%ДИ=1,21–4,91), назначения системных стероидов и иммуносупрессоров при установлении диагноза ($p=0,0111$, ОШ=2,44, 95%ДИ=1,27–4,71 и $p=0,0030$, ОШ=2,593 95%ДИ=1,48–5,80 соответственно) и оценке ответа на терапию ($p=0,0364$, ОШ=2,13, 95%ДИ=1,10–4,14 и $p=0,0004$, ОШ=3,45, 95%ДИ=1,76–6,77), что в целом соответствует рекомендациям ЕССО [9]. Более частое применение препаратов антиФНО- α при L2 локализации ($p=0,0432$, ОШ=2,14, 95%ДИ=1,08–4,23) согласуется с результатами исследования, показавшего лучший ответ на прием антиФНО- α у больных с колитом Крона, чем у пациентов с поражением подвздошной кишки [22].

Во время IV визита терапия препаратами антиФНО- α проводилась 46% больным. Расширенные показания для их назначения включали стероидозависимость, неэффективность тиопуринов, клиническое ухудшение и прогрессирование по данным эндоскопии и МРЭ, а также потребность в хирургическом вмешательстве, что отражает увеличение в исследуемой популяции лиц с прогрессирующим фенотипом болезни.

Более частое назначение антиФНО- α после оперативного лечения на IV визите рассматривалось нами в качестве профилактики рецидива после индукции хирургической ремиссии.

Долгосрочные исходы на IV визите, связанные с поддерживающей терапией антиФНО- α , свидетельствуют о более частом заживлении слизистой оболочки (23%) у пациентов с воспалительной ($p=0,0423$, ОШ=3,3, 95%ДИ=1,2–9,4), но не с осложненной формой заболевания. Достижение эндоскопической ремиссии на IV визите было обусловлено хорошими клиническими исходами. У 44% больных, получавших поддерживающую терапию антиФНО- α , по завершении исследования наблюдалась клиническая ремиссия. Это согласуется с мнением G. W. Morgan и соавт., показавших при ретроспективной оценке большой когорты больных БК, что лучшие исходы возможны при назначении больным иммуносупрессоров или препаратов антиФНО- α до появления осложнений БК [4]. В нашем исследовании препараты антиФНО- α в качестве альтернативы хирургическому лечению на IV визите назначались в 63% случаев ($p=0,0011$, ОШ=3,93, 95%ДИ=1,75–8,80).

Терапия антиФНО- α может уменьшить воспалительный компонент в стриктуре и тем самым предотвратить оперативное вмешательство или сократить объем резекции [23]. По завершении исследования каждому четвертому пациенту была необходима оптимизация дозы препарата ($p=0,0000$, ОШ=45,97, 95%ДИ=5,76–366,79), что можно расценивать как рефрактерность к антиФНО- α . Потребность в коррекции дозы зависела от нарушения режима введения инфликсимаба в ходе поддерживающей терапии ($p=0,0104$, ОШ=8,31, 95%ДИ=1,33–94,29). При этом нами отмечен положительный эффект иммуносупрессоров в составе поддерживающей терапии в комбинации с инфликсимабом.

Таким образом, применение антиФНО- α в рутинной практике можно рассматривать как болезнь-модифицирующее лечение в долгосроч-

ной перспективе у больных с воспалительной формой БК, а также в качестве альтернативы хирургическому вмешательству у некоторых пациентов с сформировавшимися стриктурирующими осложнениями. Это подчеркивает важность регулярного мониторинга активности заболевания и междисциплинарного взаимодействия гастроэнтерологов и колопроктологов с целью своевременной стратификации больных для хирургического лечения и/или более агрессивной терапии. В связи с возможным нарушением плановых инфузий инфликсимаба в повседневной практике целесообразна его комбинация с иммуносупрессорами. С целью достижения заживления слизистой оболочки терапии следует назначать на ранней стадии БК до появления осложнений.

Выводы

Поддерживающую терапию препаратами 5-АСК следует проводить только тем пациентам с воспалительной формой БК, которые ответили на индукционную терапию указанными препаратами. У них должна отсутствовать системная активность заболевания, возможна легкая эндоскопическая активность. Долгосрочная монотерапия месалазином допустима при отсутствии признаков прогрессирования в ходе постоянного контроля активности заболевания.

Для предотвращения прогрессирования БК следует избегать повторного назначения системных стероидов у больных с неосложненной формой болезни. У пациентов с осложнениями БК комбинация системных стероидов и иммуносупрессоров неэффективна.

Для достижения благоприятных клинических исходов антиФНО- α -терапию необходимо назначать на воспалительном этапе БК.

У больных с осложненной формой заболевания решение вопроса о медикаментозном лечении должно приниматься путем взаимодействия гастроэнтерологов и колопроктологов после обсуждения показаний к хирургическому лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ramadas A. V., Gunesh S., Thomas G. A., Williams G. T., Hawthorne A. B. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59(9):1200-6.
2. Reinisch W., Wang Y., Oddens B. J. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:568-76.
3. Rutgeerts P., vanAssche G., Sandborn W. J. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142:1102-11.
4. Moran G. W., Dubeau M. F., Kaplan G. G., Yang H., Seow C. H., Fedorak R. N., Dieleman L. A., Barkema H. W., Ghosh S., Panaccione R. Alberta inflammatory bowel disease consortium. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(3):434-42.

5. Peyrin-Biroulet L., Oussalah A., Williet N., Pillot C., Bresler L., Bigard M.A. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011; 60(7):930-6.
6. Cosnes J., Nion-Larmurier I., Beaugerie L., Afchain P., Tiret E., Gendre J.P. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54(2):237-41.
7. Thia K.T., Sandborn W.J., Harmsen W.S. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139:1147-55.
8. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2005 Sep; 19 (Suppl. SA): 5-36.
9. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., Lémann M., Söderholm J., Colombel J.F., Danese S., D'Hoore A., Gassull M., Gomollón F., Hommes D.W., Michetti P., O'Morain C., Oresland T., Windsor A., Stange E.F., Travis S.P. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1):28-62.
10. Su C., Lichtenstein G.R., Krok K., Brensinger C.M., Lewis J.D. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(5):1257-69.
11. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf. [Diagnostics and treatment of Crohn's disease in adults: guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. 2013. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf.]
12. Frøslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H.; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133(2):412-22.
13. Bokemeyer B., Katalinic A., Klugmann T., Franke G., Weismüller J., Ceplis-Kastner S., Reimers B., Kruis W. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3:82.
14. Hanauer S.B., Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(5):379-88.
15. Travis S.P., Stange E.F., Lémann M., Oresland T., Chowers Y., Forbes A., d'Haens G., Kitis G., Cortot A., Pranter A., Marteau P., Colombel J.F., Gionchetti P., Bouhnik Y., Tiret E., Kroesen J., Starlinger M., Mortensen N.J. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 1):i16-35.
16. Olaison G., Sjö Dahl R., Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990; 31(3):325-8.
17. Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):319-30.
18. Hindorf U., Lindqvist M., Hildebrand H., Fagerberg U., Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):331-42.
19. Lemann M., Cuillerier E., Bouhnik Y., et al. Azathioprine (AZA) for prevention of Crohn's recurrence after ileal or colonic resection. *Gastroenterology* 1996; 110:948.
20. De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients — a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7):867-79.
21. Sandborn W.J., Hanauer S., van Assche G., Panés J., Wilson S., Petersson J., Panaccione R. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014; 8(9):927-35.
22. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
23. Vermeire S., Louis E., Carbonez A., van Assche G., Noman M., Belaiche J., de Vos M., van Gossum A., Pescatore P., Fiasse R., Pelckmans P., Reynaert H., d'Haens G., Rutgeerts P. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumour necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9):2357-63.
24. Shental O., Tulchinsky H., Greenberg R., et al. Positive histological inflammatory margins are associated with increased risk for intra-abdominal septic complications in patients undergoing ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:1125-30.

Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома

А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин

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

Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiom point of view

A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin

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

Цель обзора. Представить данные о взаимосвязи стереотипа питания и состава кишечного микробиома, а также оценить роль каждого из перечисленных факторов в возникновении симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Несмотря на то что СРК — одно из наиболее распространенных расстройств функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), этиология заболевания в значительной степени неизвестна. Среди факторов, которые способствуют возникновению СРК, в настоящее время рассматривают индивидуальные особенности пациента и факторы внешней среды, прежде всего стереотип и характер питания. Последние в свою очередь оказывают непосредственное влияние на количественный и качественный состав микробиоты ЖКТ, изменение которого, как было показано в недавних проведенных исследованиях, является неотъемлемой частью патогенеза СРК и лежит в основе воз-

Aim of review. To present data on integration of nutritional pattern and intestinal microbiom spectrum, to estimate the role of each of the listed factors in development of irritable bowel syndrome (IBS) symptoms.

Summary. In spite of the fact, that IBS is one of the most common gastrointestinal functional diseases, etiology of disease is substantially unknown. Among factors which promote IBS development specific features of the patient and environmental factors, first of all nutritional stereotype and dietary pattern are considered nowadays. These in turn exert direct impact on quantitative and qualitative spectrum of gastrointestinal microbiota, and its changes, as it was demonstrated in the recent original studies, is an integral part of IBS pathogenesis and is the cornerstone of symptom origin of this functional disorder.

Conclusion. Pattern of intestinal microbiome, nutritional stereotype and dietary pattern should be taken into

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация. Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Sheptulina Anna F. — PhD student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya st. 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, «Sechenov First Moscow state medical university»

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

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

Поступила: 01.04.2016/Received: 01.04.2016

никновения симптомов этого функционального расстройства.

Заключение. Особенности состава кишечного микробиома, стереотипа и характера питания следует учитывать при ведении пациентов с СРК и планировании клинических или экспериментальных исследований в этой области.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, кишечный микробиом.

account at management of IBS and planning of clinical or experimental studies in this area.

Key words: irritable bowel syndrome, pathogenesis, intestinal microbiome.

Для цитирования: Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):120-3
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-120-123

For citation: Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiom point of view. Ross z gastroenterol gepatol coloproktol 2016; 6(26):120-3 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-120-123

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); его распространенность в индустриально развитых странах составляет 10–15% [1]. Этиология заболевания в значительной степени неизвестна, однако принято считать, что в его возникновении играет роль взаимодействие факторов внешней среды и индивидуальных особенностей пациента. Среди последних выделяют, в частности, расстройства адаптации, сопутствующие психические заболевания, когнитивные нарушения, а также нарушение моторики кишечника, висцеральную гиперчувствительность, низкую активность иммунной системы, нарушение барьерной функции эпителия кишечника и изменения кишечного микробиома. К факторам внешней среды, которые способствуют развитию СРК, относят прежде всего режим питания. В работе М. Rajilić-Stojanović и соавт. [2] обсуждается взаимосвязь стереотипа питания и состава кишечного микробиома, а также вклад каждого из перечисленных факторов в возникновение симптомов СРК.

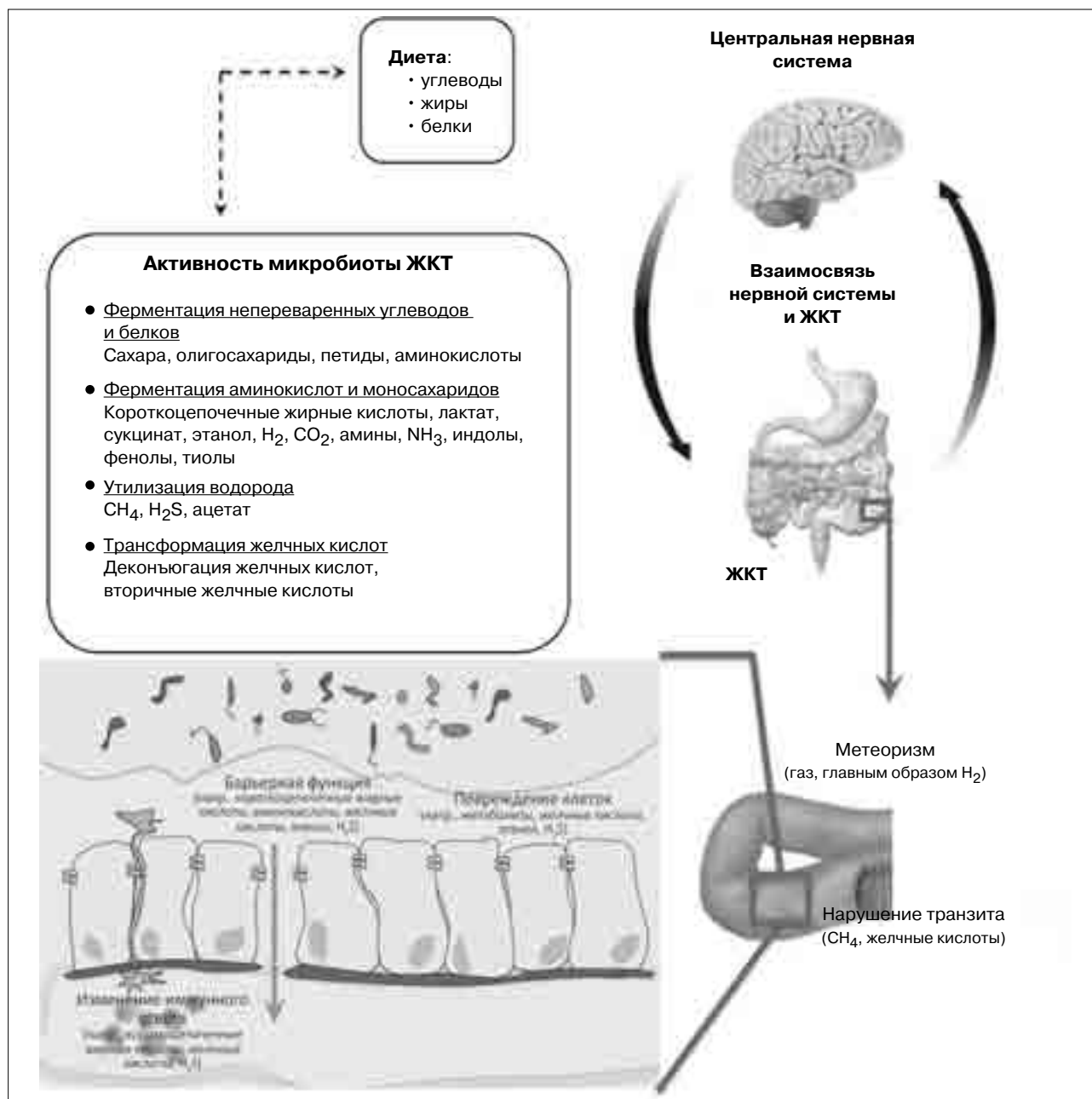
Влияние стереотипа и характера питания на состав микробиоты ЖКТ подтверждают следующие факты: во-первых, описаны различия в составе кишечного микробиома детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании; во-вторых, установлены различия в составе и функциональной активности кишечного микробиома лиц, проживающих в разных географических регионах. Известно, что при употреблении в пищу преимущественно белков и жиров животного происхождения в составе микробиоты кишки преобладают *Bacteroides spp*, а при преобладании в рационе питания углеводов — *Prevotella spp* [2].

Результаты нескольких выполненных в последние годы исследований по изучению состава кишечного микробиома у пациентов с СРК свидетельствуют об увеличении относительной распространенности бак-

терий типа *Firmicutes*, главным образом *Clostridium* XIVa кластера и *Ruminococcaceae*, а также об уменьшении относительной распространенности бактерий типа *Bacteroides*. Наряду с этим, по данным гистологических исследований биоптатов слизистой ободочной кишки и исследований образцов кала, у пациентов с СРК наблюдается уменьшение содержания бактерий рода *Bifidobacterium* [3, 4]. Для больных с СРК по сравнению со здоровыми лицами характерны меньшее разнообразие и выраженная нестабильность состава кишечного микробиома.

Доказательством того, что микрофлора ЖКТ — один из факторов патогенеза СРК, служат результаты исследований по трансплантации кала, в которых было показано, что симптомы СРК, в частности боли в животе, основой которых является висцеральная гиперчувствительность, могут быть индуцированы у стерильных (лишенных бактериальной флоры) крыс посредством трансплантации животным кишечной микробиоты пациентов с СРК [5]. Кроме того, установлено, что у стерильных мышей, колонизированных кишечной микробиотой пациентов с СРК с преобладанием диареи, отмечаются увеличение скорости транзита по ЖКТ и нарушение проницаемости кишечной стенки, в то время как у мышей, колонизированных кишечной микробиотой здоровых лиц, перечисленные изменения не зарегистрированы [6]. Механизмы, посредством которых микробиота ЖКТ способна вызывать такие симптомы, неизвестны, но тот факт, что супернатант, полученный из биоптатов слизистой оболочки ободочной кишки пациентов с СРК и содержащий высокие уровни гистамина и протеаз, оказывает возбуждающее действие на нейроны подслизистого слоя кишечной стенки указывает на взаимосвязь нервной системы и ЖКТ [7].

Известно, что увеличение содержания в кале сериновых протеаз, источником которых могут быть бактерии типа *Firmicutes*, ассоциировано с возникновением симптомов СРК. Этот факт приобретает особое значение, если учесть, что относительная распространенность бактерий этого типа в составе



Взаимосвязь рациона питания и активности микробиоты ЖКТ, роль этих факторов в возникновении симптомов СРК (по М. Rajilić-Stojanović et al., с изменениями [2]).

Interrelation of diet allowance and gastrointestinal microbiota activity, impact of these factors to development of IBS symptoms (modified from M. Rajilić-Stojanović et al., [2]).

микробиома ЖКТ больных с СРК значительно увеличена. Увеличение содержания сериновых протеаз в кале может быть обусловлено также нарушением процесса их разрушения вследствие ускорения транзита кишечного содержимого, например у пациентов с вариантом СРК с преобладанием диареи, и снижения функциональной активности микробиоты. Многие бактерии, в том числе род *Bifidobacterium*, продуцируют ингибиторы сериновых протеаз, что по крайней мере отчасти объясняет их благоприятное

действие при назначении в составе препаратов пациентам с СРК.

Микробиота ЖКТ принимает активное участие в процессах пищеварения, при этом образуются метаболиты, которые способны самостоятельно или опосредованно провоцировать возникновение симптомов СРК. Так, при ферментации углеводов в толстой кишке образуются преимущественно короткоцепочечные жирные кислоты, в том числе ацетат, пропионат и бутират, а также водород и углекислый газ, а при ферментации белков — аммиак, органические

кислоты, гетероциклические амины и ароматические соединения (фенол, индол). Перечисленные метаболиты стимулируют секрецию желчи. Желчные кислоты в составе желчи оказывают угнетающее действие на многие типы бактерий, способны изменять состав микробиоты, а также влиять на факторы патогенеза СРК — моторику ЖКТ и иммунную функцию. Кроме того, ароматические соединения оказывают токсическое действие на эпителиоциты кишечника.

Количество ферментирующих углеводы бактерий, которые в то же время являются основными продуцентами водорода, углекислого газа и др., например бактерий рода *Dorea*, у пациентов с СРК значительно увеличено. Избыточное образование водорода, как было показано во многих работах, ассоциировано с возникновением симптомов СРК, в частности болей в животе и метеоризма [2].

Согласно результатам исследований, 64–89% больных с СРК связывают появление симптомов с приемом пищи или употреблением определенных продуктов питания. K.W. Monsbakken и соавт. [8] установили, что примерно 12% пациентов с СРК самостоятельно, без предварительной консультации с врачом ограничивают потребление определенных продуктов питания, провоцирующих у них симптомы. В качестве возможных физиологических механизмов плохой переносимости тех или иных продуктов наряду с гиперчувствительностью, усилением моторики и нарушением всасывания рассматривают активацию иммунной системы и нарушение нейроэндокринной регуляции [2]. Подтверждают такие предположения результаты гистологических исследований слизистой оболочки различных отделов толстой кишки пациентов с СРК, в соответствии с которыми в биоптатах выявлено увеличение количества

Т-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов и/или энтероэндокринных клеток. Тем не менее их роль в развитии заболевания и возникновении симптомов по-прежнему неясна.

К продуктам питания, при употреблении которых наиболее часто возникают боли в животе и метеоризм, относят злаки, овощи, молочные продукты, продукты с высоким содержанием жиров, острые блюда, алкоголь и кофе. Так, продукты, содержащие большое количество жиров, способствуют ускорению моторики ободочной кишки, возникновению висцеральной гиперчувствительности, снижению двигательной активности тонкой кишки. Действие лактозы, фруктозы, галакто- и/или фруктоолигосахаридов (фруктанов), наоборот, сводится к увеличению объема кишечного содержимого из-за осмотического эффекта и повышенному газообразованию вследствие ферментации. В целом число пациентов с СРК, у которых при исключении из рациона питания определенных продуктов, наблюдается уменьшение выраженности и частоты возникновения симптомов колеблется в пределах от 15 до 71% [2].

Таким образом, учитывая приведенные данные, взаимосвязь изменения состава микробиоты ЖКТ, режима питания и возникновения или персистенции симптомов СРК не вызывает сомнений (см. рисунок). Такие особенности необходимо принимать во внимание при ведении пациентов с СРК и планировании клинических или экспериментальных исследований в этой области. Восстановление нормального состава кишечного микробиома, внесение изменений в режим и рацион питания пациентов с СРК позволят уменьшить частоту появления и выраженность симптомов заболевания, а также повысить качество жизни больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:712-21.
2. Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J. et al. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? Am J Gastroenterol 2015; 110(2):278-87.
3. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Ohman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M. et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut 2012; 61:997-1006.
4. Rajilić-Stojanović M., Biagi E., Heilig H.G., Kajander K., Kekkonen R.A., Tims S. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011; 141:1792-801.
5. Crouzet L., Gaultier E., Del'Homme C., Cartier C., Delmas E., Dapoigny M. et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. Neurogastroenterol Motil 2013; 25:e272-e282.
6. De Palma G. Transfer of anxiety and gut dysfunction from IBS patients to gnotobiotic mice through microbiota transplantation. CDDW 2014; 2014: A183.
7. Buhner S1, Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2009; 137(4):1425-34.
8. Monsbakken K.W., Vandvik P.O., Farup P.G. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome — etiology, prevalence and consequences. Eur J Clin Nutr 2006; 60:667-72.

Клинические задачи

Клиническая задача № 1

64-летняя женщина осмотрена в приемном отделении спустя 6 часов после начала интенсивной «разрывающей» боли за грудиной в сочетании с диaphoreзом, тошнотой и рвотой. Известно, что ранее в анализах определяли умеренную гиперлипидемию. Пациентка постоянно принимает аторвастатин и аспирин.

Дыхание везикулярное. I тон на верхушке сердца ослаблен. АД 140 и 90 мм рт. ст., пульс 88 ударов в минуту. Живот при осмотре и пальпации без особенностей. Отеков нет. ЭКГ показывает подъем на 3 мм сегмента ST в отведениях II, III и aVF и единичные желудочковые экстрасистолы. В больнице нет возможности проведения коронарографии, поэтому проведена фибринолитическая терапия; далее больная направлена в специализированное отделение другой больницы. При транспортировке загрудинная боль исчезла.

У пациентки регистрируются два эпизода желудочковой тахикардии с 6–10 комплексами на фоне стабильной гемодинамики. На ЭКГ подъем ST-сегмента уже менее 0,5 mV.

Вопрос. Какова тактика дальнейшего ведения больной после назначенных гепарина и аспирина?

- A. Коронарная ангиография
- B. Клопидогрель
- C. β -блокатор
- D. Амиодарон

Е. Эхокардиография до и после введения добутина

Клиническая задача № 2

38-летняя женщина обследуется по поводу незначительного плеврального выпота, выявленного на рентгенограмме в латеральной и декубальной позиции.

Сделан торакоцентез и исследована плевральная жидкость. Клеточный состав: эритроциты — 1000/мл, лейкоциты — 300/мл (нейтрофилы 33%, лимфоциты 52%, мезотелиальные клетки 12%, эозинофилы 3%). Общий белок составляет

13 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 61 ед./л, амилаза — 15 ед./л, глюкоза — 5,6 ммоль/л, альбумин — 7 г/л, триглицериды — 0,2 ммоль/л, холестерин — 0,91 ммоль/л, pH — 7,4. Плевральная жидкость желтая и серозная. При окраске по Граму бактерии не обнаружены. Кислотоустойчивые бактерии в мазке и атипичные клетки не найдены. Результаты анализа крови: общий белок — 48 г/л, альбумин — 23 г/л, ЛДГ — 220 ед./л, международное нормализованное отношение — 1,5. Клинический анализ крови без отклонений от нормы, ЭКГ не изменена.

Вопрос. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A. Туберкулез
- B. Торакальный эндометриоз
- C. Печеночный гидроторакс
- D. Лимфангиолейомиоматоз
- E. Разрыв пищевода

Клиническая задача № 3

Ранее здоровая 32-летняя женщина, работающая в детском саду, доставлена в отделение интенсивной терапии с лихорадкой и ознобами в предшествующие 2 дня и сыпью, появившейся накануне дня поступления.

Температура тела 38,7 °C, пульс 100 ударов в минуту, число дыханий 18 в минуту, АД 144 и 94 мм рт. ст. На туловище сыпь представлена папулами и группой везикул. На коже ног также видны папулезные и везикулярные элементы. Ладони и стопы не изменены. Папулы и везикулы имеют разные стадии эволюции — от свежих элементов до корочек. Со стороны внутренних органов отклонений нет.

Вопрос. Укажите наиболее вероятный диагноз.

- A. Инфицирование вирусом Коксаки
- B. Инфицирование вирусом Эбола
- C. Натуральная оспа
- D. Ветряная оспа
- E. Обезьянья оспа

Обсуждение клинической задачи № 1

Отмечается клиника успешной реперфузии после нижнего инфаркта миокарда с *ST*-элевацией, в результате пациентка может получать консервативную терапию до установления всех факторов риска или до рецидива ишемии, или до появления осложнений. Для больных со сниженной систолической функцией левого желудочка, по данным эхокардиографии, наиболее грозным служит развитие желудочковых тахикардий. Однако появление бессимптомной кратковременной желудочковой тахикардии в пределах 48 часов острого инфаркта не должно вести к изменению стандартной терапии, включающей аспирин, β -блокаторы, ингибиторы АПФ и статины.

К доказательствам успешного фибринолиза относится разрешение загрудинной боли и исчезновение *ST*-элевации. Быстрая положительная динамика прямо указывает на раннее восстановление проходимости вовлеченной артерии. Реперфузионные аритмии, обычно выступающие в форме преходящего ускоренного идиовентрикулярного ритма, не требуют дополнительной антиаритмической терапии.

Ургентная коронарная ангиография не показана, если нет рецидивирующей ишемии, персистирующего подъема *ST* или гемодинамической нестабильности, включая застойную сердечную недостаточность.

Клопидогрель показан в случае имплантации стента или выраженного атеросклеротического поражения сосудов.

Добутаминовый стресс-тест проводится после стабилизации состояния пациентов для определения регионов повреждения миокарда посредством индукции ишемии. Если больной толерантен к физической нагрузке, то следует провести стресс-тест как наилучший способ оценки кардиоваскулярных рисков. Предикторами возможных осложнений в будущем у пациентов в постинфарктном периоде служат: низкая толерантность к физическим нагрузкам, депрессия *ST* при проведении стресс-теста, неспособность достичь 5 метаболических эквивалентов при упражнении на тредмиле, неспособность увеличить систолическое давление на 10–30 мм рт. ст. при выполнении нагрузки.

Правильный ответ: С

Заключение. При инфаркте миокарда с *ST*-элевацией успешный фибринолиз у пациентов достигается разрешением загрудинной боли и снижением сегмента *ST*, а также транзиторными желудочковыми аритмиями в ранний период после реперфузии. Реперфузионные аритмии у таких больных в типичных случаях манифестируют преходящей ускоренной идиовентрикулярной арит-

мией, которая не требует дополнительной антиаритмической терапии.

Обсуждение клинической задачи № 2

В плевральной жидкости у пациентки ЛДГ <200 ед./л, отношение ЛДГ плевральной жидкости к ЛДГ крови <0,6, отношение белка плевральной жидкости к белку крови <0,5. Согласно критериям Лайта, плевральная жидкость определена как трансудат.

Плевральная жидкость при печеночном гидротораксе обычно представляет собой трансудат. Цирроз печени обуславливает эффузию трансудата вследствие гипоальбуминемии и низкого онкотического давления плазмы. Плевральный выпот при печеночном гидротораксе, как правило, правосторонний. Терапевтическая тактика направлена на лечение цирроза и асцита. Торакцентез выполняется исключительно при тяжелой одышке.

Туберкулезный плеврит представляет собой экссудат. Дебют туберкулезного плеврита характеризуется в основном нейтрофильным плеocyтозом. Наличие более 5% мезотелиальных клеток в плевральной жидкости делает диагноз туберкулезного плеврита маловероятным.

Торакальный эндометриоз манифестирует рецидивирующим кровохарканьем (гемофтиз), совпадающим с началом менструаций, может проявляться рецидивирующим пневмотораксом и гемотораксом. Эндометриоидная ткань в плевре обнаруживается реже, чем в легочной паренхиме. При гемотораксе число эритроцитов в плевральной жидкости значительно больше и гематокрит выпота обычно составляет 50% от гематокрита крови. Кровянистый или окрашенный кровью плевральный выпот насчитывает около 5000–10000/мл эритроцитов.

Лимфангиолейомиоматоз ассоциируется с прогрессирующей пролиферацией гладких мышц в плевре, альвеолярных септах, бронхах, легочных и лимфатических сосудах. Патологические изменения в легких включают множественные кисты, стенки которых состоят из пролиферирующих гладкомышечных клеток. Для клинической картины характерны рецидивирующий пневмоторакс и двухсторонний хилезный выпот (хилоторакс). Хилезная эффузия — это типичный, содержащий хиломикроны экссудат с концентрацией триглицеридов >110 мг/дл.

Разрыв пищевода вследствие срыгивания и рвоты (синдром Бурхава) в большинстве случаев дает левосторонний экссудат с высоким содержанием слюнной амилазы. Плевральная жидкость, как правило, имеет кислый pH (около 6,0); клетки, которые обнаруживаются в плевральной жидкости, представляют собой многослойный плоский эпителий пищевода.

Правильный ответ: С

Заключение. Печеночный гидроторакс при циррозе печени обычно имеет клинику правостороннего транссудата, который развивается вследствие гипоальбуминемии и сниженного онкотического давления крови.

Обсуждение клинической задачи № 3

Клиническая картина наиболее характерна для ветряной оспы, особенно с учетом профессионального контакта пациентки с детьми. Отличить натуральную оспу от ветряной не всегда просто: кожные элементы при натуральной оспе в типичной ситуации возникают этапно — сначала на лице, затем на туловище и на конечностях с вовлечением ладоней и подошв. На одном участке сыпь мономорфна. Элементы ветряной оспы имеют полиморфный характер, т. е. на ограниченном участке можно увидеть одновременно пятна, папулы, везикулы и корочки.

Сыпь у пациентов с вирусом Коксаки в типичных случаях везикулярная и захватывает слизистую оболочку ротовой полости, ладони и поверхности стоп.

Вирус Эбола манифестирует петехиальной сыпью.

Обезьянью оспу также трудно дифференцировать от натуральной и ветряной оспы. Сыпь у больных распределяется центрифугально и ассоциирована с геморрагическим компонентом. Более чем у половины обследуемых выявляется лимфаденопатия, которая редко наблюдается при ветряной оспе.

Правильный ответ: D

Заключение. Сыпь при ветряной оспе наиболее заметна на туловище, не распространяется на ладони и подошвы. Элементы сыпи находятся на разных стадиях эволюции.

Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре»

Рабочая группа: В.Т. Ивашкин¹, А. В. Охлобыстин¹, Д.С. Бордин²,
М.Ф. Осипенко³, Э.Я. Селезнева², Ю.О. Шулпекова¹

Комитет экспертов: С.Р. Абдулхаков⁴, О.П. Алексеева⁵, И.Г. Бакулин⁶,
Л.Г. Вологжанина⁷, В.Б. Гриневич⁸, Н.В. Бакулина⁹, Т.А. Колесова¹⁰,
Н.В. Корочанская¹¹, И.В. Путинцева¹², А.С. Сарсенбаева¹³, Н.С. Язенок¹⁴

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр (МКНПЦ)» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

³Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск

⁴Кафедра общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань

⁵Кафедра «внутренних болезней Военно-медицинского института Федеральной службы безопасности России, г. Нижний Новгород

⁶Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

⁷Кафедра факультетской терапии, физиотерапии и традиционных методов лечения Пермского государственного медицинского университета, г. Пермь

⁸2-я кафедра терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

⁹Кафедра терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

¹⁰Отделение гастроэнтерологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, г. Самара

¹¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, кафедра хирургии № 3 Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

¹²Кафедра внутренних болезней № 2 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

¹³Кафедра терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

¹⁴Отделение гастроэнтерологии ГБУЗ Самарской области «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района», г. Самара

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация:

pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Okhlobystin Alexey V. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, «Sechenov First Moscow state medical university»

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: d.bordin@mknc.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Bordin Dmitry S. — MD, PhD, head of department of pancreatic, biliary and upper gastrointestinal diseases, Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center», Moscow healthcare department, professor of chair of the general medical practice (family medicine) of postgraduate education, internship and internship, State educational state-funded institution of higher professional education «Tver state medical university» of Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: d.bordin@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.

Поступила: 30.09.2016/Received: 30.09.2016

Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge»

Working group: V.T. Ivashkin¹, A. V. Okhlobystin¹, D.S. Bordin², M.F. Osipenko³, E.Ya. Seleznyova², Yu.O. Shulpekova¹

Board of experts: S.R. Abdulkhakov⁴, O.P. Alexseyeva⁵, I.G. Bakulin⁶, L.G. Vologzhanina⁷, V. B. Grinevich⁸, N. V. Bakulina⁹, T.A. Kolesova¹⁰, N.V. Korochanskaya¹¹, I.V. Putintseva¹², A.S. Sarsenbayeva¹³, N. S. Yazenok¹⁴

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow

² Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center (MCSPC)», Moscow healthcare department, Moscow

³ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Novosibirsk

⁴ Chair of the general medical practice of the Kazan state medical university, Institute of fundamental medicine and biology of the Kazan (Privolzhsky) federal university, Kazan.

⁵ Chair of internal diseases of Military-medical institute of federal security service of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

⁶ Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and dietology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», St. Petersburg

⁷ Chair of faculty course of internal diseases, physical therapy and traditional treatment methods, State educational government-financed institution of higher professional education «Wagner Perm state medical academy», Perm

⁸ Chair of internal diseases, postgraduate medical education course #2, Kirov military medical academy, St. Petersburg

⁹ Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», St. Petersburg

¹⁰ Department of gastroenterology, Seredavin Samara regional clinical hospital, Samara

¹¹ Federal government-financed healthcare institution «Regional hospital No. 2», Krasnodar region Ministry of healthcare, chair of surgery No. 3, Kuban state medical university, Krasnodar

¹² Chair of internal diseases No. 2, State government-financed institution of higher education Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

¹³ Chair of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Southern Ural state medical university», Chelyabinsk

¹⁴ Department of gastroenterology, federal government-financed healthcare institution of Samara region «Samara Kirov district occupational health facility No. 5», Samara

Цель публикации. Представить материалы Экспертного совета, который состоялся 19 августа 2016 г. в Польше (г. Краков) при участии компании «Адамед Раша».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с билиарным сладжем. При выявлении сладжа желчного пузыря у пациента, предъявляющего жалобы на боли в правом подреберье, необходимо провести общеклиническое обследование для исключения других клинически значимых заболеваний (опухоли, острый холецистит, панкреатит). В отсутствие других изменений, кроме образования сладжа, показано проведение начального курса терапии гимекромомом в сочетании с препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). При положительном ответе на первичный курс терапии нужно продолжить лечение УДХК сроком до 3 мес.

Пациентам с бессимптомным сладжем при наличии замазкообразной желчи также показан первичный курс терапии гимекромомом и УДХК. Прочие формы бессимптомного сладжа обычно являются показанием к диетотерапии и динамическому наблюдению за больным. При выявлении ультразвуковых признаков, характерных для хронического панкреатита, согласно Кембриджским диагностическим критериям, обязательна верификация диагноза с помощью компьютерной томографии, выполняемой по панкреатическому протоколу. В качестве одного из базисных медикаментозных средств в этом случае нужно использовать селективный спазмолитик

Aim of publication. To present the data of Advisory council which took place on August 19, 2016 in Poland (Krakow) with the participation of Adamed Russia company.

Summary. Advisory council activity provided the algorithm of diagnosis and treatment of biliary sludge. At detection of gallbladder sludge in a patient with right hypochondrial pain it is necessary to carry out general examination to rule out the other diseases that may be dangerous (neoplastic, acute cholecystitis, pancreatitis). In the absence of other changes, besides biliary sludge, prescription of initial course of hymecromone combined to ursodeoxycholic acid (UDCA) is indicated. In the case of clinical improvement at primary therapy course it is necessary to continue UDCA treatment for 3 months.

Primary treatment course that should include combination of hymecromone and UDCA is indicated for those patients with asymptomatic sludge, who have putty-like bile in the gallbladder or bile ducts. In the case of the other forms of asymptomatic sludge usually only diet limitations and follow-up (abdominal US every six months) are indicated. At detection of the ultrasound signs, typical for chronic pancreatitis, according to the Cambridge diagnostic criteria, verification of the diagnosis by multidetector computer tomography according to the pancreatic protocol is mandatory. Selective antispasmodic medications (e.g. hymecromone) will be one of the basic pharmaceutical agents in this case, indications to endoscopic treatment should be evaluated, typically — by means of endoscopic ultrasound investigation).

(например, гимекромон), необходима также оценка показаний к эндоскопическому лечению, обычно с помощью эндоскопического ультразвукового исследования.

Выводы. При ведении пациентов со сладжем желчного пузыря нужно активно использовать селективные спазмолитические препараты, УДХК, в отдельных случаях — методы эндоскопической хирургии.

Conclusions. At of patient with the biliary sludge selective antispasmodic medications and UDCA should be widely applied, in some cases - methods of endoscopic surgery as well.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С., Осипенко М.Ф., Селезнева Э.Я., Шулпекова Ю.О., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Вологжанина Л.Г., Гриневиц В.Б., Бакулина Н.В., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Путинцева И.В., Сарсенбаева А.С., Язенко Н.С. Резолюция Экспертного совета «Диагностика сладжа желчного пузыря и лечение больных с данной патологией». Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2016; 26(6):127-34
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-127-134

For citation: Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bordin D.S., Osipenko M.F., Seleznyova E.Ya., Shulpekova Yu.O., Abdulkhakov S.R., Alexseyeva O.P., Bakulin I.G., Vologzhanina L.G., Grinevich V.B., Bakulina N.V., Kolesova T.A., Korochanskaya N.V., Putintseva I.V., Sarsenbayeva A.S., Yazenok N.S. Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge». Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):127-34 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-127-134

Профессор М.Ф. Осипенко: Обсуждая проблемы нарушений функций *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), безусловно, необходимо учитывать появление новых Римских критериев IV (2016 г.), которые разрабатывались в течение 10 лет при участии 17 комитетов, изучавших различные аспекты функциональной патологии [1].

В Римских критериях IV пересмотра критерии «билиарной боли» остались без изменений: они включают локализацию боли в эпигастриальной области или правом верхнем квадранте живота продолжительностью не менее 30 мин, которая возникает с разными интервалами, нарушает обычный образ жизни, снижает повседневную активность больного, иногда для ее устранения возникает необходимость в неотложной помощи. Связь боли с моторикой кишечника, изменением положения тела и кислотосупрессией выявляют не более чем у 20% больных. К поддерживающим критериям билиарной боли отнесены возможная связь с тошнотой, рвотой, иррадиация боли в спину, правую подлопаточную область, а также возникновение симптома в ночное время. Критерии нарушений функции *желчного пузыря* (ЖП) включают наличие билиарной боли при сохраненном ЖП, отсутствие конкрементов и другой органической патологии. К поддерживающим критериям относят низкую фракцию выброса при скинтиграфии и нормальные показатели билирубина, печеночных проб, амилазы и липазы. Частота развития данного расстройства составляет до 20% во взрослой популяции и до 50% у детей [2].

Определенную роль в развитии данной патологии могут играть такие факторы, как микровоспаление ЖП, микролитиаз, разнообразные двигательные нарушения — дефекты сокращения, аномальная спонтанная активность, патологический ответ на стимуляторы. Расстройства сократитель-

ной функции билиарного тракта могут сочетаться с нарушениями моторики других отделов ЖКТ, изменением уровня простагландинов.

Алгоритм диагностики билиарной дискинезии включает *ультразвуковое исследование* (УЗИ) брюшной полости, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и другие методы лучевой диагностики: *компьютерную томографию* (КТ), *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) и, по показаниям, эндоскопическое УЗИ. В отсутствие органических заболеваний и при наличии характерной клинической картины устанавливают диагноз нарушений функций ЖП.

При низкой вероятности данного диагноза возможна формулировка «необъяснимая билиарная боль». В сомнительных случаях можно выполнить скинтиграфию ЖП, однако в связи со сложностями трактовки результатов, низкой воспроизводимостью и невысокой корреляцией между эффектом от холецистэктомии и показателями фракции выброса при скинтиграфии с холецистокинином в новой версии Критериев данное исследование исключено из списка основных методов диагностики.

Терапия при нарушениях функции ЖП включает спазмолитики, нейромодуляторы, препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК). В новых Римских критериях под нарушением функции сфинктера Одди подразумевают наличие билиарной боли после холецистэктомии при исключении органической патологии — стриктур фатерова соска, панкреатита, неалкогольной жировой болезни печени, функциональной диспепсии, синдрома раздражённого кишечника, применения опиатов. Наличие данного функционального расстройства у лиц с сохраненным ЖП маловероятно.

Критериями для установления диагноза является наличие билиарной боли при отсутствии

конкрементов и другой органической патологии билиарного тракта, допускается отклонение показателей печеночных проб или дилатация желчных протоков. Неясно, когда именно должны быть выявлены данные изменения — во время приступа боли либо и вне его. К поддерживающим критериям относят нормальный уровень амилазы и липазы, нормальные показатели манометрии и, возможно, результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

В Римских критериях IV отказались от выделения трех типов нарушений функций сфинктера Одди. Первый тип расстройств, который, согласно предыдущим Рекомендациям, помимо билиарной боли, включал наличие изменённых функциональных проб печени в сочетании с дилатацией общего желчного протока, был отнесен к разряду органического стеноза, при котором требуется хирургическое лечение. Кроме того, в исследованиях EPISOD и EPISOD-2 [3], в которых изучали дисфункцию сфинктера Одди третьего типа (Римские критерии III, 2006), установлено отсутствие достоверных различий в частоте купирования боли в зависимости от варианта проведённой сфинктеротомии или в группе сравнения (отсутствие вмешательства). Результаты этих исследований позволили исключить спазм как причину билиарной боли после холецистэктомии у пациентов без признаков нарушения оттока желчи, т. е. без изменения печеночных проб или дилатации желчных протоков.

Таким образом, в новых Критериях остался только один вариант, соответствующий нарушению функций сфинктера Одди второго типа в предыдущих Критериях. Алгоритм диагностики у лиц с болью билиарного типа после холецистэктомии включает УЗИ брюшной полости, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и другие визуализирующие методы диагностики (КТ и МРТ), что позволяет выявить конкременты в протоковой системе, панкреатит, опухоль, поражение печени и другую органическую патологию. Отсутствие расширения протоков и изменения печеночных проб свидетельствуют в пользу функциональной билиарной боли.

При наличии отмеченных выше отклонений целесообразно проведение *эндоскопического УЗИ* (эндоУЗИ), на основании результатов которого можно с большой долей вероятности высказать предположение о нарушениях функций сфинктера Одди, что в ряде случаев может быть подтверждено результатами гепатобилиарной сцинтиграфии.

Механизмы развития боли после холецистэктомии объясняют развитием сенситизации, которую не всегда удается устранить после холецистэктомии в связи с широкой зоной общей иннервации всего региона.

Терапия данного функционального расстройства включает препараты разных классов: бло-

каторы кальциевых каналов (нифедипин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тримебутин, гиосцина бутилбромид, оксид азота, нейромодуляторы (амитриптилин). Эффект от этих средств неспецифичен, они оказывают действие на всем протяжении ЖКТ, а также в отношении других органов брюшной полости. Кроме того, эффект от плацебо отмечается у трети пациентов.

Существенно изменилось отношение к нарушению функций сфинктера Одди панкреатического типа. Данную патологию рассматривают как причину возникновения эпизодов панкреатита (рецидивирующий панкреатит). Установлено, что при панкреатитах разной этиологии давление в области панкреатической части сфинктера Одди повышается на 50–78% [4, 5]. Критерием диагностики этого расстройства является подтвержденный острый рецидивирующий панкреатит — эпизоды острого панкреатита (боли с повышением уровня амилазы или липазы более чем в 3 раза и объективные доказательства наличия панкреатита) при исключении другой этиологии заболевания (алкоголь, опиаты и др.) и отсутствии патологии билиарного тракта при использовании разных методов диагностики, включая эндоУЗИ, манометрию, *эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию* (ЭРПХГ). В отличие от предыдущих рекомендаций (Римские критерии II и III), в которых оно было отнесено фактически к референсным, ЭРПХГ не рекомендуется для широкого применения.

Таким образом, появление новых рекомендаций, несомненно, корректирует наши знания в области нарушений функции билиарного тракта.

Доцент Ю.О. Шульпекова: Действующее вещество препарата «Одестон» — гимекромон (синоним: 4-метил-умбеллиферон) — представляет собой гидроксипроизводное кумарина. Модифицированный 4-метил-умбеллиферон в форме гликозида, глюкуронида и терпеновых спиртов содержится во многих лекарственных растениях (любисток — *Levisticum officinale*, ромашка — *Matricaria recutita*, анис — *Pimpinella anisum*, кориандр — *Coriandrum sativum*), но особенно им богаты зонтичные растения.

Гимекромон не проявляет свойств антикоагулянта, является холеретиком и спазмолитиком. В Европе он зарегистрирован как препарат для лечения дискинезии желчных путей, эффективность и безопасность гимекромона доказаны в ряде исследований. Показана способность гимекромона купировать билиарную боль, диспепсические явления, увеличивать холерез, оказывать спазмолитическое действие на сфинктер Одди в отсутствие сокращения ЖП [6, 7].

Гимекромон всасывается в тонкой кишке и по воротной вене поступает в печень, где захватывается переносчиком органических анионов гепатоцитов (organic anions transporting pump,

ОАТР). Наличие гидроксильной группы в структуре 4-метил-умбеллиферона дает ему преимущество в связывании с ОАТР и ускоряет перенос в цитоплазму, что объясняет низкую системную биодоступность препарата (<3%) [8]. В гепатоцитах 90% гимекромона претерпевает конъюгацию с глюкуроновой кислотой, затем происходит его экскреция в желчь, сопряженная с секрецией Na^+ , K^+ , бикарбонатов и пассивным транспортом воды: таким образом проявляется холеретический эффект препарата. Этот процесс опосредован мультиспецифическим транспортером органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT). Гидроксильная группа в молекуле гимекромона ускоряет его связывание, выведение в желчь, обеспечивая таким образом выраженный холерез [9]. Препарат не усиливает синтез желчных кислот [10].

Для лечения дискинезии желчных путей препарат применяют в дозах 800–1200 мг/сут. Случай самого длительного непрерывного приема гимекромона в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 3 мес для лечения дискинезии желчных путей описан в работе E. Trabuocchi и соавт. [11]. Доказана хорошая переносимость препарата.

Спазмолитическое действие гимекромона можно объяснить прямым миотропным влиянием на гладкую мускулатуру, свойственным кумариновым производным, которые расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, ЖКТ, мочевых путей даже в условиях спазма, вызванного ацетилхолином, адреналином, хлоридом бария. Эти действия препарата связывают с влиянием на концентрацию оксида азота и циклического аденозин- и гуанозинмонофосфата (цАМФ, цГМФ), которые снижают концентрацию Ca^{2+} в клетке [12–17].

В связи с тем что гимекромон практически не проникает в системный кровоток, а концентрируется в желчи, его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров. Препарат не стимулирует сокращение ЖП [12].

Получены данные, согласно которым гимекромон также проявляет противовоспалительное действие [6].

Доктор медицинских наук Э.Я. Селезнева и профессор Д.С. Бордин: У части пациентов с билиарным сладжем на фоне лечения препаратами УДХК сохраняются симптомы билиарной диспепсии, что, вероятно, может быть связано с нарушениями моторной функции билиарного тракта, которые не купируются препаратами УДХК.

Логично предположить, что добавление к УДХК препарата, оказывающего селективное спазмолитическое действие на сфинктерный аппарат и влияющего на моторную функцию желчных путей, позволит купировать боль и достичь лучших результатов лечения, улучшить самочувствие и повысить качество жизни больных.

В связи с этим на клинической базе МКНПЦ проводят исследование с целью оценки клинических преимуществ сочетанной терапии УДХК со спазмолитиком у больных с билиарным сладжем 2-го типа (эхонеоднородная желчь с наличием сгустков). В исследование планируют включить 60 пациентов, в данный момент в нем принимают участие 43 пациента, которые методом случайного отбора разделены на две группы: пациентам из 1-й группы проводят монотерапию УДХК в дозе 12–15 мг/кг в сутки в течение 4 нед, из 2-й — комбинированную терапию УДХК в дозе 12–15 мг/кг в сутки с гимекроном в течение 4 нед.

На фоне проводимой терапии более значительное уменьшение выраженности симптомов билиарной диспепсии (боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота) отмечено во 2-й группе больных (УДХК + гимекромон [Одестон]). Особое внимание обращает на себя уменьшение интенсивности боли в правом подреберье после еды, обусловленное спазмолитическим эффектом Одестона.

При оценке динамики качества жизни (Опросник SF-36) на фоне лечения в 1-й группе больных отмечено достоверное повышение показателей по шкалам социального функционирования, жизнеспособности, самооценки психического здоровья (настроения). Во 2-й группе (комбинированная терапия) также наблюдалась выраженная положительная динамика показателей по шкалам социального функционирования и жизнеспособности. В обеих группах установлено улучшение показателей по шкале соматической боли (bodily pain, BP). При этом межгрупповые различия были недостоверными. Отмечена выраженная положительная динамика самочувствия по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ) на фоне лечения ($p < 0,01$), сопоставимая в обеих группах.

Согласно результатам лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови), до и после лечения патологических изменений в обеих группах не выявлено, что доказывает безопасность проводимой терапии.

При изучении *сократительной функции желчного пузыря* (СФЖП) ее достоверного изменения в обеих группах не выявлено: в 1-й группе (УДХК) СФЖП составила $66,59 \pm 16,88\%$ до лечения и $68,85 \pm 15,47\%$ после него ($p = 0,33$), во 2-й группе (УДХК + Одестон) — $73,91 \pm 12,15$ и $71,80 \pm 15,41\%$ соответственно ($p = 0,31$). Следовательно, под влиянием комбинированной терапии (УДХК + Одестон) СФЖП не повышается, что свидетельствует о ее безопасности при *желчнокаменной болезни* (ЖКБ).

При изучении содержимого ЖП по результатам эхографического исследования переход билиарного сладжа в I стадию был отмечен в обеих группах у 33% больных. Что касается остальных больных, улучшение характеристик содержимого ЖП (уменьшение количества сгустков, взвеси,

слоя экзогенной желчи) в 1-й группе зафиксировано у 48%, во 2-й — у 62%.

Таким образом, предварительные результаты исследования позволяют предположить, что при билиарном сладже 2-го типа более эффективно сочетание УДХК с Одестон.

Доцент А.В. Охлобистин: Образование билиарного сладжа — очень распространённая патология. По данным литературы, частота выявления билиарного сладжа в общей популяции лиц, у которых отсутствует ЖКБ, составляет 1,7–4%, среди лиц, предъявляющих жалобы на нарушение функций органов пищеварения, — 7–8%, среди больных с диспепсией билиарного типа — 24,4–55%. С точки зрения современной концепции патогенеза ЖКБ, билиарный сладж рассматривают как предстadium формирования камней в ЖП. В то же время роль билиарного сладжа в развитии патологии поджелудочной железы не вполне ясна. Даже статистика диагностики сладжа при идиопатическом остром панкреатите варьирует в очень широких пределах — от 7 до 66% больных [18–20]. Результаты манометрии *главного панкреатического протока* (ГПП) и сфинктера Одди свидетельствуют о том, что частота сокращений сфинктера Одди у больных идиопатическим *хроническим панкреатитом* — ХП (сладж) и билиарным ХП (холецистолитиаз) была достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом отмечалась корреляция между давлением в ГПП и моторикой сфинктера Одди. На основании этого был сделан вывод, что при идиопатическом и билиарном ХП существует дисфункция сфинктера Одди, которая определяет более высокое протоковое давление [21]. В проспективном исследовании, в ходе которого в течение 10 лет проводили наблюдение за пациентами со сладжем ЖП, установлена более высокая частота эпизодов не только билиарной колики и острого холецистита, но и острого панкреатита по сравнению с таковой у пациентов без сладжа [22].

В исследовании, в котором проводили оценку эффективности гимекромона (препарат «Одестон» производства компании «Адамет») при билиарной патологии по результатам УЗ-холецистографии, выполненном в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2000 г. с участием пациентов с воспалительными заболеваниями билиарного тракта (1-я группа), ЖКБ (2-я группа) и дисфункцией желчных путей с гипертономусом сфинктера Одди (3-я группа), получен выраженный эффект у большинства больных первых двух групп и у всех пациентов, входивших в 3-ю группу. У больных отмечена нормализация сократительной способности ЖП и тонуса сфинктера Одди, уменьшение УЗ-признаков воспаления. Провокаций желчных

колик у пациентов с ЖКБ не наблюдалось, токсические эффекты отсутствовали [23].

В 2016 г. проведено обследование пациентов многопрофильного специализированного стационара, в ходе которого оценивали частоту выявления билиарного сладжа, сочетания его различных форм и достоверных признаков ХП (по Кембриджской классификации). Скрининговая часть исследования включала анализ более 5000 протоколов трансабдоминального и эндоскопического УЗИ и КТ пациентов, которым был установлен диагноз «панкреатит», с целью выявления признаков ХП, по крайней мере лёгкой степени.

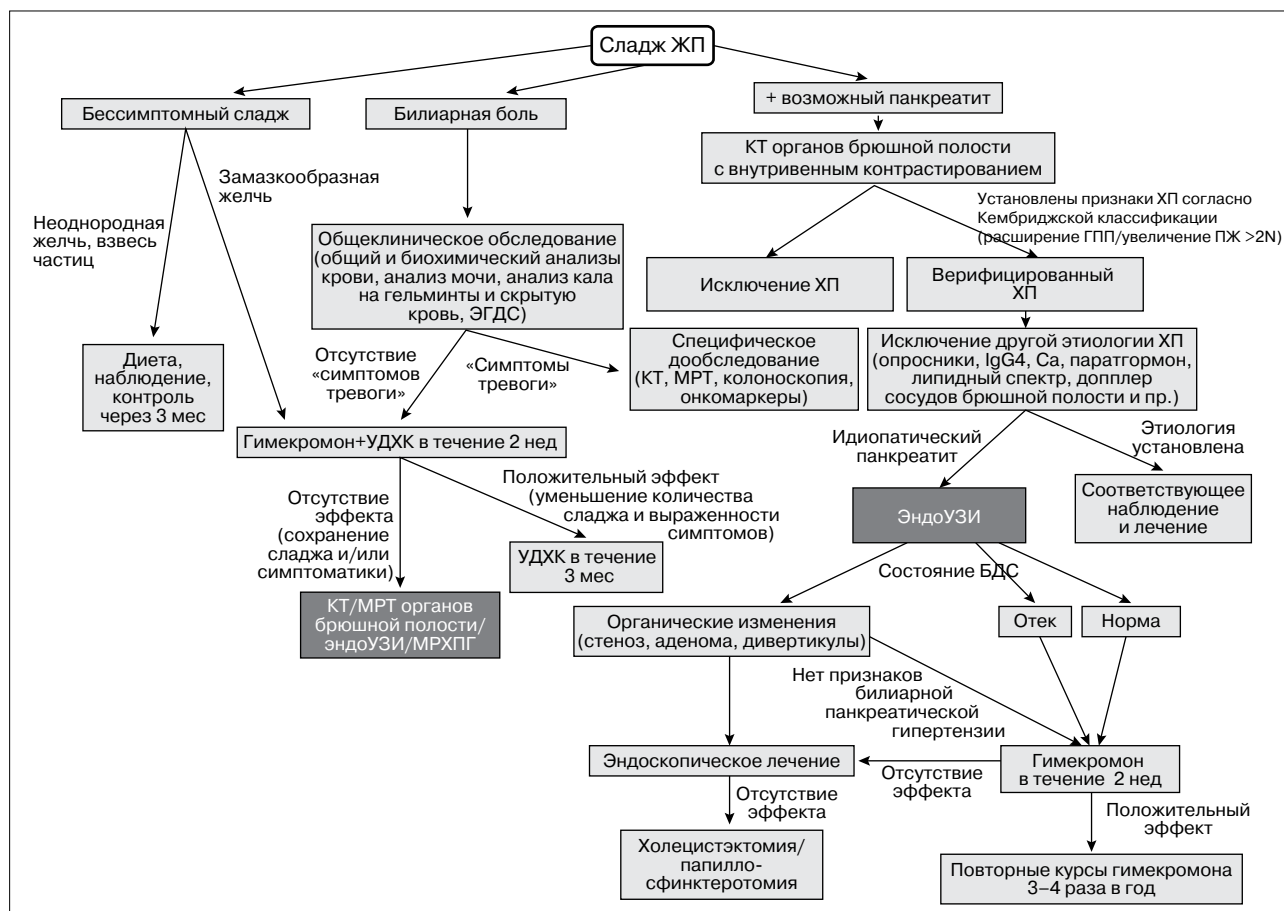
Признаки билиарного сладжа по данным УЗИ были обнаружены у 85% больных из различных отделений Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Частота выявления билиарного сладжа в целом (без учета его формы) достоверно не различалась у пациентов с ХП (78%) и без такового (87%). При анализе различных форм сладжа было установлено, что чаще всего определяют эхонеоднородную желчь со сгустками (91,3%), существенно реже — взвесь гиперэхогенных частиц (6,6%) и замазкообразную желчь (2,1%). При обнаружении замазкообразной желчи достоверно чаще выявляли признаки ХП (33,3%), чем при определении неоднородной желчи (7,7%) и взвеси частиц (1,7%).

В последнее исследование эффективности гимекромона были включены пациенты с признаками ХП и сладжем ЖП (сохранный ЖП и отсутствие холецистолитиаза), не получающие препараты, влияющие на моторику ЖП. Всего в исследование включены 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин), средний возраст которых $53,6 \pm 3,4$ года (от 24 до 77 лет). При проведении эндоУЗИ изменения *большого дуоденального сосочка* (БДС) обнаружены у 88% больных: отек у 43%, дивертикулы у 14%, фиброз у 14%.

Достоверное улучшение клинической картины констатировали по следующим показателям: боль в животе, тошнота, чувство тяжести в животе и вздутие живота. У большинства пациентов купирование боли в животе было достигнуто в сроки до 6 дней, у всех — до 8 дней. Большинство пациентов были удовлетворены лечением. В 2 случаях в связи с послабляющим эффектом препарата (что можно объяснить активным опорожнением ЖП) исследование было прекращено раньше намеченного срока, после отмены препарата стул у пациентов нормализовался.

По данным Опросника SF-36 отмечено достоверное улучшение по шкале соматической боли (BP) с $57,3 \pm 17,7$ до $76,1 \pm 22,0$ баллов.

Согласно результатам лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови), достоверной динамики показателей после лече-



Алгоритм ведения пациентов со сладжем ЖП. МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатикография
Algorithm of patient management with gallbladder sludge

ния по сравнению с исходными не выявлено, что доказывает безопасность проведенной терапии.

УЗИ показало достоверное улучшение состояния содержимого ЖП: более чем у 60% больных после курса терапии содержимое ЖП было однородным. По результатам УЗ-холецистографии отмечено увеличение частоты сокращения ЖП: доля больных с пониженной сократимостью уменьшилась с 39 до 26%, с нормальной — увеличилась с 43 до 53%.

Таким образом, билиарный сладж, в том числе недиагностированный при рутинном обследовании, может быть одним из факторов развития ХП. Гимекромон (Одестон) хорошо переносят больные, он безопасен, быстро нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП и сладжем ЖП. Необходима оценка состояния больных в отдаленные сроки на фоне проведения повторных курсов терапии гимекроном.

При ведении пациентов со сладжем ЖП следует учитывать наличие эпизодов желчной колики в анамнезе, факторов риска развития ЖКБ, форму сладжа (развитие холецистолитиаза наиболее вероятно при замазкообразной желчи), оценивать ответ на диетотерапию. Затем решают вопрос

о проведении литолитической терапии и/или выполнении холецистэктомии у пациентов с калькулезным холециститом. При выявлении признаков поражения ЖП требуется их строгая оценка по Кембриджской системе, при необходимости проводят дообследование больного (КТ/МРТ органов брюшной полости). При верификации ХП у пациентов со сладжем ЖП, предъявляющих жалобы на боль в животе, необходимо выполнить эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны для установления показаний к выполнению эндоскопической операции. В то же время отсутствие органических изменений в органах брюшной полости, за исключением сладжа ЖП, у пациентов с хронической болью в животе может свидетельствовать о нарушении функции ЖП. В таком случае нужно провести рутинное скрининговое обследование (эндо-скопическая гастродуоденоскопия — ЭГДС, колоноскопия, исследования для исключения целиакии, кишечных инфекций) и решить вопрос о ведении пациента совместно с психотерапевтом или психиатром.

Решение коллегии экспертов:

Алгоритм ведения пациентов со сладжем ЖП должен быть максимально простым и ориенти-

рован на врача общей практики. При выявлении сладжа ЖП у пациента, предъявляющего жалобы на боль в правом подреберье, необходимо провести общеклиническое обследование (общий и биохимический анализы крови, анализы мочи и кала, ЭГДС) для исключения других клинически значимых заболеваний (опухоли, острый холецистит, панкреатит). При отсутствии других изменений, кроме сладжа, показано проведение начального курса терапии гимекрономом в сочетании с препаратом УДХК в течение 2 нед с последующей оценкой его эффективности по клинической картине и результатам УЗИ. При положительном ответе на первичный курс терапии продолжают лечение УДХК в течение 3 мес.

Пациентам с бессимптомным сладжем при наличии замазкообразной желчи (что определяет высокий риск развития как ЖКБ, так

и билиарного панкреатита) также показано проведение первичного курса терапии гимекрономом и УДХК. Другие формы бессимптомного сладжа обычно являются показанием к диетотерапии и динамическому наблюдению за больным (УЗИ через 3 мес), при сохранении билиарного сладжа проводят терапию УДХК. При выявлении УЗ-признаков, характерных для ХП (например, расширение ГПП или значительное увеличение ПЖ, кисты, кальцинаты), обязательна верификация диагноза с помощью КТ с внутривенным контрастированием. В качестве одного из базисных препаратов в этом случае нужно использовать селективные спазмолитики (например, гимекромон). Необходима также оценка показаний к эндоскопическому лечению (обычно с помощью эндоУЗИ).

Список литературы / Reference

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016 (DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033).
2. Goussous N., Kowdley G.C., Sardana N., Spiegler E., Cunningham S.C. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion* 2014;90(3):147-54.
3. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(20):2101-9.
4. Tarnasky P.R., Hoffman B., Aabakken L., Knappe W.L., Coyle W., Pineau B. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(7):1125-9.
5. Devereaux B.M., Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis. *Curr Gastroenterol Reports* 2002;4(2):153-9.
6. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N. et al. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol* 2015;6:123.
7. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Under Exp Clin Res* 2001; 27(5-6):223-31.
8. Garrett E.R., Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci* 1994;83(1):115-6.
9. Takeda S., Aburada M. The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobio-dynamics* 1981;4(9):724-34.
10. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jap J Pharmacol* 1977;27(1):71-8.
11. Trabucchi E., Baratti C., Centemero A., Zuin M., Rizzitelli E., Colombo R. Controlled study of the effects of tiopramide on biliary dyskinesia. *Pharmatherapeutica* 1986;4(9):541-50.
12. Stacchino C., Spano R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Bollettino Chim Farma* 1983;122(3):158-60.
13. Godfraind T., Lesne M. The uptake of cardiac glycosides by intestinal smooth muscle of the guinea-pig in relation to digitalis receptors. *Br J Pharmacol* 1970;38(2):345-52.
14. Leal L.K., Nechio M., Silveira E.R., Canuto K.M., Fontenele J.B., Ribeiro R.A. et al. Anti-inflammatory and smooth muscle relaxant activities of the hydroalcoholic extract and chemical constituents from *Amburana cearensis* A C Smith. *Phytother Res* 2003;17(4):335-40.
15. Hoult J.R., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen Pharmacol* 1996; 27(4):713-22.
16. Najmanova I., Dosedel M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipsky T., Riha M. et al. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15(9):830-49.
17. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch Med Wschr* 2005;130(34-35):1938-43 (DOI:10.1055/s-2005-872606).
18. Venu R.P., Geenen J.E., Hogan W., Stone J., Johnson G.K., Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34(1):56-60.
19. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1992;326(9):589-93.
20. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101(6):1701-9.
21. Okazaki K., Yamamoto Y., Nishimori I., Nishioka T., Kagiya S., Tamura S. et al. Motility of the sphincter of Oddi and pancreatic main ductal pressure in patients with alcoholic, gallstone-associated, and idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(8):820-6.
22. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(7):594-8.
23. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000; (3):87-90 [Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Odeston treatment experience at chronic gallbladder and biliary diseases. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2000; (3):87-90].

Перечень статей, опубликованных в 2016 г.

От редакции

- Выдающийся русский физиолог Александр Михайлович Уголев (К 90-летию со дня рождения)..... 1,4
- От редактора номера2,4; 5,4; 6,4

Лекции и обзоры

- Блюм Хуберт Э.* — Персонализированный подход в гастроэнтерологии и гепатологии: достижения 2016 года..... 3,4
- Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т.* — Роль микробиома в развитии болезней пищевода.....3,11
- Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т., Абгаджав Э.З.* — Роль дисфункции митохондрий и лизосом в патогенезе острого панкреатита 2,6
- Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В.* — Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? 6,5
- Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В.* — Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника..... 4,4
- Кашух Е.А., Ивашкин В.Т.* — Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы..... 1,8
- Лемешко З.А.* — Возможности лучевых методов исследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний1,15
- Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М.* — Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии 5,6
- Сулаева О.Н., Уоллес Дж.Л.* — Новая стратегия гастроинтестинальной протекции с использованием газообразных медиаторов3,17

Оригинальные исследования

- Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е.* — Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта.....1,20

- Бубнова Е.А., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Павленко В.В.* — Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника6,32

- Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Лукьянова А.В., Нагаева О.А., Стешиц А.С., Брук П.Г.* — Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг.6,24

- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашивили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В.* — Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (*Результаты наблюдательного исследования*)4,14

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С.* — Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника.....3,24

- Курилович С.А., Чекалина Е.А., Белковец А.В., Щербакова Л.В.* — Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторингирования внутрижелудочного pH3,33

- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т.* — Гематологические проявления аутоиммунного гастрита.....1,37

- Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т.* — Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита.....5,13

- Маев И.В., Кочетов С.А.* — Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии....1,29

- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д.* — Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля4,24

Поливанова Т.В., Вишнев В.А. — Распространенность *Saga*-штамма *H. pylori* и ассоциированного с ним гастрита у школьников Тывы разных возрастных групп.....6,18

Сулаева О.Н., Кондратенко П.Г., Делий В.Ю., Жариков С.О. — Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны.....5,21

Щанова Н.О., Прохорова Л.В. — Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.....2,11

Гепатология

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Дранкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. — Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации.....2,24

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. — Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени...4,71

Котович М.М., Манеров Ф.К., Лучшева Е.В. — Нозологические аспекты гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте.....1,54

Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Морозов В.Г., Пасечников В.Д., Хоменко И.Ю., Ягода А.В., Ивашкин В.Т. — Пегилированный интерферон альфа-2b «ПегАльтевир» в лечении хронического гепатита С (Результаты рандомизированного клинического исследования).....6,69

Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Аюшева Г.И., Масленников Р.В. — Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы.....3,41

Маевская М.В., Морозова М.А. — Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.....4,55

Надинская М.Ю., Люсина Е.О., Павлов Ч.С. — Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование.....4,62

Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. — Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия.....1,44

Павлов Ч.С., Кузнецова Е.А., Семенистая М.Ч., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В.....2,19

Старостина Е.Е., Соколова М.В., Самоходская Л.М., Розина Т.П., Краснова Т.Н., Яровая Е.Б., Мухин Н.А. — Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С.....5,28

Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. — Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров.....3,52

Широкова Е.Н., Шептулина А.Ф. — Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом.....5,36

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Лосик Е.А. — К вопросу о безопасности приема ингибиторов протонной помпы.....3,87

Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. — Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка.....6,55

Шептулин А.А. — Основные положения Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*.....1,59

Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. — Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения?.....5,99

Шептулин А.А., Курбатова А.А. — Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра.....4,124

Шептулина А.Ф., Охлобыстина О.З., Шифрин О.С. — Синдром короткой кишки: особенности патогенеза, клиники, лечения.....2,73

Клинические рекомендации

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. — Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни.....3,64

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.,
Годжелло Э.А., Маев И.В., Евсютина Ю.В.,
Лапина Т.Л., Сторонова О.А. — Рекомендации
Российской гастроэнтерологической ассоциации
по диагностике и лечению ахалазии кардии
и кардиоспазма 4,36

Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И.,
Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В.,
Жуков Б.Н., Карпухин О.Ю., Кузьминов А.М.,
Куликовский В.Ф., Лапина Т.Л., Лахин А.В.,
Маев И.В., Москалев А.И., Муравьев А.В.,
Половинкин В.В., Полуэктова Е.А.,
Стойко Ю.М., Тимербулатов В.М.,
Трухманов А.С., Фролов С.А., Чибисов Г.И.,
Шифрин О.С., Шептулин А.А., Халиф И.Л.,
Эфрон А.Г., Яновой В.В. — Рекомендации
Российской гастроэнтерологической ассоциации
и Ассоциации колопроктологов России
по диагностике и лечению взрослых
больных дивертикулярной болезнью
ободочной кишки 1,65

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.,
Маев И.В., Баранская Е.К.,
Трухманов А.С., Лапина Т.Л.,
Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. —
Клинические рекомендации Российской
гастроэнтерологической ассоциации
по диагностике и лечению язвенной болезни 6,40

Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В.,
Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.,
Тертычный А.С., Трухманов А.С.,
Шептулин А.А., Баранская Е.К.,
Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. — Рекомендации
Российской гастроэнтерологической ассоциации
по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-
ассоциированной болезни 5,56

Клинический разбор

Жаркова М.С., Маевская М.В.,
Некрасова Т.П., Масленников Р.В.,
Ивашкин В.Т. — Гепатоспленомегалия
и выраженная гиперхолестеринемия
у пациентки 18 лет 6,84

Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И.,
Степанов А.В., Антонова Т.В.,
Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. —
Пациентка 29 лет с интерстициальными
изменениями в легких и диареей 2,79

Румянцев Д.Е., Трухманов А.С.,
Шептулина А.Ф., Юрьева Е.Ю.,
Напалкова Н.Н., Сторонова О.А.,
Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. —
Некупируемая икота у пациента 64 лет 3,93

Тихонов И.Н., Жаркова М.С.,
Маевская М.В., Павлов Ч.С.,
Некрасова Т.П., Шептулина А.Ф.,
Ивашкин В.Т. — Рецидивирующий
холестаз у пациента 16 лет 4,103

Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.,
Ивашкин В.Т., Тертычный А.С., Иванова А.Г.,
Фёдоров Д.Н. — Диарея у пациентки 54 лет,
перенесшей тотальную колэктомию 1,81

Шептулина А.Ф., Ондос Ш.А.,
Маевская М.В., Ивашкин В.Т. —
Фульминантная печеночная недостаточность
у пациентки 30 лет 5,45

Новости колопроктологии

Конович Е.А., Широких К.Е., Халиф И.Л.,
Шапина М.В. — Цитокины толстой кишки
при тяжелой форме язвенного колита 1,93

Конович Е.А., Широких К.Е.,
Шапина М.В., Халиф И.Л. — Факторы
роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины
(MCP-1, MIP-1 β) в толстой кишке при
тяжелой форме язвенного колита 5,74

Кузнецова Д.А., Мерзляков М.В.,
Вавин Г.В., Разумов А.С., Эмануэль В.Л. —
Популяционные особенности распространенности
и клинико-диагностической значимости
полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных
с болезнью Крона 4,116

Кузьминов А.М., Фролов С.А.,
Вышегородцев Д.В., Короник В.Ю.,
Минбаев Ш.Т., Богормистров И.С.,
Черножукова М.О. — Возможности
применения биоматериалов в лечении
свищей прямой кишки 3,81

Никитин А.В., Васильева Л.В.,
Матюхин А.А. — Неинвазивные маркеры
активности воспалительных заболеваний
кишечника 6,106

Садыгова Г.Г. — Внекишечные проявления
воспалительных заболеваний кишечника:
артропатии и артриты 6,101

Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В.,
Зенкина Е.В. — Алгоритм использования
иммунохимических копротестов в выявлении
группы риска наличия колоректального рака
и других клинически значимых заболеваний
желудочно-кишечного тракта 2,50

Титов А.Ю., Абрицова М.В., Орлова Л.П.,
Фоменко О.Ю., Трубаева Ю.Л.,
Мтвралашвили Д.А. — Сравнительная
эффективность доплерографируемой
деартеризации с мукопексией
и геморроидэктомии 2,58

Халиф И.Л., Шапина М.В. — Применение
ведолизумаба при воспалительных
заболеваниях кишечника 6,92

Царьков П.В., Ефетов С.К., Тулина И.А.,
Кравченко А.Ю., Сидорова Л.В. — Техника
резекции крестца при комбинированных
операциях по поводу местно-распространенного
рака прямой кишки 5,92

Царьков П.В., Кравченко А.Ю.,
Тулина И.А., Киценко Ю.Е. — Непосредственные и отдаленные результаты трехэтапного хирургического лечения язвенного колита с формированием J-образного илеорезервуара ... 2,64

Царьков П.В., Решетов И.В., Тулина И.А.,
Кравченко А.Ю., Федоров Д.Н., Леонтьев А.В. — Клинико-морфологическое сравнение результатов открытых и лапароскопических резекций левых отделов ободочной кишки с ДЗ-лимфодиссекцией по поводу рака 5,82

Царьков П.В., Тулина И.А., Кравченко А.Ю.,
Леонтьев А.В. — Непосредственные результаты лапароскопической и открытой мезоколонэктомии с ДЗ лимфодиссекцией при раке левых отделов ободочной кишки 1,99

Черножукова М.О., Кузьминов А.М.,
Фролов С.А., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т.,
Елигулашвили Р.Р. — Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки (Обзор литературы) 5,66

Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. — Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника 2,43

Щукина О.Б., Кондрашина Э.А.,
Харитидис А.М., Вепрева Е.Г.,
Харитонов А.Г., Барановский А.Ю. — Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона 6,112

От фундаментальной науки к клинической практике

Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. — Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома 6,120

Обмен опытом

Булгаков С.А. — Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата 3,103

Лемешко З.А., Шифрин О.С., Королев А.В.,
Лемина Т.Л., Соколова И.А., Леонович А.Е.,
Леско К.А., Тертышный А.С., Ивашкин В.Т. — Трудности диагностики хронической тонкокишечной непроходимости у пациента с дивертикулум Меккеля и эктопированной в его стенку поджелудочной железой 2,92

Маевская М.В., Маевский Р.М. — Еда как образ жизни 5,104

Нечитай А.М., Зобнина М.В.,
Черкасова Л.М., Перфильев И.Б.,
Кривоносов В.А. — Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки 1,107

Школа клинициста

Клинические задачи 1,116; 2,99; 3,113;
4,131; 5,116; 6,124

Информация

Ивашкин В.Т., Алексеенко С.А.,
Колесова Т.А., Корочанская Н.В.,
Полуэктова Е.А., Симаненков В.И.,
Ткачев А.В., Трухманов А.С., Хлынов И.Б.,
Шептулин А.А., Шифрин О.С. — Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта 4,129

Ивашкин В.Т., Маев И.В.,
Ивашкин К.В., Корочанская Н.В.,
Лопина О.Д., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А.,
Румянцева Д.Е., Симаненков В.И.,
Трухманов А.С., Хлынов И.Б.,
Шептулин А.А. — Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (Резолюция Экспертного совета 12–13 марта 2016) 3,115

Ивашкин В.Т., Маев И.В.,
Шептулин А.А., Алексеева О.П.,
Баранская Е.К., Ивашкин К.В.,
Калинин А.В., Корочанская Н.В.,
Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л.,
Плотникова Е.Ю., Полуэктова Е.А.,
Симаненков В.И., Сторонова О.А.,
Ткачев А.В., Шифрин О.С.,
Тарасова Л.В., Хлынов И.Б. — Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника?» 2,101

Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В.,
Бордин Д.С., Осипенко М.Ф., Селезнева Э.Я.,
Шульпекова Ю.О., Абдулхаков С.Р.,
Алексеева О.П., Бакулин И.Г.,
Воложанина Л.Г., Гриневич В.Б.,
Бакулина Н.В., Колесова Т.А.,
Корочанская Н.В., Путинцева И.В.,
Сарсенбаева А.С., Язенок Н.С. — Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре» 6,127

Перечень статей, опубликованных в 2016 г. 6,135

Список авторов 6,139

Список авторов

- Абгаджав Э.З. 2,6
 Абдулхаков С.Р. 6,127
 Абрицова М.В. 2,58
 Алексеева О.П. 1,20; 2,101; 6,127
 Алексеенко С.А. 4,129
 Алимов А.В. 6,24
 Антонова Т.В. 2,79; 5,13
 Арнаутов В.С. 3,24
 Ачкасов С.И. 1,65
 Аюшева Г.И. 3,41
- Бакулин И.Г. 4,24; 6,127
 Бакулина Н.В. 6,127
 Барановский А.Ю. 6,112
 Баранская Е.К. 2,101; 3,64; 5,56; 6,40
 Белковец А.В. 3,33
 Белостоцкий А.В. 3,24; 4,14
 Бениашвили А.Г. 4,14
 Бессонова Е.Н. 4,71; 6,69
 Блюм Хуберт Э. 3,4
 Богомолов П.О. 6,69
 Богормистров И.С. 3,81
 Бордин Д.С. 6,127
 Брук П.Г. 6,24
 Бубнова Е.А. 6,32
 Буеверов А.О. 2,24
 Булгаков С.А. 3,103
 Бурков С.Г. 6,40
- Вавин Г.В. 4,116
 Васильев С.В. 1,65
 Васильева Л.В. 6,106
 Вепрева Е.Г. 6,112
 Визе-Хрипунова М.А. 2,43; 5,99
 Вологжанина Л.Г. 6,127
 Вшивков В.А. 6,18
 Вышегородцев Д.В. 3,81
- Гарбузенко Д.В. 4,71
 Гейвандова Н.И. 6,69
 Годжелло Э.А. 4,36
 Гонтаренко Н.В. 6,5
 Горячева Е.Е. 1,20
 Григорьев Е.Г. 1,65
- Гриневич В.Б. 6,127
- Дамулин И.В. 1,44
 Делий В.Ю. 5,21
 Дехнич Н.Н. 6,24
 Драпкина О.М. 2,24
 Дроздова А.А. 3,24
 Дудка В.В. 1,65
- Евсютина Ю.В. 2,6; 3,11; 4,36
 Елигулашвили Р.Р. 5,66
 Ефетов С.К. 5,92
- Жариков С.О. 5,21
 Жаркова М.С. 3,41; 4,103; 6,84
 Жданов К.В. 6,69
 Жуков Б.Н. 1,65
- Зенкина Е.В. 2,50
 Зобнина М.В. 1,107
- Иванова А.Г. 1,81
 Иванчик Н.В. 6,24
 Ивашкин В.Т. 1,8,37,44,65,81; 2,6,19,24,79,92,101; 3,11,24,41,52,64,93,115; 4,14,36,71,103,129; 5,13,45,56; 6,40,55,69,84,120,127
 Ивашкин К.В. 2,101; 3,115; 5,56
- Калинин А.В. 2,101; 6,40
 Каратеев А.Е. 6,5
 Кардымон О.Л. 4,4
 Карпухин О.Ю. 1,65
 Касимова Л.Н. 1,20
 Кашух Е.А. 1,8
 Киценко Ю.Е. 2,64
 Козлов Р.С. 6,24
 Кокина Н.И. 2,79
 Колесова Т.А. 4,129; 6,127
 Кондратенко П.Г. 5,21
 Кондрашина Э.А. 6,112
 Конович Е.А. 1,93; 5,74
 Коньков М.Ю. 3,93
 Королев А.В. 2,92
 Королик В.Ю. 3,81; 5,66
- Корочанская Н.В. 2,101; 3,115; 4,129; 6,127
 Котович М.М. 1,54
 Кочетов С.А. 1,29
 Кравченко А.Ю. 1,99; 2,64; 5,82,92
 Краснова Т.Н. 5,28
 Кривоусков В.А. 1,107
 Кудрявцева А.В. 4,4
 Кузнецова Д.А. 4,116
 Кузнецова Е.А. 2,19
 Кузьминов А.М. 1,65; 3,81; 5,66
 Куликовский В.Ф. 1,65
 Курбатова А.А. 4,124
 Курилович С.А. 3,33
 Кучерявый Ю.А. 2,101
- Лапина Т.Л. 1,65; 2,101; 3,64,115; 4,36; 5,13,56; 6,40
 Лахин А.В. 1,65
 Лемешко З.А. 1,15; 2,92
 Лемина Т.Л. 2,92
 Леонович А.Е. 2,92
 Леонтьев А.В. 1,99; 5,82
 Лесько К.А. 2,92
 Лопина О.Д. 3,115
 Лосик Е.А. 1,37; 3,87; 5,13
 Лукьянова А.В. 6,24
 Луньков В.Д. 4,24
 Лучшева Е.В. 1,54
 Люсина Е.О. 4,24,62
 Ляшенко О.С. 4,14; 5,56
- Маев И.В. 1,29,65; 2,24,101; 3,64,115; 4,36; 5,56; 6,40
 Маевская М.В. 2,19,24; 3,41; 4,24,55,71,103; 5,45,104; 6,69,84
 Маевский Р.М. 5,104
 Маммаев С.Н. 2,24
 Манеров Ф.К. 1,54
 Маршутина Н.В. 2,50
 Масленников Р.В. 3,41; 6,84
 Матюхин А.А. 6,106
 Мерзляков М.В. 4,116

Минбаев Ш.Т. 3,81; 5,66	Садыгова Г.Г. 6,101	Хлынов И.Б. 2,101; 3,115; 4,129
Мороз Е.В. 6,5	Самоходская Л.М. 5,28	Хоменко И.Ю. 6,69
Морозов В.Г. 6,69	Сарсенбаева А.С. 6,127	Царьков П.В. 1,99; 2,64; 5,82,92
Морозова М.А. 4,55	Свистунов А.А. 5,6	Цуканов В.В. 2,24
Москалев А.И. 1,65	Селезнева Э.Я. 6,127	Цурган А.В. 6,5
Мтвралашвили Д.А. 2,58	Селиванова Л.С. 5,13	Чекалина Е.А. 3,33
Муравьев А.В. 1,65	Семенистая М.Ч. 2,19	Черкасова Л.М. 1,107
Мухин Н.А. 5,28	Сергеева Н.С. 2,50	Черножукова М.О. 3,81; 5,66
Нагаева О.А. 6,24	Сидорова Л.В. 5,92	Чибисов Г.И. 1,65
Надинская М.Ю. 4,62	Симаненков В.И. 2,101; 3,115; 4,129	Чирков А.А. 4,24
Напалкова Н.Н. 3,93	Соколова И.А. 2,92	Шапина М.В. 1,93; 5,74; 6,92
Некрасова Т.П. 3,41; 4,103; 6,84	Соколова М.В. 5,28	Шельгин Ю.А. 1,65
Нечипай А.М. 1,107	Старостина Е.Е. 5,28	Шептулин А.А. 1,59,65; 2,43,101; 3,24,64,115; 4,124,129; 5,56,99; 6,40
Никитин А.В. 6,106	Степанов А.В. 2,79	Шептулина А.Ф. 2,73; 3,52,93; 4,103; 5,36,45; 6,120
Ондос Ш.А. 5,45	Стешиц А.С. 6,24	Широких К.Е. 1,93; 5,74
Орлова Л.П. 2,58	Стойко Ю.М. 1,65	Широкова Е.Н. 2,24; 3,52; 5,36
Осадчук А.М. 5,6	Сторонова О.А. 2,101; 3,93; 4,36; 6,55	Шифрин О.С. 1,65,81; 2,73,92,101; 4,14,56,129; 5,56
Осадчук М.А. 5,6	Сулаева О.Н. 3,17; 5,21	Шульпекова Ю.О. 2,24; 3,64; 6,127
Осипенко М.Ф. 6,127	Тарасова Л.В. 2,101	Щанова Н.О. 2,11
Охлобыстин А.В. 3,64; 6,127	Тертычный А.С. 1,81; 2,79,92; 5,13,56	Щербакова Л.В. 3,33
Охлобыстина О.З. 2,73	Тимебулатов В.М. 1,65	Щукина О.Б. 6,112
Павленко В.В. 6,32	Титов А.Ю. 2,58	Эмануэль В.Л. 4,116
Павлов Ч.С. 1,44; 2,19,24; 4,62,71,103	Тихонов И.Н. 2,24; 4,103	Эфрон А.Г. 1,65
Пальгова Л.К. 2,24	Ткачев А.В. 2,101; 4,129; 6,40	Юрьева Е.Ю. 3,93
Пасечников В.Д. 6,69	Трубачева Ю.Л. 2,58	Юшук Н.Д. 5,56
Перфильев И.Б. 1,107	Трухманов А.С. 1,65; 3,64,93,115; 4,36,129; 5,56; 6,40,55	Ягода А.В. 6,69
Пирогова И.Ю. 4,71	Тулина И.А. 1,99; 2,64; 5,82,92	Язенок Н.С. 6,127
Плотникова Е.Ю. 2,101	Ульянин А.И. 1,81	Яновой В.В. 1,65
Поливанова Т.В. 6,18	Уоллес Дж.Л. 3,17	Яровая Е.Б. 5,28
Половинкин В.В. 1,65	Фёдоров Д.Н. 1,81; 5,82	
Полуэктова Е.А. 1,65,81; 2,101; 3,24,115; 4,14,129; 5,56	Федосьина Е.А. 4,71	
Поцхверашвили Н.Д. 2,79	Фоменко О.Ю. 2,58; 6,32	
Прохорова Л.В. 2,11	Фролов С.А. 1,65; 3,81; 5,66	
Путинцева И.В. 6,127	Халиф И.Л. 1,65,93; 5,74; 6,32,92	
Разумов А.С. 4,116	Харитидис А.М. 6,112	
Рейхарт Д.В. 3,24; 4,14	Харитонов А.Г. 6,112	
Решетов И.В. 5,82		
Розина Т.П. 5,28		
Румянцева Д.Е. 3,93,115		